

Université de Montréal

Évaluation des complications en chirurgie cardiaque  
*Vers une évaluation globale des procédures chirurgicales*

*Par*

Mélanie Hébert

Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de maîtrise  
en sciences biomédicales, option sciences cardiovasculaires

Avril 2020

© Mélanie Hébert, 2020



Université de Montréal  
Faculté de médecine

---

*Ce mémoire intitulé*

**Évaluation des complications en chirurgie cardiaque**  
***Vers une évaluation globale des procédures chirurgicales***

*Présenté par*

**Mélanie Hébert**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Dre Madeleine Durand**

Président-rapporteur

**Dr Louis-Mathieu Stevens**

Directeur de recherche

**Dr Raymond Cartier**

Codirecteur

**Dre Amal Bessissow**

Membre du jury



## Résumé

Ce mémoire adresse la problématique de la présentation des résultats chirurgicaux en chirurgie cardiaque. Les complications postopératoires sont d'étiologie et de sévérité variées, peuvent atteindre plusieurs systèmes physiologiques et nécessitent différents degrés de traitements. Elles consistent en une source importante de morbidités pour le patient, mais ne sont toutefois pas toujours présentées de manière optimale dans les essais cliniques.

En effet, les complications sont actuellement rapportées dans les études de manière hétérogène, ce qui nuit à la recherche en compliquant les comparaisons d'études, les revues systématiques et les méta-analyses. Plusieurs complications individuelles ont des systèmes de classification utilisés sporadiquement dans certains articles en chirurgie cardiaque, mais ceux-ci ne sont pas déployés de manière répandue. D'autre part, des classifications universelles s'appliquant à toutes les complications potentielles ont été adoptées dans la littérature chirurgicale, mais n'ont toutefois pas été implémentées en chirurgie cardiaque.

L'étude menée dans le cadre de ce travail a adapté et appliqué la classification de Clavien-Dindo (CCD) et le *Comprehensive Complication Index* (CCI) pour la première fois en chirurgie cardiaque. Mon étude démontre que les comorbidités importantes en chirurgie cardiaque et les chirurgies plus complexes sont prédictives de la sévérité des complications selon ces deux échelles. Également, le CCD et le CCI corrélient avec les durées de séjour aux soins intensifs et à l'hôpital après une chirurgie cardiaque.

En conclusion, la CCD et le CCI représentent de manière fiable la complexité de l'évolution postopératoire en chirurgie cardiaque. Cela pourrait adresser le manque de standardisation dans la présentation des complications dans les essais cliniques et uniformiser la manière de rapporter les événements adverses en chirurgie cardiaque. Cela aurait également de multiples applications dans les initiatives d'amélioration de la qualité des soins, dans les évaluations des procédures et des procédés, ainsi que dans l'avancement de la recherche.

**Mots-clés** : morbidités, complications postopératoires, présentation des résultats, chirurgie cardiaque, pontages coronariens, remplacements de valve cardiaque, classification de Clavien-Dindo, *Comprehensive Complication Index*.

## Abstract

This memoir addresses the challenge of outcome reporting in cardiac surgery. Postoperative complications are of varying etiology and severity, can affect several physiological systems and require different degrees of treatment. They are an important source of morbidity for the patient but are not always optimally presented in clinical trials.

Indeed, complications are currently reported in studies in a heterogeneous manner, which hampers research by complicating study comparisons, systematic reviews and meta-analyses. Many individual complications have classification systems that are used sporadically in some articles in cardiac surgery, but these are not widely used. On the other hand, universal classifications that apply to all potential complications have been adopted in the surgical literature, but none have been implemented in cardiac surgery yet.

The study conducted as part of this work adapted and applied the Clavien-Dindo Complications Classification (CDCC) and the Comprehensive Complication Index (CCI) for the first time in cardiac surgery. My study shows that the important comorbidities in cardiac surgery and more complex surgeries are predictive of the severity of complications according to both scales. Moreover, the CCD and CCI also correlate with the lengths of stay in the intensive care unit and hospital after cardiac surgery.

In conclusion, the CDCC and CCI reliably represent the complexity of the postoperative evolution in cardiac surgery. This could address the inconsistency with which complications are currently presented in surgical trials and standardize the way adverse outcomes are reported in cardiac surgery. This would have multiple applications in quality of care improvement initiatives, in evaluations of procedures and processes, and in advancement of research.

**Keywords:** morbidity, postoperative complications, outcome reporting, cardiac surgery, coronary artery bypass graft surgery, cardiac valve replacement, Clavien-Dindo Complications Classification, Comprehensive Complication Index.



# Table des matières

Résumé.....	5
Abstract.....	7
Table des matières.....	9
Liste des tableaux.....	11
Liste des sigles et abréviations.....	13
Remerciements.....	17
Introduction.....	19
Chapitre 1 – Chirurgie cardiaque.....	21
1.1 Les procédures.....	21
1.1.1 Chirurgie coronarienne.....	21
1.1.2 Chirurgie de remplacement valvulaire aortique.....	24
1.2 Complications en chirurgie cardiaque.....	28
1.2.1 Complications infectieuses.....	28
1.2.2 Complications rénales.....	30
1.2.3 Complications cardiaques.....	34
1.2.4 Complications hématologiques.....	37
1.2.5 Complications neurologiques.....	39
1.2.6 Complications respiratoires.....	42
Chapitre 2 – Justification pour des résultats uniformes.....	47
2.1 Variabilité en présentation des résultats en chirurgie cardiaque.....	48
2.2 Désavantages associés à l’hétérogénéité des résultats.....	50
Chapitre 3 – Présentation de complications.....	53

3.1 Classifications par types de procédures.....	53
3.2 Résultats combinés ( <i>composite endpoints</i> ).....	55
3.2.1 <i>Society of Thoracic Surgeons (STS)</i> .....	56
3.2.2 MACE/MACCE.....	57
3.2.3 <i>Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET)</i> .....	57
3.3 Classification générale de complications .....	58
3.3.1 Classification de Clavien-Dindo .....	59
3.3.2 Classification Martin/MSKCC .....	61
3.3.3 Classification Accordion .....	64
3.3.4 <i>Comprehensive Complication Index</i> .....	67
3.3.5 Classification de complications intra-opératoires.....	69
3.4 Validation de classification.....	69
Chapitre 4 – Présentation de l’article .....	71
Chapitre 5 – Discussion de l’article .....	107
5.1 Retour sur les résultats de l’article .....	107
5.2 Limitations de l’article .....	109
5.3 Contrer les biais actuels en recherche clinique .....	111
5.4 Futures investigations et applications en recherche .....	112
Conclusion .....	115
Références bibliographiques.....	119

## Liste des tableaux

Tableau 1. – Définitions d’IRA selon la classification RIFLE, AKIN et KDIGO .....	33
Tableau 2. – Critères diagnostiques de l’état confusionnel (délirium).....	40
Tableau 3. – Critères du SDRA selon la définition de Berlin .....	44
Tableau 4. – Classification E-CABG .....	54
Tableau 5. – Classification T92.....	59
Tableau 6. – Classification de Clavien-Dindo .....	61
Tableau 7. – Critères de Martin pour la qualité de la présentation des complications .....	62
Tableau 8. – Classification Martin/MSKCC .....	63
Tableau 9. – Classification Accordion étendue.....	64
Tableau 10. – Classification Accordion contractée.....	65
Tableau 11. – Définitions Accordion d’insuffisances d’organes .....	66
Tableau 12. – Étapes pour l’innovation chirurgicale .....	117



## Liste des sigles et abréviations

AKIN : *Acute Kidney Injury Network*

AVC : accident vasculaire cérébral

CCD/CDCC : *Classification de Clavien-Dindo/Clavien-Dindo Complications Classification*

CCI : *Comprehensive Complication Index*

CEC : circulation extra-corporelle

COMET : *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials*

CUSUM : *cumulative sum control chart*

DFG : débit de filtration glomérulaire

E-CABG : *European registry of Coronary Artery Bypass Grafting*

ESKD : *end-stage kidney disease*

FA : fibrillation auriculaire

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

HIT : thrombocytopenie induite par l'héparine

IM : infarctus du myocarde

IRA : insuffisance rénale aiguë

KDIGO : *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

MACE/MACCE : *major adverse cardiac and/or cerebrovascular events*

MAVRE : *major adverse valve-related events*

MSKCC : *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*

RIFLE : *Risk, Injury, Failure, Loss of function and End-stage kidney disease*

RVA : remplacement de valve aortique

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

SPP : syndrome post-péricardiotomie

STS : *Society of Thoracic Surgeons*

VG : ventricule gauche



*À mes parents, à qui je dois tout*

*À ma sœur, acolyte dans tous mes projets*

*Aux patients, qui inspirent la recherche qu'on fait*



## Remerciements

L'accomplissement de ce travail est une cumulation d'efforts conjugués de multiples personnes sans qui je serais loin d'écrire ce mémoire de maîtrise au terme de mes études médicales.

Premièrement et avant tout, je dois des remerciements du plus haut degré à mon directeur par excellence, Dr Louis-Mathieu Stevens, qui a accueilli mes idées de recherche avec bienveillance et m'a accompagnée tout au long de cette aventure alors que je découvrais ma voix et ma voie en tant qu'apprentis-chercheuse. Merci pour vos corrections consciencieuses de mes manuscrits, vos réponses assidues à mes questions et votre soutien continu peu importe mes ambitions.

Ces remerciements s'étendent également à mon mentor de longue date et mon co-directeur, Dr Raymond Cartier. Vous avez agrémenté mon parcours en médecine par votre sagesse, vos conversations et votre soutien en tout point, avec mes projets en recherche tout comme mes projets en musique. Vous êtes un modèle inspirant que jamais je n'aurais imaginé rencontrer sur mon chemin, mais que je suis incroyablement reconnaissante d'avoir connu.

Je veux également remercier Dr Louis Perrault pour m'avoir accueillie pour la première fois en recherche et Dr Ismail El-Hamamsy pour avoir été le premier à m'écouter et me conseiller pour ce projet, ainsi que pour m'avoir aidé avec les demandes de bourses. Des remerciements sont également de rigueur au fellow, résident et chirurgien en devenir qui m'a aidée en recherche depuis le début, Dr Pierre-Emmanuel Noly.

Un énorme merci à tous mes ami(e)s et futur(e)s collègues en médecine qui m'ont soutenue durant cette épopée, qui ont écouté à toutes mes histoires de succès et de défaites et qui m'ont aidée à naviguer les exigences des deux programmes. Merci à la faculté de médecine pour la flexibilité qui m'a permis de terminer ma maîtrise en parallèle à la médecine.

Enfin, je ne me serais pas lancée dans cette folle aventure si ce n'était grâce aux encouragements de ma famille : ma mère qui me soutient avec amour en m'épaulant dans mes rêves les plus fous, mon père qui me soutient avec affection en relisant avec soins mes textes et ma sœur qui me soutient avec brio en inspirant mes nombreuses passions.



## Introduction

Un des problèmes actuels de la recherche clinique en chirurgie cardiaque est l'absence d'un système structuré pour classer et présenter les multiples complications postopératoires susceptibles de survenir. En effet, Goldfarb *et al.* ont démontré une grande hétérogénéité des résultats rapportés dans les essais cliniques et suggèrent donc une uniformisation de la présentation des résultats [1]. Bien qu'il existe des méthodes pour évaluer les complications dans la littérature chirurgicale, aucune n'a été testée et validée en chirurgie cardiaque.

En chirurgie cardiaque, il existe des scores de risque opératoire tels l'EuroScore II et le STS score pouvant prédire le risque préopératoire de morbidité et de mortalité. Ceci diffère d'une méthode pour grader les complications postopératoires. Un consensus sur une telle méthode d'évaluation est important compte tenu de la résistance qu'a témoigné la communauté scientifique face aux précédentes tentatives de publication de mortalité opératoire en chirurgie cardiaque par centre et par chirurgien. En 1991, le journal *Newsday* a poursuivi l'état de New York pour permettre la publication des taux de mortalité ajustés pour chaque chirurgien cardiaque de l'état. Plusieurs avaient émis comme hypothèse que la présentation de ces résultats au grand public ainsi qu'aux médecins référents inciterait les chirurgiens cardiaques à prioriser les patients à faible risque, par opposition aux patients à haut risque qui auraient davantage besoin d'intervention [2]. Un facteur qui a grandement influencé cette perception était le doute chez les cliniciens quant à la validité de l'ajustement pour les risques préopératoires effectués dans ces rapports basés sur des données administratives. Bien que les études ont démontré une amélioration du risque de mortalité opératoire à la suite de la publication de ces rapports, une minorité de cardiologues les utilisent en fait pour informer leurs patients sur les résultats opératoires des chirurgiens auxquels ils sont référés [2–4].

Dans l'optique d'améliorer l'utilité des rapports de résultats pour les cliniciens et les patients, l'évaluation uniforme des complications postopératoires aurait pour but de s'intégrer dans une évaluation plus large et globale des procédures chirurgicales, tant au niveau de la salle d'opération que de la prise en charge postopératoire. Cette vue d'ensemble prendrait en

considération : 1) les comorbidités et la fragilité préopératoire du patient, 2) le nombre et la sévérité des complications intra- et post-opératoires, ainsi que 3) le bénéfice de la chirurgie pour le patient. Une méthode standardisée pour évaluer les procédures chirurgicales aurait de nombreux avantages au niveau de l'amélioration de la qualité des soins et de la recherche clinique en chirurgie, cette dernière étant reconnue par son manque de rigueur comparativement aux essais cliniques randomisés en pharmacologie et ce, depuis plusieurs années [5].

L'objectif de cette recherche est donc d'établir une méthode de présentation des résultats chirurgicaux avec un accent sur les complications postopératoires à être utilisée dans les essais cliniques en chirurgie cardiaque. Ce mémoire détaillera les aspects suivants, résumés ici pour permettre au lecteur de s'attarder aux éléments d'importance et d'intérêt personnels :

Le **chapitre 1** introduit la chirurgie cardiaque avec ses procédures courantes et les complications postopératoires rencontrées;

Le **chapitre 2** détaille l'argumentaire supportant l'utilité et la nécessité d'avoir un système uniforme pour présenter les complications postopératoires;

Le **chapitre 3** détaille les initiatives qui ont été entreprises en chirurgie cardiaque en matière d'évaluation des procédures, ainsi que les méthodes existantes pour classifier les complications postopératoires, incluant la classification de Clavien-Dindo [6] et le *Comprehensive Complication Index* [7] dont l'adoption en chirurgie cardiaque est proposée dans ce mémoire;

Le **chapitre 4** présente le manuscrit issu de cette recherche ayant mené à adapter la classification de Clavien-Dindo et le *Comprehensive Complication Index* pour la chirurgie cardiaque;

Le **chapitre 5** discute des résultats du manuscrit, de la manière par laquelle cela s'intègre dans l'évaluation des procédures et des ramifications en recherche clinique de ce manuscrit.

Puisque ce mémoire s'inscrit dans une vue d'ensemble d'améliorer l'évaluation des procédures chirurgicales, un résumé des aspects importants à considérer dans l'évaluation globale des procédures sera ensuite présenté, concluant ainsi ce mémoire.

# Chapitre 1 – Chirurgie cardiaque

La chirurgie cardiaque est une spécialité chirurgicale reconnue à haut risque. Elle a pour objectif la correction chirurgicale de pathologies du cœur et des gros vaisseaux, dont l'aorte ascendante et la crosse aortique, incluant les malformations congénitales jusqu'aux pathologies acquises avec l'âge et le syndrome métabolique. Les procédures les plus couramment effectuées dans ce domaine visent à traiter des pathologies comme la maladie coronarienne athérosclérotique et les maladies valvulaires. Les deux procédures les plus courantes qui ont fait l'objet de cette recherche sont donc les pontages et les remplacements de valve aortique (RVA).

## 1.1 Les procédures

### 1.1.1 Chirurgie coronarienne

La chirurgie coronarienne vise à corriger l'ischémie cardiaque, un phénomène où le cœur ne reçoit relativement pas assez de sang transportant des nutriments et de l'oxygène à une région du cœur. Ce déséquilibre entre les demandes et les apports énergétiques causent les douleurs angineuses caractéristiques de la maladie. Un infarctus du myocarde (IM) survient lorsqu'il y a mort des cardiomyocytes à la suite d'une ischémie prolongée ou d'une rupture de plaque d'athérosclérose causant une thrombose du vaisseau avec ischémie distale. Cette ischémie cardiaque est majoritairement causée par des sténoses coronariennes dues à des dépôts d'athérome (athérosclérose), une maladie chronique menant à la formation d'une plaque au niveau de l'intima. La maladie coronarienne athérosclérotique se produit à travers une prolifération de matrice extracellulaire et de cellules musculaires lisses qui migrent au niveau de la portion sous-endothéliale des vaisseaux, ainsi qu'une accumulation de lipides dont des lipoprotéines de basse densité oxydées qui sont phagocytés par des macrophages pour former des *foam cells* [8,9].

La chirurgie coronarienne a pour but de rétablir la perfusion du myocarde distalement à une sténose symptomatique en utilisant des conduits biologiques sains afin de détourner le flux sanguin de la zone sténosée. Les vaisseaux principalement utilisés comme conduit sont les veines

saphènes internes prélevées au niveau de la jambe du patient, les artères mammaires internes prélevées à même le thorax du patient, ainsi que les artères radiales prélevées au niveau des bras. En comparant ces options, les premières études ont démontré que l'utilisation de vaisseaux artériels seraient préférables aux conduits veineux dû à une meilleure perméabilité à long-terme [10–12], ce qui confèrent un avantage pour la survie [11–13]. En comparant les différents types de vaisseaux, les études ont démontré que la perméabilité des artères mammaires internes à 10 ans dépasse 90%, tandis que les veines saphènes sont perméables à environ 75% [10,14]. Dans le cas des veines saphènes, il y aurait possibilité d'augmenter cette perméabilité avec des techniques chirurgicales « no-touch » visant une préservation de l'intégrité du vaisseau lors du prélèvement en minimisant la manipulation du vaisseau [14,15]. Les pontages coronariens mèneraient également à un rétablissement ou une préservation de la fraction d'éjection du ventricule gauche à long terme [16].

En termes de mortalité, il y existe encore un débat entourant le bénéfice de survie des chirurgies entièrement artérielles. Une étude clinique randomisée a démontré récemment que l'utilisation d'artères mammaires internes bilatérales n'offre pas un meilleur taux de survie comparé à une seule mammaire interne. À cinq ans, le taux de mortalité était de 8,7% comparé à 8,4% (*hazard ratio* (HR) de 1,04;  $p = 0.77$ ) [17], tandis qu'à dix ans, le taux de mortalité était de 20,3% comparé à 21,2% (HR de 0,96;  $p = 0.62$ ) [18]. Il demeure encore possible d'analyser les bénéfices de survie en comparant d'autres conduits artériels à une seule artère mammaire interne. Une comparaison de résultats autres que les résultats combinés (*composite endpoints*) inclus dans ces études n'a également pas été réalisée. De la recherche sur d'autres résultats importants pour les patients tels les complications postopératoires serait indiquée, puisque la mortalité à long-terme est équivalente.

À part le choix des vaisseaux, il y a également la modalité de l'opération qui peut différer selon le choix du chirurgien, pouvant être effectuée sous circulation extra-corporelle (CEC) ou à cœur battant.

Les pontages sous CEC est la méthode la plus courante, représentant plus de 80% des pontages effectués [19]. Ceci implique l'arrêt du cœur et l'utilisation d'une machine cœur-poumons visant à remplacer l'action du cœur et des poumons pour la durée des manipulations cardiaques [9]. La

CEC est d'ailleurs source de plusieurs complications potentielles en chirurgie cardiaque liées entre autres à l'hypoperfusion d'organes et l'activation diffuse d'une réponse inflammatoire lorsque le sang entre en contact avec les surfaces non-endothéliales [20–22]. La CEC fait d'ailleurs l'objet de recherches visant à élucider la pathophysiologie des complications et à trouver des méthodes pour réduire les méfaits causés par l'utilisation de la CEC [21,23]. D'autre part, l'anticoagulation, habituellement avec l'héparine non-fractionnée, est nécessaire pour assurer l'absence de thrombose dans le circuit de la machine, étant donné que la coagulation est activée par le contact du sang avec des matériaux non-endothéliaux. En comparaison, la chirurgie à cœur battant nécessite de plus faibles doses d'héparine, soit la moitié de la dose, ce qui limite les pertes sanguines peropératoires. Toutefois, elle est associée à un état prothrombotique en postopératoire plus élevé que la CEC [24]. L'utilisation de l'héparine peut engendrer des complications dont la thrombocytopenie liée à l'héparine qui sera détaillée au chapitre 1.2.4.

La chirurgie à cœur battant a été développée dans le but de contourner les possibles désavantages de la CEC en effectuant les pontages alors que le cœur continue à battre, sans la nécessité de mettre en place une CEC. Bien que celle-ci soit réduite, la réponse inflammatoire ne peut être entièrement évitée, car les manipulations chirurgicales et l'anesthésie maintiennent un certain degré de réponse inflammatoire [25–27]. La sternotomie comme telle implique aussi un bris d'os avec libération de facteur tissulaire fortement inflammatoire. Plusieurs études ont tenté de comparer les deux méthodes afin de déterminer définitivement laquelle est meilleure, mais un consensus n'a toujours pas été établi. Bien qu'elles aient démontré certains avantages à court terme, les dernières études randomisées comparant les pontages sous CEC et les pontages à cœur battant n'ont pas démontré de différences significatives au niveau de la mortalité à long terme [28–34]. Une de ces études, l'étude CORONARY, a rapporté un taux de mortalité à 5 ans de 14,6% chez les patients après pontages à cœur battant comparé à 13,5% après pontages sous CEC (HR de 1,08; p=0.30). De plus, il n'y avait également pas de différence significative avec le *composite endpoint* utilisé combinant mortalité, IM, AVC, nouvelle insuffisance rénale nécessitant la dialyse et revascularisation. Pour les pontages à cœur battant, le taux était de 23,1% comparé aux pontages sous CEC avec un taux de 23,6% à 5 ans (HR de 0,98; p=0.72) [30]. Les patients âgés avec plus de comorbidités auraient toutefois moins de morbidités et un meilleur taux de survie avec

les pontages à cœur battant, particulièrement chez ceux avec des comorbidités au niveau rénal [35] et respiratoire [36]. Ceci serait également vrai pour la préservation de la fonction rénale [37,38], toutefois d'autres études n'ont trouvé aucune différence à court [39–41] et long terme [42,43]. Par contre, d'autres études ont démontré que les patients ayant des pontages à cœur battant auraient une survie inférieure à long-terme [44–46]. Ce manque de consensus devient encore plus important lorsqu'on considère que la chirurgie à cœur battant – qui n'est pratiquée que dans 20-25% des cas aux États-Unis [19] – est une chirurgie à plus haut risque opératoire. Les chirurgiens doivent alors effectuer une grande quantité de cas afin de cumuler l'expérience nécessaire pour assurer les bénéfices de cette méthode pour les patients.

### **1.1.2 Chirurgie de remplacement valvulaire aortique**

Les remplacements de valve aortique (RVA), effectués sous CEC, visent à corriger un dysfonctionnement de la valve aortique, la valve du cœur qui s'ouvre durant la systole pour permettre la sortie du sang vers la circulation systémique. Deux dysfonctions principales de la valve aortique peuvent justifier le recours au RVA : la sténose et la régurgitation.

La sténose consiste en un rétrécissement de la surface valvulaire à l'ouverture de la valve, ce qui entrave la sortie du sang du ventricule gauche (VG). Ce rétrécissement survient habituellement en raison d'une calcification dystrophique de la valve aortique suite à des remaniements prolifératifs et inflammatoires avec infiltration du tissu par des macrophages et lymphocytes [9]. Cette calcification peut se produire sur une valve aortique anatomiquement normale et devenir symptomatique vers l'âge de 70-80 ans [47]. Chez 1-2% de la population [48], la valve aortique habituellement tricuspide est plutôt bicuspidie, une anomalie congénitale courante avec laquelle les patients sont symptomatiques de leur sténose aortique à un plus jeune âge vers 50-60 ans [47]. La sténose aortique augmente la post-charge du VG ce qui oblige le cœur à augmenter la force des contractions avec élévation de la pression systolique pour maintenir la même fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) [8]. Ceci conduit aux effets délétères de l'hypertrophie ventriculaire gauche concentrique avec éventuellement une dilatation et décompensation du VG. La sténose aortique symptomatique cause de l'angine à cause de la pression augmentée dans le VG qui comprime les artères coronaires qui sont habituellement perfusées en diastole. Elle cause

également des syncopes à cause d'une diminution de la perfusion cérébrale, ainsi qu'éventuellement de la dyspnée à l'effort en raison d'une insuffisance cardiaque par dilatation du VG et par augmentation des pressions pulmonaires causant une transsudation de liquide interstitiel au niveau pulmonaire [8]. Le développement de symptômes a un impact important sur la survie et la qualité de vie. L'angine, la syncope et la dyspnée causée par la sténose aortique sont associés à des survies médianes de 5 ans, 3 ans et 2 ans, respectivement [49] si la sténose n'est pas corrigée chirurgicalement en temps opportun.

La régurgitation quant à elle est associée à une incompetence de la valve qui provoque un reflux de sang de l'aorte au VG durant la diastole, tandis que la valve aortique devrait demeurer fermée. Ceci fait en sorte que le volume du VG augmente graduellement par hypertrophie excentrique tout en augmentant la demande cardiaque à cause de l'augmentation du diamètre ventriculaire et par conséquent la pression exercée sur la paroi ventriculaire selon la loi de Laplace. Cette augmentation du volume mène ultimement au développement de l'insuffisance cardiaque gauche avec des symptômes de dyspnée et de fatigue, ainsi qu'une augmentation des pressions pulmonaires. Cette post-charge augmentée du ventricule droit peut entraîner de l'insuffisance cardiaque droite avec œdème des membres inférieurs. La régurgitation aortique survient souvent en combinaison avec la sténose aortique, étant donné que la calcification des feuillets empêche la coaptation appropriée de ceux-ci [9].

Lorsque le patient est atteint d'une maladie aortique, les recommandations actuelles de l'*American Heart Association/American College of Cardiology* prônent un RVA chez tout patient symptomatique de leur maladie, que ce soit une sténose et/ou une régurgitation [50]. Le clinicien peut également se fier aux paramètres échocardiographiques dans le diagnostic de sténose aortique sévère, c'est-à-dire une aire valvulaire de moins de  $1 \text{ cm}^2$  et un gradient moyen de pression plus grand que 40 mmHg. Suite au diagnostic, le clinicien peut ensuite déterminer si un RVA serait nécessaire chez un patient asymptomatique, par exemple avec une diminution de la FEVG à moins de 50% ou conjointement à une autre chirurgie cardiaque [50]. Pour remplacer la valve aortique, une variété d'options s'offre au chirurgien et au patient, dont la valve mécanique et la valve biologique.

La valve mécanique est en général plus durable, pouvant perdurer plus de 15 ans chez le patient avec des taux de réopération en-dessous de 2% à 15 ans [51]. Cependant, la surface d'alliage de carbone de la valve mécanique est thrombogène. Ceci met le patient à risque permanent de présenter une thrombose de la prothèse en raison du sang qui se coagule à sa surface et des embolies causées par ces thrombus qui se détachent et vont occlure des vaisseaux sanguins causant ischémie des organes cibles. D'ailleurs, près de la moitié de ces embolies sont des accidents vasculaires cérébraux (AVC), parfois avec des séquelles permanentes [52]. Pour prévenir cette complication redoutée, les patients qui reçoivent une valve mécanique sont anticoagulés à vie pour réduire ce risque. L'anticoagulation en soi n'est pas toujours souhaitable selon le patient, étant donné que cela entraîne un risque d'événements hémorragiques, la complication liée aux valves la plus fréquente et plus mortelle que les complications thrombo-emboliques à court terme [52]. En général, la valve mécanique est préférée chez les patients en-dessous de l'âge de 60 ans [52], étant donné que la durabilité de la valve leur éviterait une réopération, bien que cette limite d'âge tend à diminuer vers l'âge de 55-60 ans. L'anticoagulation à vie est parfois incompatible avec des modes de vie actifs et n'est pas souhaitable chez des patients qui ne seraient pas compliants à la médication, puisque la variabilité d'anticoagulation représente le facteur indépendant le plus prédictif de mortalité après un remplacement valvulaire [53].

La valve biologique réussit à éliminer le risque thrombo-embolique supplémentaire de la valve mécanique, faisant en sorte qu'elle ne requiert pas d'anticoagulation à vie pour un risque thrombo-embolique à peu près égal [51]. Les patients avec valve biologique ont également une survie similaire aux patients avec valve mécanique [51,54], mais les valves biologiques sont moins durables. Bien que la valve biologique ait un taux de réopération (1,89%) à 5 ans similaire à la valve mécanique (1,45%), les taux de réopérations à 10 ans et 15 ans augmentent à 10.5 et 21.4%, des taux significativement plus élevés comparés aux taux de réopérations des valves mécaniques de 1.75% et de 1.82% à 10 ans et 15 ans [51]. Ceci devient particulièrement problématique chez les jeunes adultes ayant une espérance de vie augmentée, en raison des risques de morbidités et mortalité opératoires associés à la réopération cardiaque [55,56] et la préférence des patients à ne pas subir de multiples chirurgies au cours de leur vie.

En réponse aux désavantages de ces deux modalités de RVA, il y a eu un intérêt accru pour la procédure de Ross visant à offrir le bénéfice de la durabilité comme une valve mécanique, sans nécessiter une anticoagulation à vie comme une valve biologique. Cette procédure a pour but de remplacer la valve aortique défectueuse du patient par sa valve pulmonaire native pour ensuite remplacer la valve pulmonaire prélevée par une homogreffe [57]. La valve pulmonaire a une structure similaire à la valve aortique et est une structure vivante qui pourra s'adapter en position aortique et ainsi être un choix de valve durable. Ceci est une caractéristique désirée lorsqu'on considère un RVA, puisque avoir une valve vivante en position aortique comparée à une homogreffe aortique donne un avantage significatif pour la survie [58]. Il y a toutefois une disparité de résultats en ce qui concerne la procédure de Ross [59]. Certaines études indiquent que cette procédure peut être sécuritaire [59] et d'ailleurs offrir une survie à long terme au moins équivalente au RVA mécanique, tout en diminuant les risques thromboemboliques et hémorragiques [60]. C'est pourtant une procédure encore très peu utilisée. En 2007-2009, une procédure de Ross n'a été effectuée que dans 13 des 653 cas de RVA électifs chez les patients de 18-39 ans en Grande-Bretagne [61]. Les inconvénients qui sont habituellement évoqués est que la procédure de Ross est une chirurgie plus complexe qui affecte deux valves (les valves aortique et pulmonaire) plutôt qu'une seule. Près de la moitié des patients ont une dysfonction de l'homogreffe pulmonaire après 20 ans et environ 15% des patients ont une dilatation progressive de la racine aortique menant à une régurgitation aortique, la principale cause de réintervention sur l'autogreffe pulmonaire en position aortique [59]. Par contre, il est démontré que le taux de réintervention chez les patients avec une procédure de Ross est similaire aux RVA mécaniques [60] et qu'il n'y a pas de différences significatives en morbidités et mortalité périopératoires entre ces deux procédures [62]. De plus, la courbe d'apprentissage de la procédure de Ross a été adressée. Une étude a démontré qu'il y a une amélioration de l'efficacité et de la sécurité de la procédure après environ 75-100 cas, tout en maintenant une mortalité opératoire acceptable [63].

Il est reconnu que cette procédure devrait être effectuée par des chirurgiens avec un volume de cas adéquat pour assurer les bénéfices chez une population bien sélectionnée [59]. De plus, les résultats périopératoires sont encore prédominants dans la perception du risque des procédures,

ce qui serait un obstacle pour l'adoption plus répandue de la procédure de Ross [61]. Une méthode d'évaluation permettant le suivi longitudinal des complications postopératoires permettrait d'établir un consensus sur la sécurité et le bénéfice d'une chirurgie telle la procédure de Ross pour les chirurgiens ne la pratiquant pas. L'analyse des résultats à long terme en plus des complications périopératoires faciliterait le choix du traitement optimal pour le patient.

## **1.2 Complications en chirurgie cardiaque**

La chirurgie cardiaque est non seulement une pratique impliquant de hauts risques durant la chirurgie elle-même, mais également un haut risque de complications durant l'évolution postopératoire jusqu'au congé de l'hôpital. Des complications peuvent également survenir plus tardivement. Parmi les complications en chirurgie cardiaque, il y existe principalement des complications infectieuses, rénales, cardiaques, hématologiques, neurologiques et respiratoires.

### **1.2.1 Complications infectieuses**

En chirurgie cardiaque comme dans toutes spécialités chirurgicales, le risque infectieux est non-négligeable. Une emphase sur l'asepsie chirurgicale en salle d'opération et sur l'antibioprophylaxie préopératoire a pour but de réduire ce risque. Parmi les complications infectieuses pouvant survenir après une chirurgie cardiaque, il y a notamment des pneumonies avec insuffisance respiratoire (chez 1,2% à 1,7% des patients), des septicémies (chez 2,2%), des infections urinaires (chez 1,8% à 2,8%), les infections de plaies sternales (chez 0,86% à 3,4%) et les infections d'autres plaies (jusqu'à 11,7% toutes plaies confondues) [64–66]. Ces complications peuvent survenir dans un délai rapide suivant l'opération ou à plus long-terme. Il est d'ailleurs nécessaire de faire un suivi après le congé de l'hôpital pour mieux apprécier l'incidence d'infections de plaie sternale, puisque celles-ci peuvent encore être diagnostiquées dans les 90 jours postopératoires [67].

En premier lieu, les patients en chirurgie cardiaque sont habituellement extubés durant la période postopératoire aux soins intensifs. La ventilation mécanique les met néanmoins à risque de développer des pneumonies acquises sur ventilateur. La définition de cette pathologie varie selon les sources et dans le temps, mais est maintenant considérée comme une pneumonie acquise

après 48 heures de ventilation mécanique et diagnostiquée après encore un autre 2 jours de besoins ventilatoires augmentés sans nécessiter de preuve radiologique [68]. Le risque est alors dépendant des définitions, se situant autour de 45,9% si la ventilation est de plus de 48 heures avec un taux de mortalité également important à 45,7% [69]. Si le ventilateur est sevré rapidement, le risque de pneumonie nosocomiale se situe alors entre 5.5%-8.0% dans les études qui recherchent plus activement cette complication [70]. Une infection nosocomiale peut également mener à une bactériémie pouvant évoluer vers le choc septique nécessitant une prise en charge aux soins intensifs avec des antibiotiques intraveineux. Le choc septique est associée à un taux de mortalité très élevé variant de 34% à 28 jours jusqu'à 45% à 5 mois [71]. C'est pourtant une complication fréquente qui se produit chez près de 10% des patients en chirurgie cardiaque et est associée à une augmentation du risque de mortalité à 30 jours entre 3.7 et 6.6 fois selon que l'infection est suspectée ou confirmée, respectivement [72].

L'endocardite est une complication reliée aux remplacements de valves, étant donné que le matériel prosthétique présente un facteur de risque au développement d'infection au niveau de la valve remplacée. À court-terme, le risque serait de 0,4% à 1,3% avec une augmentation du risque de 0,5% par année [73] et le risque à 10 ans est d'environ 6,0% [74]. Une étude rapporte un risque d'endocardite à long-terme 1,54 fois plus grand chez les patients porteurs de valves biologiques comparés aux valves mécaniques [75], alors que d'autres études rapportent un risque similaire [76,77]. Puisque les patients porteurs de valves prosthétiques sont considérés des patients à haut risque d'endocardite, l'*American Heart Association/American College of Cardiology* et l'*European Society of Cardiology* recommandent une antibioprophylaxie avant des manipulations dentaires invasives [78,79], sans toutefois que les études ne concluent à un bénéfice clair [80].

Plusieurs facteurs de risque infectieux ont été identifiés en chirurgie cardiaque, dont les transfusions de globules rouges qui augmentent le risque indépendamment d'autres facteurs de risque et augmentent le risque avec le nombre de culots transfusés [81–83]. Le diabète et l'hyperglycémie augmentent également le risque d'infection nosocomiale et le risque d'infections sternales [84–89]. Plusieurs études ont vérifié l'effet des infusions continues d'insuline sur les taux d'infections et il y aurait diminution des infections sternales profondes [88,90,91]. L'usage

des statines a aussi été considéré afin de diminuer le risque d'infections dans certaines études [92], mais a été jugé non-efficace dans une méta-analyse sur le sujet [93]. Les efforts pour trouver des stratégies préventives dans le cadre des infections postopératoire sont d'autant plus intéressants que les infections augmentent le risque de mortalité à long-terme [66]. Une infection est donc une complication, bien que parfois jugée banale, pouvant avoir un impact à long-terme sur la survie des patients et devrait être pris en considération dans les essais cliniques.

### **1.2.2 Complications rénales**

Parmi les complications rénales en chirurgie cardiaque, la plus fréquente et importante est l'insuffisance rénale aiguë (IRA). Les patients ayant besoin de chirurgie cardiaque sont habituellement des patients avec une variété de comorbidités cardiovasculaires qui les mettent également à risque d'avoir une fonction rénale sous-optimale en préopératoire dont l'hypertension artérielle et le diabète. D'ailleurs, la néphrosclérose hypertensive et la glomérulosclérose diabétique sont les deux causes les plus fréquentes d'insuffisance rénale chronique dans les pays développés [94]. Ces patients ont une fonction rénale plus fragile et sont plus sujet à faire des IRA sur insuffisance rénale chronique [95]. Cette complication est une manifestation de la diminution de la fonction rénale à travers une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG). Celle-ci est souvent détectée en premier lieu par une augmentation de la créatinine sérique. La créatinine est un produit de dégradation de la créatine et de la phosphocréatine, principalement retrouvée dans la masse musculaire du patient, laquelle est éliminée par les reins. L'augmentation de la créatinine sérique est donc utilisée comme intermédiaire métabolique afin de pouvoir estimer indirectement le DFG à travers la clairance de la créatinine. Un DFG estimé peut être calculé en utilisant la créatinine sérique et différentes équations dont la formule de Cockcroft-Gault [96], l'équation de l'étude *Modification of Diet in Renal Disease* [97] et l'équation de l'étude *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* [98]. Le dosage de la créatinine est préféré en clinique étant donné que l'utilisation de la clairance de l'inuline, une substance exogène dont la clairance est en principe égale au DFG, n'a pas la facilité d'usage pour une utilisation clinique répandue [99].

La pathophysiologie de l'IRA en chirurgie cardiaque est multifactorielle et inclurait des facteurs dont des néphrotoxines exogènes et endogènes, des facteurs métaboliques, l'ischémie-reperfusion, l'activation neuro-hormonale, l'hémolyse, l'inflammation et le stress oxydatif [23,100]. Selon la définition utilisée, les taux d'IRA peuvent grandement varier. C'est néanmoins associé à une mortalité importante d'environ 40,9% si la créatinine double en postopératoire ce qui se produit chez 3,4% des patients [101] ou 1,1% des patients avec des fonctions rénales normales en préopératoire [95]. À son extrême, l'IRA peut nécessiter une dialyse temporaire chez 1,1% à 1,9% des patients [101,102]. Chertow *et al.* ont trouvé que ceci est associé à un taux de mortalité à 30 jours de 63,7%, se traduisant par un rapport de cote (*odds ratio*) de 7,9 après avoir ajusté pour les comorbidités et les autres complications postopératoires associées à la mortalité [102]. Chez ces patients, l'initiation de la dialyse tôt dans les 24 à 48 heures postopératoires serait associé à une diminution de la mortalité à court terme, de la durée de dialyse, ainsi que des durées de séjour hospitalier et aux soins intensifs [103]. Toutefois, les indications de dialyse utilisées étaient hétérogènes parmi les études, ce qui peut biaiser les résultats de la méta-analyse. Chez les patients nécessitant la dialyse en postopératoire, la fonction rénale peut récupérer et cette récupération représente un facteur pronostic important. Dans une étude de cohorte de patients nécessitant la dialyse pour au moins 48 heures, le taux de survie hospitalier chez les patients qui récupèrent leur fonction rénale était de 83,1%, tandis qu'il était de 2,9% chez ceux sans récupération qui demeurent dépendant à la dialyse jusqu'au décès ou jusqu'au congé de l'hôpital ( $p < 0,001$ ) [104]. À long terme, une méta-analyse de Corredor *et al.* rapporte une augmentation du risque de mortalité si les patients ne récupèrent pas leur fonction rénale de base avant le congé [105] avec un *hazard ratio* pour la mortalité à long-terme de 1.31 chez les patients ayant une récupération complète de leur fonction rénale, comparé à un *hazard ratio* de 2.71 chez les patients qui n'ont pas retrouvé leur fonction rénale de base au congé de l'hôpital.

L'IRA est également une des complications en chirurgie cardiaque pour laquelle des systèmes de classification uniformes existent et sont répandus pour grader la sévérité de l'atteinte rénale. Trois systèmes issus des soins intensifs sont particulièrement utilisés en chirurgie cardiaque : la classification *Risk, Injury, Failure, Loss of function and End-stage kidney disease* (RIFLE) [106], la classification *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) [107] et la classification *Kidney Disease:*

*Improving Global Outcomes* (KDIGO) [108]. Ceux-ci sont présentés dans le tableau 1. La classification RIFLE, développée en 2004, était la première classification à obtenir une approbation globale pour son utilisation en chirurgie cardiaque. C'était une classification qui grade les IRA en 5 grades de sévérité telle que nommé dans l'acronyme de la classification, soit R pour *risk*, I pour *injury*, F pour *failure*, L pour *loss of function* et E pour *end-stage kidney disease* (ESKD). À chacun est associé une augmentation spécifique de créatinine sérique marquant la sévérité désignée, ainsi qu'une baisse du débit urinaire manifestant aussi la sévérité de l'IRA. Ce principe demeure le même avec la classification AKIN et la classification KDIGO qui ont apporté des modifications à la classification RIFLE et ont été développées en 2007 et 2012, respectivement. Le tableau 1 présente la comparaison entre les trois classifications.

Plusieurs études ont examiné les avantages respectifs de chaque classification pour vérifier leur validité dans la période postopératoire en chirurgie cardiaque. Kuitunen *et al.* a évalué la classification RIFLE et rapporte que le degré de la classification était un facteur de risque indépendant pour la mortalité à 90 jours. Dans leur étude, l'incidence d'IRA était de 19,3% dont 10,9% des patients dans le grade « *Risk* », 3,5% des patients dans le grade « *Injury* » et 5,0% des patients dans le grade « *Failure* » [109]. Ceci illustre entre autres comment la définition utilisée fait varier l'incidence d'IRA. Une deuxième étude par Bastin *et al.* révèle que les classifications d'AKIN et de KDIGO classifient les patients de la même façon et que celles-ci étaient plus prédictives de la mortalité intra-hospitalière [110]. Il n'y avait toutefois pas de différence significative dans l'association avec la durée de séjour aux soins intensifs et hospitalier [110]. L'utilisation d'une seule classification d'IRA dans les études est alors importante. Cela éviterait que des méta-analyses subséquentes ne puissent arriver à des conclusions quantitatives parce que les patients des différentes études ne sont pas classifiés dans les mêmes catégories d'IRA [105].

Tableau 1. – Définitions d'IRA selon la classification RIFLE, AKIN et KDIGO

	Critère de créatinine sérique	Critère de débit urinaire
<b>RIFLE</b>		
<i>Risk</i>	Augmentation de $\geq 1,5-2x$ l'état basal ou diminution de DFG de $>25\%$ .	$<0,5$ mL/kg/h pour $>6$ heures.
<i>Injury</i>	Augmentation de $>2-3x$ l'état basal ou diminution de DFG de $>50\%$ .	$<0,5$ mL/kg/h pour $>12$ heures.
<i>Failure</i>	Augmentation de $>3x$ l'état basal, créatinine $\geq 354$ $\mu\text{mol/L}$ avec augmentation aigue de $\geq 44$ $\mu\text{mol/L}$ ou diminution de DFG de $>75\%$ .	$<0,3$ mL/kg/h pour 24 heures ou anurie pour 12 heures.
<i>Loss</i>	Perte complète de fonction rénale $>4$ semaines.	
<i>ESKD</i>	Insuffisance rénale terminale $>3$ mois.	
<b>AKIN</b>	Définition d'IRA : réduction aigue ( $<48$ heures) de fonction rénale définie par une augmentation absolue de créatinine de $\geq 26,4$ $\mu\text{mol/L}$ , une augmentation de $1,5x$ l'état basal ou une diminution du débit urinaire (après exclusion de causes réversibles dont l'hypovolémie et l'obstruction).	
<i>Stade 1</i>	Augmentation de $\geq 26,4$ $\mu\text{mol/L}$ ou de $\geq 1,5-2x$ l'état basal.	$<0,5$ mL/kg/h pour $>6$ heures.
<i>Stade 2</i>	Augmentation de $>2-3x$ l'état basal.	$<0,5$ mL/kg/h pour $>12$ heures.
<i>Stade 3</i>	Augmentation de $>3x$ l'état basal, créatinine $\geq 354$ $\mu\text{mol/L}$ avec augmentation aigue de $\geq 44$ $\mu\text{mol/L}$ ou patient requérant la dialyse.	$<0,3$ mL/kg/h pour 24 heures ou anurie pour 12 heures.
<b>KDIGO</b>	Définition d'IRA : augmentation de créatinine sérique de $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$ en $<48$ heures, augmentation de $1,5x$ l'état basal dans les 7 derniers jours ou débit urinaire $<0,5$ mL/kg/h pour $>6$ heures.	

<i>Stade 1</i>	Augmentation de 1,5-1,9x l'état basal ou augmentation de $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ .	$< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ pour 6-12 heures.
<i>Stade 2</i>	Augmentation de 2,0-2,9x l'état basal	$< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ pour $\geq 12$ heures.
<i>Stade 3</i>	Augmentation de 3x l'état basal, créatinine sérique $\geq 353,6 \mu\text{mol/L}$ ou patient requérant la dialyse.	$< 0,3 \text{ mL/kg/h}$ pour $\geq 24$ heures ou anurie pour $\geq 12$ heures.

### 1.2.3 Complications cardiaques

La chirurgie cardiaque met indéniablement un stress sur le système cardiovasculaire par le biais des manipulations chirurgicales, de l'anesthésie générale et de l'utilisation de la CEC. Le profil des patients qui subissent ces chirurgies sont aussi plus à risque d'avoir des complications cardiaques en postopératoire par la nature de leur maladie cardiaque. On peut compter les arythmies, le syndrome de bas débit cardiaque, le syndrome post-péricardiotomie, la tamponnade et l'IM.

L'arythmie la plus importante après la chirurgie cardiaque est la fibrillation auriculaire (FA) [111]. Elle se produit chez 10 à 65% des patients en postopératoire, plus souvent après des chirurgies valvulaires que des pontages [112–114]. Plusieurs facteurs de risque influencent la probabilité de développer une FA postopératoire, dont une histoire de FA paroxystique, un élargissement des oreillettes et une maladie coronarienne athérosclérotique plus sévère [115]. Il s'agit d'une activité électrique excentrique au niveau des oreillettes qui peut causer une décompensation cardiaque, auquel cas une cardioversion directe immédiate est indiquée [111,116]. Sinon, jusqu'à 80% des FA postopératoires se résolvent par cardioversion spontanée ou avec des bêtabloqueurs, de l'amiodarone, de la digoxine ou d'autres antiarythmiques dans les premières 24 heures [112]. Si la FA persiste, une prise en charge avec un contrôle du rythme et/ou de la fréquence peut être nécessaire, ainsi qu'avec de l'anticoagulation vu le risque d'AVC après que la FA ait persisté plus de 48 heures [111,116]. Une activité électrique similaire peut également se produire au niveau des ventricules avec la tachycardie ventriculaire soutenue et la fibrillation ventriculaire. C'est une complication beaucoup plus rare en postopératoire se produisant chez moins de 1% des patients, mais 4,8 fois plus souvent chez les patients avec un FEVG abaissé [117]. Sa prise en charge

immédiate requiert souvent une cardioversion directe et un antiarythmique, mais malgré la résolution de l'arythmie, la tachycardie ventriculaire soutenue et la fibrillation ventriculaire sont associées à une mortalité précoce augmentée à 28,9% [117].

On peut assister en postopératoire à une décompensation de fonction cardiaque, apparentée au choc cardiogénique, nommée le syndrome de bas débit cardiaque. Ceci se produit chez 3 à 14% des patients selon les définitions utilisées et se produit plus souvent chez les patients avec un FEVG abaissé en préopératoire [118,119]. Lorsque cela survient, le cœur ne parvient plus à perfuser les organes cibles de manière adéquate. Il y a alors des signes d'hypoperfusion avec une baisse de l'index cardiaque à moins de 2.0 L/min/m<sup>2</sup> et une pression systolique à moins de 90 mmHg sans hypovolémie [120]. La diminution de perfusion au niveau des reins peut entraîner une IRA nécessitant de la dialyse, ce qui fait également parti de la définition du syndrome de bas débit cardiaque dans certaines études [121]. L'hypoperfusion nécessite des catécholamines pour augmenter le débit cardiaque ou une assistance cardiaque par ballon intra-aortique, *left ventricular assist device* percutané ou *extracorporeal membrane oxygenation* [120]. Un autre médicament étudié dans le traitement et la prévention de ce syndrome est le levosimendan : il y aurait un avantage à utiliser le levosimendan comparé à la dobutamine pour la mortalité et les morbidités précoces [122,123], tandis que son utilisation en prophylaxie ne diminuerait pas l'incidence de bas débit cardiaque [121,123]. Cela demeure une complication mortelle associée avec une augmentation du risque de décès de 29 fois avec un taux de mortalité à 24% [118].

La tamponnade est un état de choc causé par une compression du cœur par une accumulation de sang ou de liquide dans le péricarde, comprimant le cœur et empêchant ainsi le remplissage cardiaque en diastole. La triade de signes cliniques associée à la tamponnade est nommée la triade de Beck et consiste en une hypotension artérielle, une pression veineuse jugulaire augmentée et des bruits cardiaques atténués; à ceci se rajoute également le pouls paradoxal [124–126]. Plusieurs patients développent des épanchements péricardiques en postopératoire, variant entre 1% et 64% [127–130]. Toutefois, peu d'entre eux développeront des complications de cette accumulation de fluide. Entre 0,8% et 8% des patients développeront une tamponnade, ce qui se produit plus souvent chez les jeunes, après des remplacements valvulaires et chez les patients sous anticoagulation en préopératoire [125,126,128,129,131]. Ceci requiert une prise en

charge rapide pour évacuer le liquide et décompresser les cavités cardiaques [126,132,133]. Avec une prise en charge rapide, le taux de survie de ces patients ne devrait pas être affecté [129], bien que la durée de séjour hospitalière soit augmentée [134].

Le syndrome post-péricardiotomie (SPP) est une complication majeure très peu étudiée malgré sa prédominance après une chirurgie cardiaque. Elle s'apparente au syndrome de Dressler et est caractérisée par un minimum de deux des cinq critères cliniques suivants : une fièvre sans autres causes, une douleur pleuro-péricardique, un frottement pleuro-péricardique, un signe d'épanchement péricardique et/ou un épanchement pleural avec augmentation de protéine C réactive [135]. Il s'agit d'un phénomène immunitaire et inflammatoire dont l'incidence varie d'une étude à l'autre, entre 9% et 65% des patients en postopératoire [136]. En effet, il y a eu au moins 14 définitions utilisées pour définir le SPP dans les 50 années depuis son identification dans la littérature [136]. Il est suggéré que le SPP est provoqué par une réaction auto-immune aux manipulations intra-opératoires du péricarde [137]. Le risque de SPP est augmenté par la présence en préopératoire de jeune âge, l'absence de diabète, les transfusions sanguines, les thrombocytopénies, les anémies et les taux plus bas d'interleukine-8. Le risque est aussi augmenté par un taux postopératoire plus élevé de produits de l'activation du complément [136,138]. Ce risque est également augmenté dans les chirurgies valvulaires [139]. Le SPP engendre des tamponnades et des péricardites constrictives, rallonge les durées d'hospitalisation et augmente les taux de réadmission [137,140]. Le SPP augmente de 1,7 fois le risque de mortalité à 1 an [139] et 10 fois le risque de réopération pour tamponnade [141]. Plusieurs médicaments diminuent le risque de SPP et sont utilisés dans le traitement du SPP, tels que l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les corticostéroïdes et la colchicine [135,137,138]. Certains patients requièrent toutefois un drainage pleural ou une péricardiocentèse pour éliminer les épanchements réactionnels inflammatoires associés [138].

Parmi les complications cardiaques ischémiques, il y a l'infarctus du myocarde (IM) périopératoire et postopératoire. Pour diagnostiquer l'IM périopératoire, plusieurs études suggèrent l'utilisation des troponines I pour identifier l'occurrence d'ischémie intra-opératoire [142–145]. La quatrième définition universelle de l'IM considère l'IM post-pontages comme étant un IM de type 5 lorsqu'il y a des troponines >10 fois le 99<sup>e</sup> percentile de la limite supérieure, puisque la chirurgie en soi

cause invariablement une augmentation de troponines [146]. De plus, il doit également y avoir soit 1) l'apparition de nouvelles ondes Q pathologiques, 2) une nouvelle occlusion de greffon ou de coronaire native à la coronarographie ou 3) une nouvelle perte de myocarde ou anomalie régionale de la contractilité dans un territoire vasculaire à l'imagerie [146]. En raison des définitions changeantes et l'amélioration des tests d'enzymes cardiaques, l'incidence de l'IM associée à la chirurgie cardiaque est variable entre 2,4% et 24,1% [147–149]. Il peut être causé par une dysfonction du greffon, une occlusion aiguë d'une coronaire native, une cardioprotection inadéquate durant la chirurgie ou une autre cause de déséquilibre de l'offre d'oxygène [150]. En effet, des coronarographies de contrôle après les chirurgies de pontages ont révélé des défauts angiographiques dans 12% des greffons [151]. Chen et al. ont révélé que l'IM est associé avec une augmentation des coûts de soins, ainsi qu'une prolongation de la durée de séjour aux soins intensifs et à l'hôpital [149]. Cependant, une autre étude utilisant la troisième définition universelle de l'IM a plutôt trouvé qu'il n'y avait pas de différence significative en durées de séjour, mais davantage de détériorations de la fonction ventriculaire et de décès chez ces patients [147]. La prise en charge des IM post-pontages est idéalement décidée après la coronarographie en Heart Team, une équipe de professionnels combinant l'expertise de cardiologues, de chirurgiens cardiaques et d'intensivistes. La prise en charge peut alors impliquer l'installation d'un stent médicamenteux ou une réopération par pontage coronarien pour corriger le défaut [150].

#### **1.2.4 Complications hématologiques**

La complication hématologique la plus importante en chirurgie cardiaque est le saignement. Les complications hémorragiques peuvent nécessiter des transfusions sanguines et des réopérations pour contrôler le saignement. La prévalence de complications hémorragiques varie selon les classifications utilisées : environ 10% des patients ont des saignements « majeurs » (nécessitant au moins 5 culots de globules rouges) [152–154], tandis qu'entre 2 et 6% des patients sont réopérés [155–157]. Parmi les patients qui doivent être réopérés, la cause du saignement est soit des facteurs techniques liés à la chirurgie (73%), soit des coagulopathies (13%) ou les deux (10%) [157]. La CEC est responsable pour des coagulopathies acquises par plusieurs mécanismes

[158], tandis que des médicaments donnés en préopératoire notamment les antiplaquettaires (ex. clopidogrel) augmentent le risque de complications hémorragiques [159].

L'importance des saignements comme complications s'explique par l'augmentation significative de la morbidité et de la mortalité associée aux transfusions [152,153,156,157,160] et aux réopérations [155,157]. Puisque les taux de transfusions sont très variables par centre, allant de 8% à 93% des patients après des pontages aux États-Unis [161], des études ont analysé les pratiques de transfusion pour comprendre si celles-ci sont justifiées. Hajjar *et al.* ont révélé que l'utilisation restrictive de transfusions (pour maintenir un hématokrite  $\geq 24\%$ ) était non-inférieure à une utilisation libérale (pour maintenir un hématokrite  $\geq 30\%$ ) [162]. Ceci a incité certains auteurs à encourager un changement de pratique dans le but de diminuer les taux de transfusions en postopératoire [163].

Plusieurs classifications ont été proposées pour les saignements dans des études en cardiologie et en chirurgie cardiaque [164–180]. Ces classifications n'ont toutefois pas toutes le même pouvoir pronostic, ni la même précision. Brascia *et al.* ont comparé le pouvoir pronostic des classifications de saignements présentées dans six différentes études. Les classifications des études *SafeTy and Efficacy of Enoxaparin in Percutaneous coronary intervention patients, an international randomized Evaluation* (STEEPLE) [174] et *Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q Wave Coronary Events* (ESSENCE) [166] ne pouvaient pas prédire les événements adhésives adéquatement, tandis que le pouvoir prédictif des classifications utilisées dans les études *European registry of Coronary Artery Bypass Grafting* (E-CABG) [172], *Universal Definition of Perioperative Bleeding* (UDPB) [167], *Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes* (PLATO) [180] et *Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events – Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes* (CURRENT-OASIS 7) était satisfaisant. La classification d'E-CABG était celle avec le meilleur pouvoir pronostic parmi les classifications étudiées [181].

Finalement, une autre complication hématologique retrouvée en postopératoire immédiat est la thrombocytopénie induite par l'héparine (HIT). L'héparine non-fractionnée utilisée durant les procédures est très immunogène et des anticorps IgG contre le complexe héparine-facteur plaquettaire 4 peuvent se former causant une activation plaquettaire en liant les récepteurs Fc

des plaquettes [182]. Cette activation plaquettaire peut ensuite causer des complications hémorragiques et thromboemboliques importantes pouvant même entraîner le décès chez 33% des patients [183]. Bien que 25 à 50% des patients auront des anticorps contre l'héparine après une chirurgie cardiaque, seulement 1 à 3% des patients développeront un HIT [182]. Les anticorps deviennent négatifs en 50 et 85 jours selon le test utilisé, donc l'héparine non-fractionnée peut être réutilisée de manière sécuritaire 100 jours après un premier épisode de HIT, puisqu'il n'y a pas plus de récurrence en raison du manque de mémoire immunitaire [182,184].

### **1.2.5 Complications neurologiques**

La complication la plus redoutée en chirurgie cardiaque est l'AVC, bien que celle-ci soit relativement rare. Cette souffrance cérébrale causée par une ischémie ou une hémorragie peut alors causer des dommages neurologiques permanents chez le patient. La cause d'AVC périopératoire est beaucoup plus souvent ischémique qu'hémorragique, cette dernière se produisant dans à peu près 1% des cas d'AVC périopératoire [185]. Parmi les causes ischémiques principales, on retient 1) une hypoperfusion du cerveau intraopératoire par baisse de pression systémique durant l'anesthésie générale et 2) une embolisation qui obstrue une artère cérébrale. Le risque de faire un AVC périopératoire est plus élevé en chirurgie cardiaque comparé aux autres types de chirurgie, surtout à cause des manipulations de l'aorte, incluant la canulation et le clampage [185].

L'embolisation peut provenir de plaques athérosclérotiques ou de calcifications issues de la valve aortique ou de l'aorte ascendante qui se forment avec l'âge et qui peuvent se détacher lors des manipulations au niveau aortique en effectuant des pontages coronariens ou des RVA. Il est également possible que l'embolisation provienne des caillots formés dans la machine de CEC ou dans l'appendice auriculaire gauche chez des patients avec fibrillation auriculaire qui auront été sevrés de leur anticoagulation en prévision de la chirurgie [185]. Ces caillots en circulation peuvent aller obstruer un vaisseau cérébral produisant un AVC ischémique. À part les caillots, toutes particules pouvant se retrouver en circulation durant une opération (ex. agrégats cellulaires d'érythrocytes/leucocytes/plaquettes, particules graisseuses, plaques athéromateuses, solutions de cardioplégie, poussières) peuvent également causer des micro-

embolisations [186]. Une autre cause plus rare est l'embolisation gazeuse chez les patients subissant une opération sous CEC. Ceci se produit plus souvent avec les opérations de valves et les opérations dans le coeur gauche que les pontages étant donné que le coeur est ouvert pour les manipulations valvulaires, permettant ainsi l'entrée en circulation d'air [187]. Notons que les patients subissant des pontages sous CEC ont plus de complications neurologiques que les patients subissant des procédures valvulaires en lien avec un taux plus élevé de maladie vasculo-cérébrale et des temps de CEC prolongés [188]. L'hypoperfusion cérébrale faisant suite à une CEC prolongée contribue à augmenter les séquelles neurologiques, et ce particulièrement chez les patients avec maladie vasculo-cérébrale antérieure [188]. Plusieurs études ont d'ailleurs démontré que la majorité des patients assujettis à la CEC auraient des micro-embolies cérébrales selon des études par angiographie [189,190] et par échographie transcrânienne [191,192]. Les études suggèrent une corrélation entre la durée de CEC et l'incidence de complications neurologiques, bien qu'il puisse y avoir des facteurs pouvant confondre l'effet d'un temps de CEC augmenté (ex. chirurgies plus complexes avec sevrages de CEC plus difficiles) [186].

Deux autres complications multifactorielles sont l'encéphalopathie et le délirium. Celles-ci se manifestent par un temps de réveil prolongé avec ou sans altération de l'état de conscience qui se produirait chez 2% à 57% [193] des patients. Ces taux d'incidence varient selon les définitions utilisées et selon qu'une distinction soit faite entre l'encéphalopathie et le délirium. Le délirium est un diagnostic psychiatrique avec une définition telle que décrit dans le DSM-V [194] (tableau 2). Celui-ci se produit plus souvent chez des patients plus âgés avec plus de comorbidités, chez les femmes, chez les patients moins éduqués et chez ceux ayant des antécédents d'AVC ou d'ischémie cérébrale transitoire [195]. Bien que ces altérations de fonction cognitive soient habituellement temporaires, il y a toutefois une association entre l'incidence de délirium postopératoire et une augmentation de mortalité à court et long-terme [193].

Tableau 2. – Critères diagnostiques de l'état confusionnel (délirium).

- |   |
|---|
| 1) Une perturbation de l'attention (c'est-à-dire diminution de la capacité de diriger, focaliser, soutenir et déplacer son attention) et de la conscience (diminution de l'orientation dans l'environnement). |
|---|

- |  |
|--|
| 2) La perturbation s'installe en un temps court (habituellement quelques heures à quelques jours), représente un changement par rapport à l'attention et à la conscience préalables, et tend à fluctuer en sévérité tout au long de la journée.  |
| 3) Une autre perturbation cognitive (par exemple un déficit de la mémoire, de l'orientation, du langage, des habiletés visuospatiales ou des perceptions).   |
| 4) Les perturbations des critères A et C ne sont pas mieux expliquées par un trouble neurocognitif préexistant, stabilisé ou en évolution et ne doivent pas survenir dans le contexte d'un niveau de vigilance très réduit, comme dans un coma.  |
| 5) Mise en évidence d'après les antécédents, l'examen physique ou les examens complémentaires que la perturbation est la conséquence physiologique directe d'une autre affection médicale, d'une intoxication ou d'un sevrage d'une substance (c'est-à-dire une drogue ou un médicament) ou d'une exposition à un produit toxique, ou est due à de multiples causes. |

Autre que l'AVC et l'encéphalopathie, il y a la possibilité d'atteinte de nerfs périphériques à proximité de structures manipulées durant ces chirurgies, tel le nerf phrénique gauche lors de la dissection de l'artère mammaire interne menant à une paralysie du diaphragme ipsilatérale. Des parésies du nerf phrénique et du nerf récurrent laryngé peuvent également se produire à la suite d'une lésion thermique après des techniques de protection myocardique par hypothermie [196]. La parésie du nerf phrénique peut ne pas avoir d'impact fonctionnel chez un patient avec une fonction respiratoire normale, mais une diminution des volumes ventilatoires secondaire peut nuire aux patients avec une maladie pulmonaire obstructive chronique et requérir une assistance ventilatoire prolongée [196]. De manière similaire, l'atteinte du nerf récurrent laryngé causera une dysphonie chez les patients, mais peut dans certains cas causer une dysphagie et augmenter le risque de pneumonie d'aspiration [196] surtout chez un patient avec une histoire de trouble de la déglutition. Celui-ci est d'ailleurs principalement lésé dans les chirurgies de l'arche aortique en raison de sa proximité anatomique. D'autres plexopathies avec faiblesses et douleurs, particulièrement du plexus brachial, peuvent se produire. Ceci serait dû à une canulation

ipsilatérale de la veine jugulaire ou à une lésion d'étirement de la paroi thoracique suite à l'écartement sternal consécutif à la sternotomie, plus souvent lors du prélèvement de l'artère mammaire interne [197,198]. Une atteinte du nerf saphène serait également possible lors du prélèvement de la veine saphène, ce qui causerait un inconfort et une perte de sensation dans le territoire du nerf [198].

### **1.2.6 Complications respiratoires**

Au niveau pulmonaire, plusieurs complications peuvent compromettre la fonction respiratoire après une chirurgie cardiaque. Mis à part les pneumonies nosocomiales, complication infectieuse discutée dans la section 1.2.1, ainsi que les parésies du nerf phrénique discutées dans la section 1.2.5, il existe d'autres complications pulmonaires variées : l'atélectasie, l'épanchement pleural, l'œdème pulmonaire, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), l'embolie pulmonaire et le pneumothorax.

En premier lieu, l'atélectasie constitue l'altération pulmonaire la plus courante après une chirurgie cardiaque avec l'épanchement pleural [199]. L'atélectasie consiste en un affaissement du tissu pulmonaire lorsque la ventilation alvéolaire est insuffisante causant un collapsus des alvéoles. Les étiologies de l'atélectasie sont variées, incluant l'induction de l'anesthésie générale, la compression des lobes lors de manœuvres et l'apnée durant la CEC [199,200]. L'épanchement pleural est également un changement postopératoire courant causant une accumulation de fluide aux bases pulmonaires pouvant être due à des causes variées, dont les saignements postopératoires, l'atélectasie, l'inflammation, les pneumonies et l'œdème pulmonaire d'origine cardiogénique ou non-cardiogénique [199]. Ensemble, l'atélectasie et l'épanchement pleural surviendrait chez 63% des patients [201], une incidence qui augmente avec l'utilisation des artères mammaires internes et avec les pleurotomies [202]. Les épanchements pleuraux sont donc moins fréquents après les chirurgies de valves uniquement [203]. Ces processus sont habituellement auto-résolutifs, mais peuvent mener à une pneumonie chez certains patients ayant de la difficulté à mobiliser leurs sécrétions. La physiothérapie pourrait être bénéfique chez ceux-ci, contrairement à la majorité des patients chez qui les revues de la littérature n'ont pas pu trouver de bénéfice significatif à la physiothérapie respiratoire [204,205]. Dans les cas de gros

épanchement pleuraux (plus de 25% de l'hémithorax) qui se produisent chez 10% des patients, une thoracocentèse ou un drain thoracique peuvent être utilisés [203].

L'œdème pulmonaire possède une pathophysiologie différente selon qu'elle soit d'origine cardiogénique ou non-cardiogénique. L'œdème pulmonaire cardiogénique implique une défaillance cardiaque gauche qui mène à une augmentation des pressions au niveau pulmonaire avec transsudation du fluide dans les alvéoles. L'œdème pulmonaire cardiogénique nécessite donc une prise en charge pour la défaillance cardiaque gauche qui peut être préopératoire ou être engendré après l'opération. D'ailleurs, un FEVG diminué en postopératoire est la cause la plus importante d'insuffisance respiratoire en postopératoire : un FEVG diminué est plus prédictif de ventilation mécanique prolongée que la fonction respiratoire préopératoire [206]. Dans certains cas d'œdème pulmonaire cardiogénique, des diurétiques peuvent être suffisants pour diminuer la surcharge liquidienne, tandis que des inotropes ou un ballon intra-aortique peuvent être requis chez des patients plus critiques afin d'augmenter le volume d'éjection cardiaque [199].

D'autre part, l'œdème pulmonaire non-cardiogénique implique une perméabilisation des vaisseaux pulmonaires menant à une exsudation de fluide dans les alvéoles. Ce processus d'exsudation peut mener au développement du SDRA, un syndrome clinique dont le diagnostic est posé à la fois sur une image radiologique qu'un besoin augmenté en oxygène pour maintenir la saturation en oxygène. La définition de Berlin est utilisée pour le diagnostic et la classification de la sévérité des SDRA selon les besoins en oxygène (voir tableau 3) [207]. L'augmentation de la perméabilité de l'endothélium pulmonaire serait secondaire à la réponse inflammatoire causée par la CEC [208,209] tel que discuté à la section 1.1.1. D'autres mécanismes par lequel l'œdème pulmonaire non-cardiogénique peut se produire et mener au développement du SDRA sont l'administration de protamine, l'hypothermie, l'arrêt ventilatoire per-CEC et les réactions adverses aux produits sanguins. D'autres facteurs de risque incluent les antécédents de chirurgie cardiaque antérieure, le choc, l'urgence chirurgicale, une FEVG diminuée et la transfusion de plus de 4 unités de produits sanguins [210,211]. Les SDRA sévères, parfois associés à une défaillance multi-organique, se produisent chez moins de 2% des patients, mais sont associés à un taux de mortalité jusqu'à 80% [199,210–214].

Tableau 3. – Critères du SDRA selon la définition de Berlin

Temporalité	Apparition en une semaine d'une insulte clinique identifiable, nouveaux symptômes respiratoires ou détérioration de symptômes respiratoires
Imagerie thoracique	Opacités bilatérales pas complètement expliquées par des épanchements, de l'atélectasie ou des nodules
Origine de l'œdème	Insuffisance respiratoire pas complètement expliquée par de l'insuffisance cardiaque ou de la surcharge; sans facteurs de risque, une évaluation objective (ex. échocardiographie) est nécessaire pour exclure un œdème cardiogénique
Oxygénation	
Léger	$200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ avec PEEP ou CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Modéré	$100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ avec PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Sévère	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ avec PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
CPAP : <i>continuous positive airway pressure</i> ; FiO <sub>2</sub> : fraction d'oxygène inspiré; PaO <sub>2</sub> : pression partielle d'oxygène artériel; PEEP : <i>positive end-expiratory pressure</i> .	

L'embolie pulmonaire est un événement embolique qui se produit chez 0,4 à 9,5% des patients en chirurgie cardiaque [215–217] et qui est associé à un taux de mortalité augmenté entre 18,7 et 34% [216,217]. Cela se produit moins fréquemment chez les patients après une chirurgie valvulaire isolée, puisque ces patients sont anticoagulés rapidement après la procédure lorsque des valves mécaniques sont utilisées [216]. L'embolie pulmonaire implique le développement de thromboses veineuses profondes dans la jambe par l'immobilisation prolongée et l'activation de facteurs de coagulation en cours de chirurgie. Le caillot peut ensuite emboliser et se loger dans la vascularisation pulmonaire pour ensuite causer un espace mort où une portion de poumon est ventilée sans circulation sanguine associée, menant à de l'hypoxémie due à un déséquilibre entre la ventilation et la perfusion (mismatch V/Q). Cela peut également précipiter une défaillance cardiaque droite par augmentation des pressions pulmonaires [218]. La prise en charge de

l'embolie pulmonaire vise donc au maintien d'un état hémodynamique stable et à la prévention d'embolisation subséquente en anticoagulant le patient avec de l'héparine non-fractionnée, de l'héparine de bas poids moléculaire, de la warfarine ou des anticoagulants de nouvelle génération (ex. apixaban, dabigatran, rivaroxaban) [218].

Finalement, le pneumothorax peut se produire en chirurgie cardiaque par des traumatismes aux poumons lors des manipulations chirurgicales, des ruptures spontanées d'alvéoles ou des barotraumas avec la ventilation mécanique à pression positive. La rupture d'une alvéole cause l'entrée d'air dans l'espace virtuel entre la plèvre et le poumon où la pression négative est nécessaire pour permettre une ventilation adéquate du poumon. Avec une entrée de pression positive dans cet espace virtuel, il peut y avoir accumulation d'air dans cet espace et affaissement du parenchyme pulmonaire menant à un pneumothorax sous tension avec de l'hypoxémie et/ou une instabilité hémodynamique avec l'augmentation des pressions intrapleurales [199]. Les pneumothorax se produisent chez 1.4% des patients [219] et sont plus fréquents chez les patients avec maladie pulmonaire obstructive chronique [220] chez qui il y a destruction des parois alvéolaires en emphysème, ce qui les rendent plus fragiles et susceptibles à rompre. Les drains médiastinaux et les drains pleuraux sont placés à la fermeture du sternum afin de permettre l'évacuation de sang et d'air en postopératoire. Toutefois, l'insertion de drains thoraciques supplémentaires s'avère nécessaire pour évacuer le pneumothorax chez certains patients [219].



## Chapitre 2 – Justification pour des résultats uniformes

Dans plusieurs domaines de la médecine, il est crucial de définir un langage commun lorsque l'on désire transmettre des résultats de recherche, surtout en ce qui a trait à des essais cliniques. Le but de la recherche en chirurgie est de pouvoir tirer des conclusions et d'arriver à des consensus concernant les avantages et désavantages de différentes procédures. Afin de pouvoir comparer les résultats de différentes études, il est important que les résultats soient présentés et évalués de façon comparable dans chaque étude. Utiliser une présentation de résultats postopératoires uniforme et standardisée deviendra encore plus importante avec la disponibilité des résultats d'essais cliniques chirurgicaux et facilitera la comparaison de différents centres. Cela s'étend également jusqu'à standardiser les complications qui devraient être rapportées dans les études ou au moins les données qui devraient être collectées dans le cadre de la construction des études. Si une telle standardisation n'est pas proposée et exigée de la communauté scientifique, certaines lacunes continueront d'être identifiées dans la recherche publiée.

Un exemple reconnu de l'application d'un système standardisé dans la présentation de complications est le *Common Terminology Criteria for Adverse Events* développé par la *National Cancer Institute* et publié pour la première fois en 1982 en réponse à une demande d'établir un système uniforme pour rapporter les complications [221]. Ce système est une classification propre à la recherche en cancer, qui a été mise à jour à multiples reprises depuis son adoption et qui a depuis eu un gain de popularité dans les essais cliniques d'autres domaines. Cette classification est utilisée pour documenter et grader la sévérité de toutes complications pouvant survenir – comme conséquence présumée ou non – à la suite d'un traitement anticancéreux de multiples modalités. Ceci a permis d'uniformiser les définitions associées à la toxicité aiguë et chronique des thérapies en oncologie de sorte que toutes les études en oncologie présentent les complications de façon identique. De plus, cela a pour but d'assurer la sécurité des patients et de faciliter la précision de l'analyse des effets de nouvelles interventions thérapeutiques en recherche oncologique. Cependant, un désavantage de ce système qui persiste est que, bien qu'il soit possible de rapporter toutes les complications survenant chez les patients traités, il y a une

difficulté à résumer la toxicité liée aux traitements de manière globale, ainsi que de statuer sur ce qui consiste en un niveau de toxicité bas, acceptable et élevé [222].

Cette homogénéité des résultats n'a toutefois pas encore été atteinte en chirurgie cardiaque, ce qui est associé à une variabilité en présentation de résultats, ainsi qu'à des désavantages en recherche.

## **2.1 Variabilité en présentation des résultats en chirurgie cardiaque**

Le problème de la variabilité de la présentation des résultats a précédemment été examiné dans les autres domaines chirurgicaux. Notamment, l'utilisation de différents types de termes qualitatifs tels complications majeures/mineures varie entre les auteurs [223] et mène donc à de la confusion quant à la définition de la complication décrite. De plus, dans une revue de la littérature en chirurgie générale sur des complications rapportées dans la littérature, il y avait également des définitions variables dans les études incluses [224]. Pour les infections de plaie, il y avait 41 différentes définitions et 13 échelles de gradation parmi 82 études. De manière similaire, les fuites anastomotiques avaient également plusieurs définitions parmi les études avec plus de 40 définitions en 107 études [224]. Une autre revue de la littérature chirurgicale par Martin *et al.* [225] a démontré que seulement 20% des études avaient une quelconque gradation de complications, plus souvent de type majeure/mineure sans définition supplémentaire. D'ailleurs, l'absence de définitions standardisées était la plus grande source de variabilité entre les études dans leur analyse. Les complications sévères et spécifiques aux procédures étaient sous-rapportées dans 57% des études [225]. Ce sous-rapportage est un souci en matière de contrôle de la qualité des soins. Il devient impossible de comparer l'incidence de complications entre études, entre procédures et entre centres, puisque les complications ne sont pas évaluées de la même façon. Ceci justifie la nécessité de définitions standardisées de manière répandue.

En chirurgie cardiaque, un système uniforme et standardisé utilisé pour documenter les complications n'a jusqu'à aujourd'hui pas été établi, bien qu'il existe certaines classifications pour des procédures présentées au chapitre 3. Ceci engendre donc une grande variabilité dans la présentation des résultats en chirurgie cardiaque. En examinant la présentation des résultats parmi les bases de données américaines de chirurgie cardiaque, c'est-à-dire la base de données

du *Society of Thoracic Surgeons (STS)* et le *National Surgical Quality Improvement Program*, une institution a démontré qu'il existe des différences significatives dans les taux rapportés de ventilation prolongée, d'insuffisance rénale et de mortalité entre les deux bases [226]. Ceci serait dû entre autres à des définitions différentes pour plusieurs complications, ainsi qu'aux différences en collecte de données entre les deux bases, l'une étant clinique et l'autre administrative. Les bases de données administratives tentent toutefois d'encadrer leurs définitions de complications, ce qui systématise davantage les données incluses mais demeure imparfait vu le nombre de différentes bases de données et de registres de chirurgie cardiaque mondialement.

De plus, Goldfarb *et al.* ont examiné l'état actuel de la présentation des résultats postopératoires en chirurgie cardiaque en 2015 et ont constaté que les résultats étaient hétérogènes à travers les études cliniques. Parmi les complications rapportées, il existait entre les essais cliniques des définitions variables pour des complications importantes [1]. Par exemple, pour l'IM, une complication importante en chirurgie cardiaque, huit différentes définitions ont été utilisées à travers les études qui ont inclus cette complication avec 5/23 études n'ayant aucune définition. De plus, des complications considérées importantes à surveiller dans la période postopératoire sont rapportées à une fréquence variable parmi les essais cliniques inclus dans l'étude : la mortalité (82%), l'IM (68%), le besoin de revascularisation ou réopération (65%), l'AVC ou l'ischémie cérébrale transitoire (53%), l'IRA (32%) et les complications hémorragiques (24%). Il y a également une tendance à utiliser des résultats combinés (*composite endpoints*) comme issues dans les essais cliniques. Étant donné que les *composite endpoints* ont l'avantage de permettre un plus grand nombre d'événements, ils permettent ainsi diminuer le nombre de participants requis dans l'étude pour arriver à un résultat significatif [227]. Plus de 14 *composite endpoints* différents ont été utilisés au cours de diverses études randomisées en chirurgie cardiaque.

Une autre revue systématique visant à analyser les complications postopératoires après les chirurgies de pontages a également trouvé que l'hétérogénéité des résultats causait une variabilité importante de l'incidence des complications entre les études. En effet, il était également impossible de faire une méta-analyse de l'incidence d'IM, d'AVC, de saignement gastrointestinal et d'IRA étant donné que ces complications n'étaient pas assez rapportées dans les études [148]. Nalysnyk *et al.* ont donc conclu que les futures études nécessiteraient des

définitions rigoureuses de complications pour permettre d'établir un point de référence pour l'incidence de complications [148].

Une revue de revues systématiques a aussi démontré un problème similaire. Parmi 15 revues systématiques en chirurgie cardiaque, il y a eu 13 différents termes et définitions utilisés pour définir la mortalité et parmi les résultats objectifs rapportés, 50% d'entre eux n'étaient inclus qu'une seule fois [228]. Les résultats subjectifs centrés sur le patient étaient encore moins représentés parmi les revues systématiques. La qualité de vie a été mentionnée que 9 fois, alors qu'un tiers des revues n'a pas pris en considération des résultats centrés sur le patient [228].

Ceci démontre bien qu'il existe une variabilité dans la présentation des résultats en chirurgie cardiaque au niveau des bases de données nationales, des essais cliniques randomisés et en conséquence, des revues systématiques et des méta-analyses.

## **2.2 Désavantages associés à l'hétérogénéité des résultats**

La variabilité et l'hétérogénéité des résultats vue en chirurgie cardiaque est un problème qui a été également observé dans d'autres domaines de recherche. Les désavantages liés à cette présentation des résultats ont une répercussion importante dans l'interprétation des résultats d'études, la possibilité de comparer les études et l'utilité des études. En effet, avec une méthode hétérogène de rapporter la morbidité de procédures, il devient difficile de pouvoir établir des standards à atteindre au niveau du degré de complications, puisque la réelle morbidité des procédures n'est pas connue [229]. De plus, avec des définitions hétérogènes des complications postopératoires, les méta-analyses peuvent ne pas effectuer certaines analyses ou pouvoir arriver à une conclusion par manque de données [105,228]. De manière importante, tout essai clinique en chirurgie cardiaque devrait apporter de nouvelles connaissances à la littérature. Il existe cinq conditions pour s'assurer qu'un essai puisse être informatif : 1) l'hypothèse de l'étude doit adresser une question scientifique, médicale ou de politique importante et non-résolue; 2) l'étude doit être conçue pour fournir des preuves significatives relatives à cette question; 3) l'étude doit être réalisable (ex. elle doit avoir un plan réaliste pour recruter assez de patients); 4) l'étude doit être menée et analysée de manière scientifiquement valide; 5) l'étude doit rapporter

les méthodes et les résultats de manière précise, complète et rapide [230]. La méthode de présenter les résultats influencera donc l'utilité d'une étude.

Sans la présence de lignes directrices visant à uniformiser la présentation des résultats, une hétérogénéité s'installe dans la publication d'études qui nuit à la rigueur scientifique. Particulièrement, les études avec des résultats négatifs rapporteront moins souvent leurs résultats de manière complète [231–233], alors que ceux-ci sont pertinents dans la pratique et peuvent contribuer à des méta-analyses. Il a aussi été démontré que les méta-analyses ne sont pas immunes aux biais dans la présentation de résultats. Par exemple, 8 des 42 méta-analyses avec résultats significatifs étudiées par Kirkham *et al.* devenaient non-significatives après avoir ajusté pour ces biais [234]. De plus, 55% des revues systématiques n'incluaient pas les résultats complets pour l'issue primaire. Dans la construction des études, il a été démontré qu'il y existe un important gaspillage de ressources dû à de mauvaises planifications d'essais cliniques randomisés, de présentation incomplète des résultats et de présentation sélective des résultats [235]. Parmi les essais cliniques randomisés étudiés, 68% des résultats n'ont pas été rapportés et parmi ceux qui étaient attribuables à une mauvaise planification de l'étude, 78% d'entre eux étaient considérés cruciaux dans le contexte de l'étude [235]. L'instauration de résultats standards en chirurgie cardiaque serait une étape vers ce but d'instaurer un niveau de rigueur espéré en recherche. Ceci diminuerait les biais en présentation de résultats et permettrait des méta-analyses plus fiables [233].

Avec les implications humaines, économiques et logistiques d'essais cliniques chirurgicaux, il est crucial de pouvoir maximiser l'utilité des résultats obtenus avec des définitions standards qui permettent d'extraire et colliger les données entre les différents essais cliniques dans le cadre de revues systématiques et de méta-analyses. Cela permettrait de diminuer le nombre d'essais non-informatifs qui sollicitent les patients inutilement [230]. Quelques autres spécialités ont conclu que la présentation des résultats ne devrait pas être effectuée de manière arbitraire pour cette raison. L'initiative *Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials* a établi des normes de présentations des résultats pour la recherche en arthrite rhumatoïde [236], tandis qu'une initiative similaire a été mis en place pour la recherche en colite ulcéreuse [237]. Le besoin pressant d'une uniformisation de la présentation des complications postopératoires a d'ailleurs

été évoqué en chirurgie cardiaque [1] et en chirurgie thoracique [238] par le passé, mais reste encore à être implémenter. La nécessité d'un enregistrement impartial des complications avec une vérification externe en utilisant un système de classification des complications globales (voir chapitre 3.3) a été proposée pour enfin établir la réelle morbidité de procédures [229]. Ceci serait aussi nécessaire en chirurgie cardiaque.

## Chapitre 3 – Présentation de complications

Comme ce fut discuté précédemment dans la section 1.2, il existe certaines classifications de complications utilisées en chirurgie cardiaque dans le but de mieux rapporter la sévérité de complications postopératoires spécifiques, habituellement par type de complication comme l'insuffisance rénale aiguë avec les classifications AKIN, RIFLE et KDIGO. Celles-ci sont parfois utilisées comme issue primaire ou secondaire dans des études, mais ceci se limite habituellement à quelques complications répertoriées de la sorte.

Parmi les autres méthodes d'évaluation de procédures, il y a premièrement des classifications de complications par type de procédures, mais celles-ci sont souvent limitées à l'étude pilote qui l'a développée. En second lieu, il existe des résultats combinés (*composite endpoints*) couramment utilisés qui sont plus répandus en chirurgie cardiaque pour présenter les résultats chirurgicaux. Toutefois, une méthode prenant en considération toutes les complications pouvant se produire chez un patient durant la période postopératoire n'a toujours pas encore été appliquée à la chirurgie cardiaque, mais a fait l'objet de plusieurs études dans d'autres spécialités chirurgicales. Ces méthodes de classification seront donc présentées dans ce chapitre dans un troisième temps.

### 3.1 Classifications par types de procédures

Quelques études ont développé des méthodes de présentation de complications spécifiques à des procédures. Pour les chirurgies de pontages, une étude européenne a développé une échelle de classification des complications spécifiques aux pontages avec une gradation relative entre les complications rapportées tel que présenté dans le tableau 4 [239]. Cette classification E-CABG a été développée à partir de l'opinion de 24 chercheurs qui ont gradé la sévérité de 25 complications sur une échelle de 0 à 10. La médiane des scores attribuée par les chercheurs a été utilisée comme grade plus spécifique nommé le score additif variant de 0 à 10 où 10 correspond au décès du patient, tandis que les complications sont également divisées en 4 grades plus grossiers. Cette classification n'a toutefois pas été adoptée de manière répandue depuis son introduction dans la littérature, mais elle aura permis d'adapter certains aspects de la

classification de Clavien-Dindo présentée au chapitre 3.3.1 pour la chirurgie cardiaque. Ceci englobe notamment l'inclusion dans les complications de grade 1 les transfusions de 1-2 culots de globules rouges et d'autres produits sanguins et dans les complications de grade 2 les transfusions de 3 culots et plus (voir chapitre 4).

Tableau 4. – Classification E-CABG

Grades	Complications	Scores additifs
Grade 0	Aucune de ces complications/interventions	0
Grade 1	Utilisation postopératoire d'antibiotiques	2
	Fibrillation auriculaire	2
	Transfusion de plaquettes	2
	Transfusion de plasma frais congelé ou d'Octaplas	3
	Transfusion de 2-4 unités de globules rouges	3
	Infection de plaie profonde de la jambe	3
	Implantation de pacemaker permanent	3
Grade 2	Fenestration péricardique pour épanchement	4
	Insuffisance rénale aiguë (excluant la dialyse)	4
	Transfusion de 5-10 unités de globules rouges	5
	Réopération pour saignement	5
	Infection profonde de plaie sternale	5
	Ballon intra-aortique postopératoire	5
Grade 3	Transfusion de plus de 10 unités de globules rouges	7
	Insuffisance rénale aiguë nécessitant la dialyse	7

	Médiastinite	7
	Accident vasculo-cérébral (AVC)	7
	Pontages ou intervention coronarienne percutané pour échec technique	7
	Réopération pour instabilité hémodynamique	8
	Fibrillation ventriculaire/asystolie	8
	Chirurgie pour complications gastrointestinales	9
	Extracorporeal membrane oxygenation postopératoire	9
Grade 4	Décès intra-hospitalier	10

D'un autre côté, pour les chirurgies de valve, il y a eu le développement d'un *composite endpoint* spécifique à ces procédures nommé les *major adverse valve-related events* (MAVRE) qui sert d'issue pour certaines études examinant des procédures de valves [240,241]. Cette combinaison de complications inclue la mortalité liée à une procédure de valve, toutes les morbidités liées aux valves et la nécessité d'un nouveau pacemaker permanent ou défibrillateur dans les 14 jours suivants une intervention de valve. Pour chacune de ces issues, il y a également des définitions spécifiques pour restreindre les complications à celles qui peuvent être directement attribuables à une intervention de valve dans la mesure du possible. Contrairement à la classification E-CABG, les issues MAVRE ont été utilisées dans plusieurs études analysant les résultats d'interventions de valves.

### **3.2 Résultats combinés (*composite endpoints*)**

Il y a eu quelques initiatives en chirurgie cardiaque visant à uniformiser la présentation des résultats à travers l'utilisation de *composite endpoints*. Celles-ci incluent le STS, l'initiative COMET, les *major adverse cardiac and/or cerebrovascular events* (MACE/MACCE) et les MAVRE tels que discutés dans la section précédente.

Tout d'abord, un *composite endpoint* est l'utilisation combinée de deux résultats ou plus dans l'analyse d'une étude [242]. L'utilisation des *composite endpoints* est en augmentation dans les études cliniques pour augmenter le nombre d'événements de l'issue et ainsi atteindre une signification statistique plus facilement. De manière connexe, cela permet le recrutement d'un plus petit nombre de patients, réduisant ainsi les coûts et la durée des études. Certaines études tentent également d'utiliser un *composite endpoint* lorsque le choix d'une seule issue est difficile [243]. Toutefois, il faut demeurer à l'affût de défis dans l'interprétation d'un résultat statistiquement significatif utilisant un *composite endpoint*, puisque toutes les composantes de l'issue peuvent ne pas avoir un impact clinique équivalent pour les patients, alors que l'analyse statistique en soit ne distingue pas entre ces différentes composantes [242]. Il est aussi important de choisir des composantes qui ont une pathophysiologie associée afin que le traitement évalué puisse influencer l'incidence de chacune de manière similaire. Sinon, une composante cliniquement moins importante du *composite endpoint* pourrait influencer l'importance de l'effet du traitement sur une composante plus importante comme la mortalité [243]. D'autres éléments importants à considérer dans la construction d'un *composite endpoint* inclut une similitude des composantes en ce qui concerne la fréquence, la diminution du risque relatif et l'importance pour le patient. Il faut donc demeurer vigilant dans l'interprétation des *composite endpoints* afin de s'assurer que ceux-ci gardent une pertinence clinique.

### **3.2.1 Society of Thoracic Surgeons (STS)**

Dans cette optique, le STS a établi une base de données clinique à l'échelle nationale qui est utilisée de manière extensive dans la recherche clinique en chirurgie cardiovasculaire et thoracique. Le STS a inclus dans cette base certaines morbidités qui sont aussi utilisées pour leur évaluation du risque ajusté. En plus de la mortalité opératoire, cinq morbidités sont incluses dans un *composite endpoint* de morbidités majeures spécifiques à la chirurgie cardiaque : l'AVC, la ventilation mécanique prolongée, l'IRA, l'infection de plaie sternale profonde et la réopération [244]. Dans l'introduction de ce *composite endpoint*, le STS a également défini chacune de ces issues : la mortalité opératoire est définie comme étant « un décès durant la même hospitalisation que la chirurgie peu importe le timing ou dans les 30 jours après la chirurgie peu

importe le lieu », l'AVC permanent comme étant « un nouveau déficit neurologique central qui persiste plus de 72 heures », l'IRA comme étant « un nouveau besoin de dialyse ou une augmentation de la créatinine sérique à plus de 2.0 mg/dL et le double du niveau de créatinine préopératoire le plus récent », la ventilation mécanique prolongée comme étant plus de 24 heures [244]. La définition de l'infection de plaie sternale profonde suit généralement celle émise par le *Center for Disease Control and Prevention* et les réopérations pour toute raison sont incluses [244]. Bien que ceci a été introduit depuis plusieurs années, il n'y avait aucun essai clinique qui avait utilisé ce *composite endpoint* parmi 34 essais cliniques étudiés [1], bien qu'occasionnellement les définitions se chevauchent entre études.

### **3.2.2 MACE/MACCE**

Par ailleurs, il existe certains composite outcomes qui sont plus prévalents dans la littérature en cardiologie, dont les *major adverse cardiac events* (MACE) et les *major adverse cardiovascular and cerebrovascular events* (MACCE) qui peuvent différer en définition selon l'étude. Dans l'étude de Goldfarb *et al.*, 23 sur 34 des essais étudiés ont utilisés un composite endpoint comme issue, 6 étant des variantes du MACCE et 3 étant des variantes du MACE [1]. Les MACE incluent en général la mortalité toute-cause ou cardiovasculaire, les IM, les revascularisations et les défaillances cardiaques, tandis que les MACCE ajoutent les AVC. Il est toutefois reconnu que ceci ne reflète pas plusieurs complications importantes possibles après la chirurgie cardiaque [1]. Les définitions d'IM varient également grandement (voir chapitre 1.2.3).

### **3.2.3 Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET)**

Alternativement, l'initiative *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* (COMET) diffère de l'utilisation habituelle des *composite endpoints*. COMET a pour but d'uniformiser la présentation des résultats dans les essais cliniques de plusieurs spécialités en établissant des « *core outcome sets* », un ensemble minimal de résultats qui devrait être rapportés dans tous les essais cliniques de la spécialité, de la pathologie ou de la population [245]. Un sondage eDelphi a donc été mis en place pour questionner la communauté internationale afin d'obtenir un consensus chez les chirurgiens cardiothoraciques, les anesthésiologistes, le personnel infirmier et les chercheurs

dans le domaine sur les éléments essentiels à présenter pour les essais cliniques en chirurgie cardiaque [246]. Parmi les 38 résultats potentiels à considérer, les quatre issues qui ont été retenues comme étant essentielles en chirurgie cardiaque sont les mesures de mortalité, de qualité de vie, d'hospitalisation et de complications cérébrovasculaires [247]. Les méthodes pour mesurer ces aspects n'ont cependant pas encore été définies et la validation d'instruments de mesures pour les quatre issues est encore en cours. De plus, l'impact de cette initiative n'a pas encore été évalué à savoir s'il y a eu une amélioration en la qualité de la présentation des résultats de recherche depuis la publication de ces *core outcome sets*.

### **3.3 Classification générale de complications**

L'avantage de classer la sévérité d'une complication durant la période postopératoire émerge du fait que cela permet une meilleure comparaison de résultats entre études et des définitions uniformes lorsque ces résultats sont rapportés. Cependant, bien qu'il y ait des classifications pour un grand nombre de complications postopératoires, plusieurs complications sporadiques ou considérées non significatives par l'équipe traitante n'ont pas de classifications. Elles sont alors sous-rapportées et il devient difficile de grader leur sévérité, bien que cela représente des morbidités à éviter pour le patient. Afin d'adresser ce dilemme, le concept d'une classification uniforme pouvant s'appliquer à toutes les complications postopératoires possibles en chirurgie a émergé. Ceci a pour but d'attribuer à toute complication un grade de sévérité ayant une définition et une signification clinique pour les cliniciens qui évaluent et suivent ces patients. Pour remédier aux problèmes cités dans le précédent chapitre, il y a eu le développement de classification de complications dans les autres branches du domaine chirurgical, bien que celles-ci n'aient jusqu'à présent pas fait la transition vers la chirurgie cardiaque. Ces classifications incluent la classification de Clavien-Dindo, la classification Martin/MSKCC et la classification Accordion. Un dérivé de la classification de Clavien-Dindo compile les grades de toutes les complications encourues par un patient individuel en un score total reflétant de manière plus précise l'évolution postopératoire d'un patient, soit le *Comprehensive Complication Index (CCI)*.

### 3.3.1 Classification de Clavien-Dindo

La classification la plus répandue de complications postopératoires est celle de Clavien-Dindo qui a été développée en premier en chirurgie générale. En 1992, Clavien *et al.* a décrit une échelle de complications, parfois nommée la gradation T92, comportant quatre grades et cinq niveaux de complications parmi ces grades (voir tableau 4) [223]. Par la suite, en 2004, la publication d'une version modifiée de cette gradation [6] a permis l'établissement de la classification des complications postopératoires maintenant connue sous le nom de la classification de Clavien-Dindo (voir tableau 5), laquelle a depuis été utilisée de manière répandue dans diverses branches de la chirurgie [248]. Au moment de la rédaction de ce mémoire, la classification de Clavien-Dindo a été citée dans 2197 articles dans PubMed Central et possède 13502 citations dans Google Scholar.

Tableau 5. – Classification T92

Grade	Définition
Grade 1	Complications de bas risque. Requier tout au plus une procédure au chevet. Les traitements permis sont : antiémétiques, antipyrétiques, analgésiques, diurétiques, électrolytes et physiothérapie. Durée d'hospitalisation requise pour le traitement de cette complication n'excède pas le double de la durée médiane pour cette procédure.
Grade 2	Potentiellement mortelle.
Grade 2a	Requier traitement pharmacologique autre que les médicaments permis au grade 1. Transfusions sanguines et nutrition parentérale totale sont incluses. Tout patient avec une complication et une durée d'hospitalisation qui excède le double de la durée médiane pour la procédure et n'appartenant pas à une catégorie plus élevée.
Grade 2b	Requier procédures invasives : interventions chirurgicales, endoscopiques ou radiologiques (invasives).

Grade 3	Complications avec invalidité résiduelle ou prolongée*.
Grade 4	Décès d'un patient avec une complication.
*Exemples : accident vasculo-cérébral, perte d'organes ou de membres.	

La classification Clavien-Dindo évalue la sévérité d'une complication basée sur le degré d'effraction (*invasiveness*) du traitement nécessaire pour corriger la complication. Elle consiste en une échelle de grades I à V avec sept niveaux de complications parmi ces cinq grades (voir tableau 6). Plus le traitement est invasif, plus la complication est sévère. Des complications ne nécessitant pas de prise en charge particulière ou des catégories de médicaments communs durant la période postopératoire (ex. antiémétiques, analgésiques, antipyrétiques) sont identifiés comme étant des complications de grade I. À l'autre extrémité, des complications nécessitant une prise en charge aux soins intensifs avec des insuffisances d'organes surajoutées sont considérés comme étant des complications de grade IV, tandis que le décès d'un patient représente une complication de grade V.

Plusieurs autres spécialités ont depuis évolué vers l'utilisation de la classification de Clavien-Dindo dont l'urologie [249–257], l'otorhinolaryngologie [258–261], la chirurgie hépato-biliaire [262–267], la chirurgie oncologique [268], la chirurgie colorectale [269,270], la chirurgie bariatrique [271], la chirurgie pédiatrique [263,272], la chirurgie plastique [273], la gynéco-obstétrique [274,275], la chirurgie orthopédique [276–280], la chirurgie thoracique [281–283] et la neurochirurgie [284]. Son utilisation a été validé dans plusieurs spécialités en vérifiant différents aspects dont la corrélation entre le degré de sévérité des complications selon la classification avec d'autres paramètres témoignant de la complexité de la prise en charge comme la durée de séjour aux soins intensifs la durée d'hospitalisation. De plus, quelques études ont également vérifié la concordance de l'utilisation de la classification de Clavien-Dindo entre chirurgiens pour que l'application de cette méthode puisse être établie de manière homogène [254,260]. D'ailleurs, certaines équipes ont également adapté la classification de Clavien-Dindo pour l'utilisation dans leur spécialité respective, notamment en chirurgie orthopédique [276,277] et en chirurgie thoracique [281,282].

Tableau 6. – Classification de Clavien-Dindo

Grade	Définition
Grade I	Toute déviation de l'évolution postopératoire normale sans nécessiter de traitement pharmacologique ou d'interventions chirurgicales, endoscopiques ou radiologiques.  Les traitements permis sont les suivants: antiémétiques, antipyrétiques, analgésiques, diurétiques, électrolytes et physiothérapie; les infections de plaie ouvertes au chevet sont également incluses.
Grade II	Nécessitant un traitement pharmacologique autre que les médicaments inclus pour les complications de grade I.  Les transfusions et la nutrition parentérale totale sont incluses.
Grade III	Nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique.
Grade IIIa	Intervention pas sous anesthésie générale
Grade IIIb	Intervention sous anesthésie générale
Grade IV	Complication menaçant la vie (incluant les complications du système nerveux central)* nécessitant une prise en charge aux soins intensifs
Grade IVa	Défaillance d'un organe (incluant la dialyse)
Grade IVb	Défaillance multisystémique
Grade V	Décès du patient
*Hémorragie cérébrale, accident vasculo-cérébral ischémique, hémorragie sous-arachnoïdienne, mais excluant les ischémies cérébrales transitoires.	

### 3.3.2 Classification Martin/MSKCC

En 2002, dans le but d'uniformiser les méthodes de présentation des complications dans la littérature chirurgicale, l'équipe de Martin et al. a émis 10 critères devant être respectés par les

publications afin de présenter les complications postopératoires de manière adéquate (voir tableau 7) [225]. Parmi ces critères, l'inclusion de toutes les complications survenues et l'utilisation d'un grade de sévérité pour les complications étaient demandées. À partir de ceci, une autre équipe du *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) a utilisé pour la première fois une gradation de sévérité des complications telle que décrit par Martin et al. dans une étude sur les hépatectomies [285]. Cette classification à cinq grades (voir tableau 8) connue sous le nom de classification Martin ou de classification MSKCC est également basée sur le degré d'intervention pour corriger la complication. Celle-ci ressemble à la classification de Clavien-Dindo décrite précédemment, mais n'a toutefois pas atteint la même ubiquité d'utilisation.

Tableau 7. – Critères de Martin pour la qualité de la présentation des complications

Critère	Exigence
1. Définition de la méthode de collecte de données	L'article indique le type de collecte de données prospective ou rétrospective
2. Indication de la durée de suivi	L'article clarifie la période de collecte des complications postopératoires telle que 30 jours ou durant la même hospitalisation
3. Information du suivi en externe	L'étude indique si les complications identifiées au suivi sont incluses dans l'analyse
4. Définitions des complications fournies	L'article définit au moins une complication avec des critères d'inclusion spécifiques
5. Taux de mortalité et liste des causes de décès	L'article note le nombre de patients décédés durant la période postopératoire avec la cause de décès.
6. Taux de morbidité et nombre total des complications	L'article note le nombre de patients avec une complication et le nombre total de complications.
7. Inclusion des complications spécifiques aux procédures	Pancréatectomie : fistule ou fuite pancréatique, retard de vidange gastrique, fuite biliaire.

	<p>Œsophagectomie : fuite anastomotique, complications pulmonaires et cardiaques.</p> <p>Hépatectomie : fuite biliaire, abcès intra-abdominal, insuffisance hépatique.</p>
8. Utilisation de grades de sévérité	L'article rapporte tout système de gradation conçu pour clarifier la sévérité des complications, incluant « majeure et mineure ».
9. Données sur la durée de séjour	L'étude indique la durée de séjour médiane ou moyenne.
10. Analyse de facteurs de risque	L'étude indique la méthode utilisée pour la stratification du risque de complications.

Tableau 8. – Classification Martin/MSKCC

Grade	Définition
Grade 1	Complications sans intervention requise ou que des interventions mineures comme des antibiotiques oraux, <i>nil per os</i> ou monitoring de base.
Grade 2	Complications nécessitant des interventions modérées comme des médicaments intraveineux (ex. antibiotiques ou antiarythmiques), nutrition parentérale totale, nutrition entérale prolongée ou insertion de drain thoracique.
Grade 3	Complications nécessitant une réadmission, intervention chirurgicale ou intervention radiologique.
Grade 4	Complications causant une invalidité chronique, résection d'organe ou déviation entérale.
Grade 5	Complications causant un décès.

### 3.3.3 Classification Accordion

Une autre classification qui a été utilisée de manière variable dans la littérature chirurgicale est la classification Accordion [286]. Cette classification a été développée en 2009 à partir d'une étude examinant l'utilisation des classifications de complications en recherche jusqu'à ce moment-là. L'observation qui en découlait était que plusieurs études n'utilisaient pas l'intervalle complet de sévérité, optant pour une contraction des grades de complications en des sous-catégories comme majeure/mineure ou en combinant des grades comme en amalgamant les complications de grade IVa et IVb en un seul grade IV. Il a donc été proposé d'utiliser deux types de classifications selon la taille et la complexité de l'étude. Une de ces classifications, nommée la classification « étendue » (voir tableau 8), permet la présentation des complications en plus de détails pour des grosses études avec plus de complications majeures. L'autre classification, nommée la classification « contractée » (voir tableau 9), permet la simplification de la classification des complications pour de plus petites études où l'utilisation d'une classification avec plusieurs sous-catégories de complications majeures ne serait pas aussi utile. Les auteurs de cette classification ont également présenté des définitions pour les insuffisances d'organes dérivées du SOFA score [287] et du principe du degré d'intervention afin de les uniformiser entre études (voir tableau 10). De plus, les auteurs de cette classification ont également promulgué l'utilisation de tableaux pour présenter à la fois le grade de sévérité des complications, mais également le nom des complications en question, afin que cette information ne soit pas perdue. Cette classification a tout de même été utilisée dans certains articles, ayant été citée dans 83 articles dans PubMed Central et ayant 421 citations dans Google Scholar.

Tableau 9. – Classification Accordion étendue

Grade	Définition
Grade 1 : légère	Requiert seulement des procédures mineures invasives faites au chevet comme l'installation de lignes intraveineuses, de sondes urinaires et de tubes nasogastriques, ainsi que le drainage d'infections de plaies. Les traitements permis sont :

	antiémétiques, antipyrétiques, analgésiques, diurétiques, électrolytes et physiothérapie
Grade 2 : modérée	Requiert un traitement pharmacologique autre que les médicaments permis pour les complications mineures comme des antibiotiques. Les transfusions sanguines et la nutrition parentérale totale sont aussi incluses
Grade 3 : sévère – procédure invasive sans anesthésie générale	Requiert une prise en charge par une procédure interventionnelle, endoscopique ou une ré-opération sans anesthésie générale
Grade 4 : sévère – opération sous anesthésie générale	Requiert une prise en charge par une opération sous anesthésie générale
Grade 5 : sévère – insuffisance d’organe	Voir tableau 11
Grade 6 : décès	Décès postopératoire

Tableau 10. – Classification Accordion contractée

Grade	Définition
Grade 1 : légère	Requiert seulement des procédures mineures invasives faites au chevet comme l’installation de lignes intraveineuses, de sondes urinaires et de tubes nasogastriques, ainsi que le drainage d’infections de plaies. Les traitements permis sont : antiémétiques, antipyrétiques, analgésiques, diurétiques, électrolytes et physiothérapie
Grade 2 : modérée	Requiert un traitement pharmacologique autre que les médicaments permis pour les complications mineures comme des antibiotiques. Les transfusions sanguines et la nutrition parentérale totale sont aussi incluses

Grade 3 : sévère	Toutes complications requérant des procédures endoscopiques, des interventions radiologiques et des ré-opérations ou toutes complications causant une insuffisance d'un ou plusieurs organes (voir tableau 11)
Grade 4 : décès	Décès postopératoire

Tableau 11. – Définitions Accordion d'insuffisances d'organes

Complication	Définition
Cardiaque	Nécessité d'un des médicaments suivants aux doses indiquées : Norépinéphrine $>0.1 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ Épinéphrine $>0.1 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ Dopamine $>15 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$
Système nerveux central	Échelle de Glasgow inférieure ou égale à 6
Hématologique	Décompte de plaquettes inférieur à $20 \times 10^9/\text{L}$
Hépatique	Nécessité de plasma frais congelé pour corriger l'INR chez un patient avec bilirubine sérique $>12 \text{ mg}/\text{dL}$ ( $205 \text{ mmol}/\text{L}$ ) OU un INR $>2.5$ chez un patient avec bilirubine sérique $>12 \text{ mg}/\text{dL}$ ( $205 \text{ mmol}/\text{L}$ )
Rénale	Nécessité de dialyse chez un patient pas sur dialyse en préopératoire
Respiratoire	Nécessité de ventilation mécanique supérieure à 24h chez un patient qui requiert une réintubation après la chirurgie OU nécessité de ventilation mécanique supérieure à 72h chez un patient qui n'est pas extubé le jour de la chirurgie. N'inclut pas les patients déjà sur ventilateur mécanique pour insuffisance respiratoire

### 3.3.4 *Comprehensive Complication Index*

Un des désavantages des systèmes de classification de complications précédemment présentés est que la complication la plus sévère détermine le grade attribué à un patient. Ceci fait en sorte qu'un patient ayant subi plusieurs réopérations aura un grade de complications postopératoires équivalent à un patient n'ayant subi qu'une seule réopération pour saignement. C'est ainsi que le prochain développement à être survenu dans la littérature est le *Comprehensive Complication Index* (CCI).

Le CCI est un système de score développé à partir de la classification de Clavien-Dindo afin de grader l'évolution postopératoire d'un patient. Dans le développement de cet index, une première étude [288] visait à établir la sévérité relative des complications de différents grades sur une échelle de 0 (aucune complication) à 100 (décès d'un patient). Un sondage a donc été rempli par 227 patients prévus pour chirurgie abdominale, 143 infirmiers de diverses spécialités, ainsi que 245 médecins et résidents de spécialités chirurgicales ou connexes. Ils ont rapporté que la perception de la sévérité des complications corrélait avec les grades de Clavien-Dindo pour tous les participants. De plus, tous les types de complications d'un même grade de complication, sauf l'infection de plaie, avaient une sévérité perçue comme étant équivalente [288].

Par la suite, une équation a été dérivée afin de pouvoir produire un score composé de la somme des complications chez un patient [7]. Le but de ce score était de mesurer sur une échelle de 0 (aucune complication) à 100 (décès) l'évolution postopératoire d'un patient selon le nombre et la sévérité des complications survenues. Le décès a été choisi de manière arbitraire comme étant le pire résultat possible chez un patient. Cette équation a également été développée de manière à être plus près d'une distribution normale pour faciliter les analyses en recherche.

L'analyse préliminaire qui a établi la sévérité perçue par grade de complication confère donc un avantage au CCI s'il est utilisé de la même façon qu'un résultat combiné (*composite endpoint*). Il est nécessaire que toutes les composantes d'un *composite endpoint* soient d'importance et d'impact similaires pour que cela puisse constituer une représentation valide de l'expérience postopératoire du patient [243]. De ce fait, le sondage qui a été réalisé a permis d'évaluer les

ponds relatifs des différentes complications [289], ce qui fait en sorte que le CCI intègre les complications avec une pondération adéquate.

Depuis l'introduction du CCI, quelques études ont commencé à comparer la classification de Clavien-Dindo au CCI. Intuitivement, il serait attendu que le CCI soit plus sensible et corrélait mieux avec les durées de séjour aux soins intensifs et à l'hôpital, étant donné que cela représente toutes les complications survenues chez un patient, tandis que la classification de Clavien-Dindo ne prend en considération que la complication la plus sévère. Parmi ses études, Slaman *et al.* a trouvé que le CCI corrélait mieux que la classification de Clavien-Dindo avec les durées de séjour (Spearman's rho = 0,663 vs. 0,646;  $p < 0,001$ ) et les taux de réinterventions post-œsophagectomie (rho = 0,437 vs. 0,422;  $p = 0,01$ ) [290]. Le CCI était aussi prédictif de la survie après les résections pour des cancers gastriques et colorectaux [291,292]. Notamment, les patients avec des hauts index CCI ( $\geq 26,2$ ) avaient un taux de survie spécifique au cancer gastrique de 46,3% à 5 ans, comparé à 54,9% chez les autres patients ( $p = 0,009$ ) [291]. Dans une régression multivariée de Cox, la morbidité calculée par le CCI était associée avec une augmentation du risque de mortalité à 5 ans (HR de 1,22;  $p = 0,02$ ) [292]. L'observation que le CCI est plus sensible que la classification de Clavien-Dindo a également été effectuée après les pancréatectomies [293], les gastrectomies radicales [294] et les chirurgies pour maladies inflammatoires de l'intestin [295]. Dans ces deux dernières études, le CCI a aussi été associé à un modèle de *cumulative sum control* (CUSUM) pour pouvoir monitorer les tendances de survenue des complications dans le temps de manière efficace [294,295]. De plus, Slankamenac *et al.* ont démontré que le CCI distingue mieux les différences de morbidités entre groupes dans des essais cliniques randomisés publiés, révélant une différence significative dans deux des trois essais, alors qu'aucune n'a été trouvée au moment de la publication. Cela diminuerait aussi jusqu'à neuf fois le nombre de patients nécessaires par essai clinique [296]. Finalement, Staiger *et al.* ont révélé que le CCI corrèle fortement avec les coûts reliés à la procédure [297]. Ceci aurait des applications intéressantes dans l'administration d'un hôpital et dans la distribution des coûts d'un système de santé.

Depuis son introduction dans la littérature, le CCI a été utilisé de manière répandue. Il est devenu la méthode de présentations des complications dans plusieurs essais cliniques randomisés en cours [298–301] et est utilisé pour établir des benchmarks afin d'améliorer la qualité de l'acte

[302]. Cela a également été suggéré de manière préférentielle comme système de présentation des complications en conjonction avec la classification de Clavien-Dindo [229]. Il serait donc avantageux que ces deux échelles de classification de complications puissent être établies dans les essais cliniques en chirurgie cardiaque afin d'adresser la problématique de l'hétérogénéité des résultats.

### **3.3.5 Classification de complications intra-opératoires**

À part ces gradations de complications postopératoires spécifiques, il y a eu également une considération plus récente de pouvoir mieux rapporter la survenue des complications intra-opératoires, étant donné leur importance sur l'évolution du patient et leur relative absence dans la grande majorité des publications sur les résultats chirurgicaux. Cela a commencé avec la publication d'une classification en anesthésiologie spécifiquement pour les événements de conscience intraopératoires (*intraoperative awareness events*) en 2010 [303]. Par la suite, toutes les complications intraopératoires possibles ont été considérées dans la publication d'une classification des événements adverses intraopératoires (*intraoperative adverse events*) en 2014 à 6 grades [304], ensuite d'une autre classification inspirée de la classification de Clavien-Dindo des complications postopératoires, connue sous le nom de CLASSIC en 2015 [305]. L'avantage de cette dernière classification est son inclusion des complications liées à la chirurgie et à l'anesthésie. Kinaci *et al.* ont également démontré que les événements intraopératoires selon CLASSIC corrélaient avec les complications postopératoires selon Accordion, démontrant que les complications intraopératoires ont un impact sur l'évolution postopératoire du patient [306]. Ce serait donc une autre initiative à implémenter en chirurgie cardiaque.

## **3.4 Validation de classification**

Malgré le développement de ces classifications de complications, un système semblable n'a toujours pas été validé en chirurgie cardiaque. Le but du projet à l'origine de ce mémoire était donc d'appliquer et de valider la classification de Clavien-Dindo pour cette spécialité. Dans ce contexte, la grande différence entre la chirurgie cardiaque et les autres spécialités chirurgicales est la morbidité. Plusieurs traitements utilisés seulement chez les patients les plus malades dans

d'autres spécialités sont communs en postopératoire de chirurgie cardiaque. Il était donc pertinent d'adapter la classification pour mieux délimiter des complications de bas grades en incluant dans le grade I les complications dont les traitements sont couramment utilisés après une chirurgie cardiaque.

Si la classification de Clavien-Dindo modifiée et le CCI sont valides en chirurgie cardiaque, certaines associations devraient également être démontrées. Les issues étudiées étaient donc la relation entre les deux échelles et les paramètres préopératoires, intraopératoires et postopératoires. La présence de facteurs de risque préopératoires devraient augmenter la morbidité postopératoire quantifiée par la classification de Clavien-Dindo et le CCI. De manière similaire, une chirurgie plus complexe devrait augmenter la morbidité postopératoire. Enfin, une augmentation de la morbidité postopératoire quantifiée devrait se refléter par une augmentation de la durée de séjour aux soins intensifs et hospitalière. L'étude de ces trois associations a fait l'objet du manuscrit présenté dans le prochain chapitre. Celui-ci présente la validation de la classification de Clavien-Dindo modifiée et le CCI en chirurgie cardiaque en démontrant la présence d'une association entre ces deux échelles de morbidité et les paramètres préopératoires, intraopératoires et postopératoires dans une cohorte de plus de 40 000 patients en chirurgie cardiaque.

## Chapitre 4 – Présentation de l'article

L'article présenté dans le cadre de ce mémoire est un papier intitulé « Standardizing Postoperative Complications – Validating the Clavien-Dindo Complications Classification to Cardiac Surgery », sous presse dans la revue *Seminars of Thoracic and Cardiovascular Surgery* en date du 23 septembre 2020. Le but de cet article était de valider pour la première fois en chirurgie cardiaque la classification de Clavien-Dindo et le CCI discutés dans le précédent chapitre. Leur utilité a été étudiée selon la corrélation entre la sévérité des complications et plusieurs indicateurs de complexité de l'évolution post-opératoire, notamment les facteurs de risque préopératoires, les temps chirurgicaux, les types de chirurgie et les durées de séjour postopératoires.

L'article est présenté dans le chapitre qui suit en version intégrale tel qu'accepté avec l'accord des co-auteurs. Celui-ci sera suivi d'un chapitre discutant des ramifications et des applications possibles de ces résultats.

Dans le processus de préparation de cet article, j'ai développé la conception du projet en commençant par l'idée d'améliorer l'évaluation des procédures chirurgicales en élaborant un score de réussite en postopératoire. J'ai fait la revue de la littérature sur le sujet pour trouver les études déjà effectuées sur les classifications de complications postopératoires, dont la classification de Clavien-Dindo et le CCI, dans d'autres spécialités chirurgicales. J'ai ensuite modifié la classification pour la chirurgie cardiaque avec l'expertise clinique de mes co-directeurs de recherche, puis assigné avec eux le grade approprié à chaque catégorie de complication du registre utilisé en se fiant au traitement habituel utilisé pour corriger chaque complication. Par la suite, j'ai appliqué ces grades aux données du registre et calculé le CCI pour chaque patient. J'ai procédé à la description quantitative de la cohorte et aux analyses de corrélation, préparé les figures et présenté le tout dans le manuscrit que j'ai rédigé. Les analyses mixed-effects corrigeant pour le centre hospitalier ont été effectuées quant à elles par Dr Louis-Mathieu Stevens. J'ai ensuite effectué les modifications requises à la suite de chaque révision demandée par la revue jusqu'à l'acceptation pour publication du manuscrit final présenté ici.

## **Standardizing Postoperative Complications – Validating the Clavien-Dindo Complications Classification to Cardiac Surgery**

Mélanie Hébert MD<sup>1</sup>, Raymond Cartier MD<sup>1,2</sup>, François Dagenais MD<sup>3</sup>, Yves Langlois MD<sup>4</sup>, Marianne Coutu MD<sup>5</sup>, Nicolas Noiseux MD MSc<sup>1,6</sup>, Ismail El-Hamamsy MD PhD<sup>1,2,7</sup>, and Louis-Mathieu Stevens MD PhD<sup>1,6</sup>.

### **Affiliations:**

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Canada.

<sup>2</sup> Division of Cardiac Surgery, Montreal Heart Institute, Montreal, Canada.

<sup>3</sup> Division of Cardiac Surgery, Quebec Heart and Lung Institute, Québec, Canada.

<sup>4</sup> Division of Cardiac Surgery, Jewish General Hospital, Montreal, Canada.

<sup>5</sup> Division of Cardiac Surgery, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada.

<sup>6</sup> Division of Cardiac Surgery, Centre hospitalier universitaire de l'Université de Montréal, Montreal, Canada.

<sup>7</sup> Division of Cardiac Surgery, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montreal, Canada.

### **Sources of Funding:**

**M.H.** Canadian Institutes of Health Research Frederick Banting-Charles Best Canada Graduate Scholarship and *Fonds de recherche du Québec – Santé* MD-MSc Graduate Scholarship. **R.C.** No funds to disclose. **I.E.H.** No funds to disclose. **F.D.** No funds to disclose. **Y.L.** No funds to disclose. **M.C.** No funds to disclose. **N.N.** No funds to disclose. **L.M.S.** *Fonds de recherche du Québec – Santé* Clinical Research Scholars Junior 2 Career Award.

### **Conflicts of Interest:**

**M.H.** No relevant conflicts of interest to disclose. **R.C.** No relevant conflicts of interest to disclose. **I.E.H.** No relevant conflicts of interest to disclose. **F.D.** No relevant conflicts of interest to disclose.

**Y.L.** No relevant conflicts of interest to disclose. **M.C.** No relevant conflicts of interest to disclose. **N.N.** No relevant conflicts of interest to disclose. **L.M.S.** No relevant conflicts of interest to disclose.

**Corresponding Author:**

Louis-Mathieu Stevens MD PhD

Division of Cardiac Surgery, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 900 Saint-Denis Street, Montreal, Quebec, Canada, H2X 0A9. Tel: 514 890-8000. Fax: 514 412-7231. Email:

[lm.stevens@umontreal.ca](mailto:lm.stevens@umontreal.ca)

**Abstract Word Count:** 250

**Complete Manuscript Word Count:** 3,500 (excluding abstract, references, tables, and figure legends)

**Number of References:** 31

**Number of Figures/Tables:** 7

**Number of Supplementary Elements:** 3

**Statement – Informed Consent:** Informed consent was waived for this research on registry.

## **ABBREVIATIONS**

AVR: aortic valve replacement

CABG: coronary artery bypass graft

CCI: Comprehensive Complication Index

CDCC: Clavien-Dindo Complications Classification

CPB: cardiopulmonary bypass

ICU: intensive care unit

LOS: length of stay

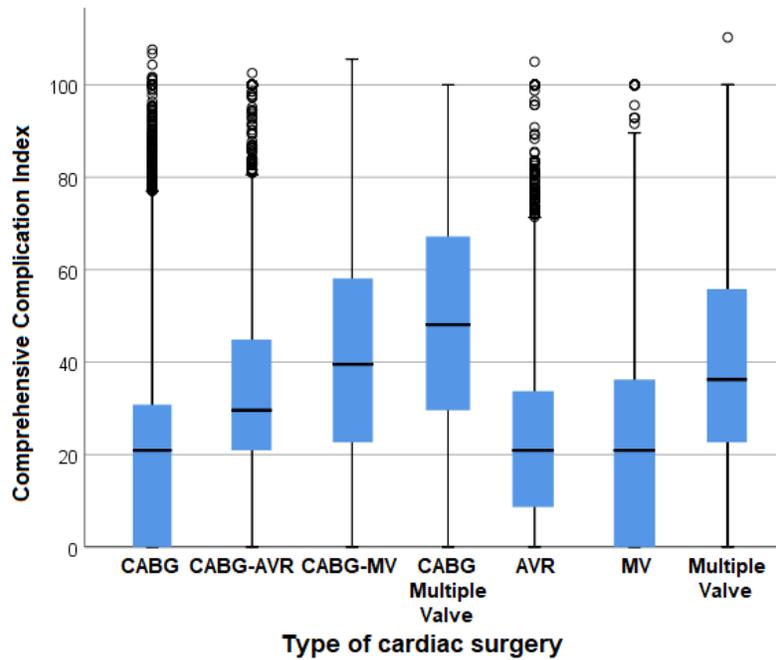
MV: mitral valve

STS: Society of Thoracic Surgeons

TV: tricuspid valve

## CENTRAL PICTURE LEGEND

More complex procedures are associated with higher Comprehensive Complication Index.



## CENTRAL MESSAGE

The Clavien-Dindo Complications Classification and the Comprehensive Complication Index adequately measure the quantity and severity of postoperative complications in adult cardiac surgery.

## PERSPECTIVE STATEMENT

Complications are currently recorded and presented in a heterogeneous manner between registries or studies in cardiac surgery. Applying the Clavien-Dindo Complications Classification and the Comprehensive Complication Index could help to quantify morbidity thereby exposing the true morbidity of cardiac surgery procedures and helping define clinical benchmarks for quality of care improvement initiatives.

## ABSTRACT

**Objective(s):** Cardiac surgery lacks a method for quantifying postoperative morbidities. The Clavien-Dindo Complications Classification (CDCC) and the Comprehensive Complication Index (CCI) were successfully implemented as outcome reporting methods in other surgical specialties. This study aims to validate these complication scales in cardiac surgery.

**Methods:** Between 2010 and 2019, we prospectively collected data on 41,218 adult patients (73% men, mean age 67±11 years) undergoing cardiac surgery at six university hospitals. Complications were graded using the CDCC based on the complication's treatment invasiveness with adaptations for common treatments in cardiac surgery. CCI were calculated, representing multiple complications on a scale of 0 (no complication) to 100 (death). Associations with predictors of poor outcome were assessed using mixed-effects models accounting for center as a random effect.

**Results:** CDCC grade was 0 in 23.0%, I in 11.4%, II in 35.3%, IIIa in 6.4%, IIIb in 2.6%, IVa in 16.1%, IVb in 2.1%, and V in 3.1%. Median CCI was 23 [9, 40]. A change from lowest to highest observed CDCC grade was associated with an increase in the Society of Thoracic Surgeons mortality score from 1.1% to 4.7%, surgery duration from 177 to 233 minutes, and hospital stay from 5.2 to 17 days (all  $p < 0.0001$ ). The CCI also increased with greater procedure complexity ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusions:** Increase in CDCC/CCI is associated with greater comorbidities, surgery durations, lengths of stay, and procedure complexity, accurately reflecting the nuances of the adult cardiac surgery postoperative course. These have great potential for uniform outcome reporting and quality improvement initiatives.

## INTRODUCTION

Research in surgery faces many challenges and criticisms. These challenges include concerns over the study designs and outcomes analyzed (1–3) and the variability in postoperative complications reporting (3–5). No uniform methods of grading and reporting all possible postoperative complications have been used in cardiac surgery leading to inconsistent complications reporting between studies. Among randomized controlled trials in cardiac surgery, reported outcomes are heterogeneous with important outcomes such as myocardial infarction (reported in 68% of trials) and death (reported in 82% of trials) being reported inconsistently (6). The disadvantages of such heterogeneity in complications definitions and reporting have a direct impact on the opportunity to compare studies and perform meta-analyses, to draw clinically robust conclusions, and to report the true morbidity of procedures (7,8).

To address this issue, Clavien and colleagues have developed an easy-to-use system of grading complications known as the Clavien-Dindo Complications Classification (CDCC) (4,9). It has been used extensively in a wide range of surgical specialties (10–20), including non-cardiac thoracic surgery (21–23). A more recent derivative of the CDCC known as the Comprehensive Complication Index (CCI) has also been a promising method aimed at summarizing the postoperative course of a patient including the total number and severity of complications (24). This accounts for multiple complications occurring in a single patient by attributing a weight based on the severity of the complication and producing a score on a scale of 0 (no complication) to 100 (death of the patient). Both methods encourage reporting of all complications, allow for comparing complications between them, and quantify procedural morbidity. However, there are currently no published studies assessing the validity and applicability of this method in cardiac surgery.

The evaluation of postoperative complications is a component part of a larger, global evaluation of surgical procedures. This should aim to analyze processes pertaining to surgeons, surgical procedures, and postoperative care by examining the preoperative state of the patient and the postoperative outcomes in evaluating the success of a surgery. The purpose of this pilot study is to validate an adapted version of the CDCC and CCI to quantify morbidity in cardiac surgery. This will be done by showing three different associations: (1) a higher preoperative risk

profile should lead to increased morbidity, (2) procedural complexity should be associated with more morbidity postoperatively, and (3) increased morbidity should correlate with clinically-relevant outcomes such as length of stay (LOS).

## **METHODS**

### *Study Patients and Operative Procedure*

A retrospective review of the prospectively collected, provincial registry of the *Association des Chirugiens Cardiovasculaires et Thoraciques du Québec* was performed. The institutional review board of each of the participating centers approved the use of this registry for this study and waived the need for individual patient consent.

All 41,218 consecutive patients who underwent cardiac surgery between October 2010 and October 2019 at six high-volume, academic centers were included. Procedures included isolated coronary artery bypass graft (CABG) surgery (n=22,061, 54%), isolated aortic valve replacement (AVR, n=4,359, 11%), CABG with AVR (n=3,756, 9%), isolated mitral valve (MV) surgery (n=2,452, 6%), valve surgery with other cardiac procedures (n=2,010, 5%), and other combinations of procedures (n=6,580, 16%). Exclusion criteria for the registry included heart transplantations, ventricular assist device implantations, congenital heart surgery, cardiac trauma procedures, pericardiac windows, and isolated pericardiectomies. In this registry, 346 preoperative patient variables, 312 perioperative surgical variables, and 539 postoperative complications and management variables were collected prospectively by residents, attendings, and medical archivists.

### *Assessment of Postoperative Complications*

Follow-up for postoperative complications was included until hospital discharge. The set of complications collected prospectively as part of the registry was used. All of these postoperative variables were assessed, considering complications as any deviation from an ideal postoperative evolution of a patient (9). Every type of complication included in the registry were reviewed, and CDCC grades were assigned to each type based on a consensus between three attending cardiac surgeons (RC, IEH, LMS). The complete list is provided in the **Supplementary Methods**. This treatment-based classification defines severity of complications based on the

invasiveness of the treatment required to correct the complication. Therefore, severity of complications was based on the invasiveness of the treatment as would be expected for each type of complication in the clinical setting. This ranges from grade I to grade V in severity, from least to most severe, grade V being arbitrarily defined as death of a patient. In situations where the complication was not originally coded by invasiveness of treatment, the most likely grade for the given complication was used; for example, pulmonary embolism was considered a grade II complication as patients were likely to have required anticoagulation. In situations in which multiple complications seemed to have been included for a same clinical occurrence, the worst complication was used; for example, pulmonary embolism in a patient who also had respiratory failure was considered a single grade IVa complication, since the pulmonary embolism was the likely cause of the respiratory failure. To address complications specific to cardiac surgery, treatments that are more common in cardiac surgery compared to other surgical specialties have been added to the grade I category, including use of antihypertensives, antiarrhythmics, vasopressors, vasodilators, and transfusions of 1 or 2 red blood cell units (see **Table 1** for modified CDCC definitions). The decision for adding these additional complications was motivated by a knowledge of common treatments in the postoperative evolution in cardiac surgery which differs significantly from other surgical specialties. These do not however apply to patients for whom routine use of these medications were already required in their baseline regimen prior to the surgery, unless this deviates from their usual state.

The CCI equation was previously derived and tested by the team of Slankamenac et al. (24) using weights for each complication grade as derived from previous survey of patients, nurses, and physicians (25). The same CCI equation was used in this study to calculate the CCI for each patient. This uses the total number of complications as graded according to the CDCC and the following equation:  $CCI = \sqrt{\sum \text{Weights}_{\text{comp}}} \div 2$ , where the weights of complications are the same as in the original publication and are presented in **Table 2**. The CCI scores the severity of the complications occurring in a single patient from 0 to 100, where 0 is defined as no complications, whereas 100 is arbitrarily defined as death of the patient. A score above 100 is therefore theoretically possible but remains a rare occurrence, since some states could be considered worse than death (e.g. patients cumulating several high grade complications,

requiring several reoperations, experiencing renal failure requiring new onset of dialysis and/or surviving from a major debilitating stroke).

### *Statistical Analysis*

Patients with missing data for patient age, sex, major comorbidities (i.e. diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease requiring dialysis), date of surgery, operative details (i.e. type and duration of surgery), postoperative outcomes, or LOS were excluded from the analyses (n=367, 0.96%). The CDCC grades were considered ordinal variables, while the CCI was considered a continuous variable, except in models where the CCI was categorized as an ordinal variable to mimic CDCC grades as follows: CCI=0 (n=9,478), CCI=1-19 (n=4,684), CCI=20-29 (n=13,014), CCI=30-39 (n=3,761), CCI=40-49 (n=3,667), CCI=50-69 (n=3,864), CCI=70-89 (n=1,335), CCI=90-100 or more (n=1,405). Kruskal-Wallis tests were used to evaluate categorical variables relative to the CCI (i.e. surgery type). Change in binary or continuous variables by CCDC grade were assessed using mixed-effect regression models with logit or identity link, respectively with a random-effect for the center to account for the effect of the individual centers using PROC GLIMMIX in SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC). In addition, Spearman's rho was used to evaluate the correlation of the CDCC and the CCI with intensive care unit (ICU) or hospital LOS. A Spearman's rho of 0.00 to 0.29 was deemed a negligible correlation, 0.30 to 0.49 a weak correlation, 0.50 to 0.69 a moderately strong correlation, 0.70 to 0.89 a strong correlation, and 0.9 to 1.0 a very strong correlation (26). Statistical significance was set at  $\alpha = 0.05$ . For variables that were not normally distributed (e.g. estimated creatinine clearance, surgical times, and LOS), a logarithmic transformation was used in mixed-effect models. In models or correlations where the association between the CDCC/CCI and LOS was assessed, patients who died were removed, as death does not represent the total expected LOS had the patient survived but is attributed the highest grading in both the CDCC and the CCI. Two mixed-effect models were built for every variable including either CDCC or CCI grade as a categorical variable to assess estimates at each grade (like an ANOVA model), and CDCC or CCI grade as a continuous variable to assess a linear trend, if appropriate (like a linear regression). For linear trend analyses, values at the beginning and the end of the curve may not exactly correspond to the grade I and grade IVb or V estimates. From all models, binary and continuous variable results are presented with a

95% confidence interval. The percentages presented are derived from a model and does not translate to a specific number of cases. Two authors (MH, LMS) had full access to all the data in the study and take responsibility for its integrity and the data analysis.

## RESULTS

### *Postoperative Complications*

We included in this study 41,218 patients, 73% men, with a mean age of 67±11 years. Overall, patients had no complications in 23.0% of cases, grade I complications in 11.4%, grade II in 35.3%, grade IIIa in 6.4%, grade IIIb in 2.6%, grade IVa in 16.1%, grade IVb in 2.1%, and grade V in 3.1%. The median CCI was 23 [9, 40], and only 19 patients (0.05%) had a score above the superior limit of 100. The distribution of the CCI is presented in the **Supplementary Figure 1**. The correlation between CDCC and the CCI was very strong ( $\rho = 0.964$ ,  $p < 0.0001$ ).

### *Patient Characteristics and Risk Factors*

Patient baseline characteristics and preoperative clinical status are presented in **Table 3**. For each characteristic, the corresponding prevalence of complications according to the CDCC grade is shown based on a mixed effects model. Significant linear trends were found between individual surgical risk factors and the severity of CDCC grades including age which ranged from 64 years (95% CI: 64; 65) to 71 years (71; 72) with increasing morbidity (**Figure 1a**,  $p < 0.0001$ ) and prevalence of female sex ranging from 20% (95% CI: 19%; 22%) to 37% (35%; 40%) (**Figure 1b**,  $p < 0.0001$ ). Likewise, significant linear trends were also found between the Society of Thoracic Surgeons (STS) mortality score which was higher in patients who later developed more severe complications, ranging from 1.1% (1.0%; 1.2%) to 4.7% (4.4%; 5.0%) with increasing morbidity (**Figure 1c**,  $p < 0.0001$ ), the STS major morbidity score ranging from 11% (10%; 12%) to 27% (25%; 28%) ( $p < 0.0001$ ), and the EuroScore II ranging from 1.5% (1.4%; 1.5%) to 5.1% (4.8%; 5.3%) ( $p < 0.0001$ ). Similar linear trends were found with the CCI (**Supplemental Figure 1**).

### *Perioperative Data and Type of Procedures*

Median CPB time was 88 [67, 118] minutes, median aortic cross-clamp time was 67 [49, 91] minutes, and median total surgical time was 184 [150, 228] minutes. Surgery duration was longer in patients who subsequently developed more severe complications (**Figure 1d**,  $p < 0.0001$ ).

Based on the CDCC, these linear trends produced surgery durations ranging from 177 minutes (162; 193) to 233 minutes (213; 255) (**Figure 1d**,  $p < 0.0001$ ), CPB durations from 80 minutes (72; 90) to 116 minutes (104; 130) ( $p < 0.0001$ ), and cross-clamp durations from 60 minutes (52; 69) to 84 minutes (73; 96) ( $p < 0.0001$ ). This was similar for the CCI with surgery durations ranging from 178 minutes (163; 194) to 262 minutes (240; 285) (**Supplementary Figure 1d**,  $p < 0.0001$ ), CPB durations from 81 minutes (72; 90) to 135 minutes (121; 151) ( $p < 0.0001$ ), and cross-clamp durations from 60 minutes (53; 69) to 95 minutes (83; 109) ( $p < 0.0001$ ).

The CCI by type of procedures differed between procedures with increasing morbidity for more complex procedures (**Figure 2**,  $p < 0.0001$ ). The least morbid procedure was isolated CABG (median CCI=20.9 [0.0, 30.8]) whereas the most morbid procedure was CABG with multiple valve procedures (median CCI=48.1 [29.6, 67.2]).

### *Postoperative Lengths of Stay*

Median ICU stay was 2 [1, 3] days, while hospital LOS was 6 [5, 9] days. Relative to the CDCC, duration of ICU and hospital stay was associated with severity of complications (**Figure 1e** and **Figure 1f**, respectively). Differences in LOS between pairwise complication grades were all significantly different ( $p < 0.0001$ ), except for the difference in ICU stay between grades IIIa and IIIb ( $p = 0.28$ ). The linear trend in ICU stay ranged from 1.2 days (1.1; 1.4) to 5.4 days (4.7; 6.2) ( $p < 0.0001$ ), whereas the linear trend in hospital stay ranged from 5.2 days (4.6; 5.7) to 17 days (16; 19) ( $p < 0.0001$ ).

For the CCI, LOS also increased with postoperative morbidity (**Supplementary Figure 1e** and **Supplementary Figure 1f**). Pairwise comparisons of LOS were all significantly different ( $p < 0.0001$ ), except for hospital LOS between scores 30-39 and scores 40-49 ( $p = 0.18$ ). The linear trend in ICU stay ranged from 1.2 days (1.1; 1.4) to 6.8 days (6.0; 7.8) ( $p < 0.0001$ ), whereas the linear trend in hospital LOS ranged from 5.1 days (4.7; 5.7) to 21 days (19; 23) ( $p < 0.0001$ ).

Magnitude of correlation coefficients were weak for ICU stay ( $\rho = 0.428$  and  $\rho = 0.472$ ,  $p < 0.0001$ ), while these were moderately strong for hospital LOS ( $\rho = 0.572$  and  $\rho = 0.617$ ,  $p < 0.0001$ ) with CDCC and CCI, respectively.

## **DISCUSSION**

We introduce in this paper the Clavien-Dindo Complications Classification (CDCC) and the related Comprehensive Classification Index (CCI) for use in adult cardiac surgery. We have demonstrated that the severity of complications as evaluated by these methods increases with (1) the prevalence of preoperative risk factors and the preoperative risk scores, (2) the surgery complexity and duration, and (3) the postoperative ICU and hospital LOS (**Figure 3**). In the first case, patients with greater risk factors and a higher preoperative risk score using modelling from the EuroScore II or the STS score are expected to have a greater number of complications and more severe complications. In the second case, greater surgery complexity based on the type of surgery or the duration of surgery is also expected to increase the postoperative morbidity relative to simpler procedures. In the last case, having more postoperative complications is expected to lengthen the postoperative ICU and hospital stays. These suggest that the morbidity of the postoperative course after cardiac surgery is accurately quantified with the CDCC and the CCI as it does in other surgical specialties.

The correlation coefficients in this study varied from weak to moderately strong. This is consistent with the results in other surgical specialties where the strongest correlation is usually the correlation with LOS. This correlation between LOS and CDCC varies between 0.508 and 0.646, while the correlation between LOS and CCI varies between 0.604 and 0.721 (13,27,28). In comparison, the results obtained for the correlations with hospital LOS in our study are comparable (0.572 and 0.617 for the CDCC and the CCI, respectively). These suggest that the quantity of morbidity represented by the CDCC and the CCI behaves in the same way as would be expected of indices of complications burden.

These scales also allow for added granularity in reporting outcomes. For instance, mediastinal wound infections can be graded based on severity: grade I for an infection opened at the bedside, grade II if it requires antibiotics, grade IIIa if vacuum-assisted closure is required, grade IIIb when using surgical debridement, grade IVb when there is an additional septic shock, and grade V when this leads to patient death. Mediastinal wound infection which would usually be presented as a yes or no outcome in clinical trials could instead be presented with more detail to reflect the true morbidity of these complications more accurately. These tools could therefore be used in cardiac surgery to address outcome reporting in a quantitative manner.

### *Importance of uniform postoperative outcomes reporting*

Outcome reporting must be consistent to allow adequate comparisons between studies. The need to report postoperative outcomes in a uniform and standardized manner is even more important in an era where data is evermore accessible. Morbidity definitions should be uniform, and critical outcomes like mortality should always be reported. Important variability in the incidence of complications between studies prohibits performing meta-analyses on the occurrence of many complications due to under-reporting (8). Incomplete and selective outcome reporting also affects 41% and 15% of randomized controlled trials, respectively, which causes significant waste of research which could largely be avoidable (29). A uniform method of quantifying morbidity would thus be an improvement.

Important variability in outcome reporting has been observed in cardiac surgery. Goldfarb *et al.* have examined the current state of perioperative outcome reporting in cardiac surgery trials. They reported significant heterogeneity with only 82% of the studies reporting on mortality, 68% on myocardial infarction, and 24% on bleeding (6). For the latter two outcomes, there were 8 different definitions among the studies. Definitions of complications often change between studies: 13 different terms and definitions were used for mortality among 15 systematic reviews in cardiac surgery, whereas 50% of outcomes were just reported once in the studies reviewed (7). This variability highlights the need to develop standardized outcome reporting in cardiac surgery. In addition, the inconsistent reporting of mortality warrants a cautionary warning against surrogate outcomes that may not accurately represent the ideal patient outcome to measure.

### *Future of Outcome Reporting in Cardiac Surgery*

We introduce the use of a complications classification system for the first time in cardiac surgery. This is one way to address the issues in outcome reporting described above by establishing a method of collecting complications data in an objective way. This is essential in order to standardize the way outcomes are recorded in surgical trials, and for this data to be available for systematic reviews and meta-analyses. Importantly, knowing the real morbidity of surgeries will allow for the establishment of appropriate benchmarks for quality of care. Through

this, it will be possible to evaluate the impact of changes in processes at team or even hospital levels.

Other initiatives in cardiac surgery have been proposed, the most prominent being the STS. The STS major morbidities include stroke, prolonged mechanical ventilation, acute kidney injury, deep sternal wound infection, and reoperation (30). Unfortunately, no clinical trials has used this composite endpoint (6). Alternatively, the *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* initiative established minimum outcomes to be reported. These include mortality measures, quality of life measures, hospitalization measures, cerebrovascular complications (31). However, definitions have yet to be proposed.

Until now, cardiac surgical reports have mostly focused on a limited number of hard outcomes. This worked for several years as cardiac surgery consists of procedures with higher risks than other surgical specialties. However, there are limitations to this system. First, not every important complication is included in studies. Some severe or rare complications (e.g. gastrointestinal complications) are not commonly considered among the outcomes of studies, even though these complications are worthy of studying as they affect patients. Second, the current use of endpoints considers only the occurrence of a single endpoint, whereas multiple complications in a single patient increase the morbidity and should therefore be represented in studies.

A comprehensive system allowing for uniform grading of complications represent an easy-to-apply method to summarize postoperative complications at the time of hospital discharge. CDCC has been successfully used in other surgical specialties where physicians quickly master how to apply these scales on a prospective basis. It would also standardize the data collection and improve granularity in surgical registries, as well as help in quality improvement initiatives through an accurate representation of morbidity.

### *Limitations*

The main limitation of this study is that the database used did not collect data on postoperative complications using specifically the definitions of the modified CDCC from its inception, i.e. the invasiveness of treatment associated with the complication is not clearly

reported. The use of a registry also brings a risk of misclassification in the data between different centres. This is however less likely for more severe complications and was reduced through a mixed effects model accounting for cardiac surgery centre as a random effect, thereby correcting for possible differences in reporting between centres. Using a registry was accepted for this study as it allowed for inclusion of a greater number of patients spanning a greater range of complications rigorously defined for every cardiac surgery center participating in the registry. In addition to that, it allowed this study to be a pilot study for the application of the CDCC and the CCI to pre-existing clinical research databases. Ideally, however, the registry complication definition and reporting should be adapted using the CDCC. Grading for complex cases could also be reviewed at morbidity and mortality reunions as it is done in other specialties (10,21).

## **CONCLUSION**

This modified CDCC and the CCI are associated with preoperative risk scores, surgical durations, and LOS as would be expected. The increase in morbidity associated to more complex procedures is also reflected by these grading scales. The CDCC and the CCI thus offer an accurate reflection of the complexity of the postoperative evolution in cardiac surgery. This could have multiple applications including outcome reporting, quality of care improvement, and evaluation of existing and new procedures. The implementation of these systems in prospectively collected databases would allow further confirmation of the present findings.

**Acknowledgments:** None.

## REFERENCES

1. Spodick DH. Numerators Without Denominators: There Is No FDA for the Surgeon. *JAMA*. 1975;232:35–6.
2. Horton R. Surgical research or comic opera: questions, but few answers. *The Lancet*. 1996;347:984–5.
3. Ergina PL, Cook JA, Blazeby JM, Boutron I, Clavien PA, Reeves BC, et al. Challenges in evaluating surgical innovation. *The Lancet*. 2009;374:1097–104.
4. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111:518–26.
5. Bruce J, Russell EM, Mollison J, Krukowski ZH. The measurement and monitoring of surgical adverse events. *Health Technol Assess*. 2001;5:1-194.
6. Goldfarb M, Drudi L, Almohammadi M, Langlois Y, Noiseux N, Perrault L, et al. Outcome Reporting in Cardiac Surgery Trials: Systematic Review and Critical Appraisal. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002204.
7. Benstoem C, Moza A, Autschbach R, Stoppe C, Goetzenich A. Evaluating Outcomes Used in Cardiothoracic Surgery Interventional Research: A Systematic Review of Reviews to Develop a Core Outcome Set. *PLOS ONE*. 2015;10:e0122204.
8. Nalysnyk L, Fahrbach K, Reynolds MW, Zhao SZ, Ross S. Adverse events in coronary artery bypass graft (CABG) trials: a systematic review and analysis. *Heart*. 2003;89:767–72.
9. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205–13.
10. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250:187–96.

11. Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, Remzi M, Rouprêt M, Truss M. Reporting and Grading of Complications After Urologic Surgical Procedures: An ad hoc EAU Guidelines Panel Assessment and Recommendations. *Eur Urol.* 2012;61:341–9.
12. Yoon Peter D., Chalasani Venu, Woo Henry H. Use of Clavien-Dindo Classification in Reporting and Grading Complications after Urological Surgical Procedures: Analysis of 2010 to 2012. *J Urol.* 2013;190:1271–4.
13. Slaman AE, Lagarde SM, Gisbertz SS, van Berge Henegouwen MI. A Quantified Scoring System for Postoperative Complication Severity Compared to the Clavien-Dindo Classification. *Dig Surg.* 2015;32:361–6.
14. Monteiro E, Sklar MC, Eskander A, de Almeida JR, Shrime M, Gullane P, et al. Assessment of the Clavien-Dindo classification system for complications in head and neck surgery. *The Laryngoscope.* 2014;124:2726–31.
15. Mentula PJ, Leppäniemi AK. Applicability of the Clavien-Dindo classification to emergency surgical procedures: a retrospective cohort study on 444 consecutive patients. *Patient Saf Surg.* 2014;8:31.
16. Bosma E, Pullens MJJ, de Vries J, Roukema JA. The impact of complications on quality of life following colorectal surgery: a prospective cohort study to evaluate the Clavien-Dindo classification system. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* 2016;18:594–602.
17. Casadei R, Ricci C, Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Calculli L, D’Ambra M, et al. The usefulness of a grading system for complications resulting from pancreatic resections: a single center experience. *Updat Surg.* 2011;63:97–102.
18. Casadei R, Ricci C, Pezzilli R, Calculli L, D’Ambra M, Taffurelli G, et al. Assessment of complications according to the Clavien-Dindo classification after distal pancreatectomy. *JOP.* 2011;12:126–30.
19. García-García ML, Martín-Lorenzo JG, Lirón-Ruiz R, Torralba-Martínez JA, García-López JA, Aguayo-Albasini JL. Perioperative complications following bariatric surgery according to the

- Clavien-Dindo classification. Score validation, literature review and results in a single-centre series. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:1555-61.
20. Winter R, Haug I, Lebo P, Grohmann M, Reischies FMJ, Cambiaso-Daniel J, et al. Standardizing the complication rate after breast reduction using the Clavien-Dindo classification. *Surgery*. 2017;161:1430–5.
  21. Seely AJE, Ivanovic J, Threader J, Al-Hussaini A, Al-Shehab D, Ramsay T, et al. Systematic classification of morbidity and mortality after thoracic surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:936–42.
  22. Ivanovic J, Al-Hussaini A, Al-Shehab D, Threader J, Villeneuve PJ, Ramsay T, et al. Evaluating the reliability and reproducibility of the Ottawa Thoracic Morbidity and Mortality classification system. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:387–93.
  23. Ivanovic J, Seely AJE, Anstee C, Villeneuve PJ, Gilbert S, Maziak DE, et al. Measuring surgical quality: comparison of postoperative adverse events with the american college of surgeons NSQIP and the Thoracic Morbidity and Mortality classification system. *J Am Coll Surg*. 2014;218:1024–31.
  24. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien PA. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg*. 2013;258:1–7.
  25. Slankamenac K, Graf R, Puhan MA, Clavien P-A. Perception of surgical complications among patients, nurses and physicians: a prospective cross-sectional survey. *Patient Saf Surg*. 2011;5:30.
  26. Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG. *Applied statistics for the behavioral sciences*. 3rd ed. Boston: Houghton Mifflin; 1994. 706 p.
  27. Kim TH, Suh YS, Huh YJ, Son YG, Park JH, Yang JY, et al. The comprehensive complication index (CCI) is a more sensitive complication index than the conventional Clavien-Dindo classification in radical gastric cancer surgery. *Gastric Cancer*. 2018;21 :171-81.
  28. Zhu F, Feng D, Zhang T, Gu L, Zhu W, Guo Z, et al. Toward a More Sensitive Endpoint for Assessing Postoperative Complications in Patients with Inflammatory Bowel Disease: a

Comparison Between Comprehensive Complication Index (CCI) and Clavien-Dindo Classification (CDC). *J Gastrointest Surg.* 2018;22:1593–602.

29. Yordanov Y, Dechartres A, Atal I, Tran VT, Boutron I, Crequit P, et al. Avoidable waste of research related to outcome planning and reporting in clinical trials. *BMC Med.* 2018;16:87.
30. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 1—Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:S2–22.
31. Moza A, Benstoem C, Autschbach R, Stoppe C, Goetzenich A. A core outcome set for all types of cardiac surgery effectiveness trials: a study protocol for an international eDelphi survey to achieve consensus on what to measure and the subsequent selection of measurement instruments. *Trials.* 2015;16:545.

**Table 1. Modified Clavien-Dindo Complications Classification.**

<b>Grade</b>	<b>Definition</b>
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions  Allowed therapeutic regimens are as follows: drugs as <b>antihypertensives, antiarrhythmics, vasopressors, vasodilators</b> , antiemetics, antipyretics, analgesics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy; also includes wound infections opened at the bedside and <b>transfusion of 1 or 2 units of blood</b>
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than those included for grade I complications  Blood transfusions ( <b>≥3 transfusions</b> ) and total parenteral nutrition are included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic, or radiological intervention
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
Grade IVa	Single-organ dysfunction, including dialysis (e.g. liver failure, kidney failure)
Grade IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient

Adapted from Dindo et al. (9) with modifications in bold.

\*Brain hemorrhage, ischemic stroke, and subarachnoid bleeding, but excluding transient ischemic attacks

CNS: central nervous system; IC: intermediate care; ICU: intensive care unit

**Table 2. Application of the CCI using examples of patients with single complications (Patients 1-6) and multiple complications (Patient 7).**

Patient	Complications	Grade	Weights	CCI
<i>A. Single complication</i>				
Patient 1	Nausea and vomiting	I	300	8.7
Patient 2	Pneumonia	II	1750	20.9
Patient 3	Pneumothorax	IIIa	2750	26.2
Patient 4	Tamponade	IIIb	4550	33.7
Patient 5	Acute renal failure	IVa	7200	42.4
Patient 6	Low cardiac output syndrome with acute renal failure	IVb	8550	46.2
<i>B. Multiple complications</i>				
Patient 7	Wound infection	I	300	88.6
	Urinary tract infection	II	1750	
	Deep venous thrombosis	II	1750	
	Gastric ulcer bleeding	IIIa	2750	
	Acute prosthetic valve regurgitation	IIIb	4550	
	Tamponade	IIIb	4550	
	Stroke	IVa	7200	
	Central line infection with septic shock	IVb	8550	

Adapted from Slankamenac et al. (24).

CCI formula:  $CCI = \sqrt{\sum \text{Weights}_{\text{comp}}} \div 2$

Example of the CCI calculation with patient 7:

$$\text{CCI} = \sqrt{300 + 1750 + 1750 + 2750 + 4550 + 4550 + 7200 + 8550} \div 2 = 88.6$$

Death is arbitrarily defined with a CCI of 100

---

**Table 3. Prevalence estimates (95% confidence interval) of preoperative patient characteristics by postoperative Clavien-Dindo complications classification grades based on mixed effects models\*.**

Characteristic	None	Grade I	Grade II	Grade IIIa	Grade IIIb	Grade IVa	Grade IVb	Grade V	p
EuroScore II	1.5 (1.4, 1.6)	2.1 (2.0, 2.3)	2.4 (2.3, 2.5)	2.6 (2.4, 2.7)	2.3 (2.2, 2.5)	3.9 (3.7, 4.0)	5.8 (5.4, 6.2)	7.7 (7.3, 8.2)	<.001
Hypertension	67 (64, 70)	75 (72, 77)	76 (74, 78)	72 (69, 75)	74 (71, 78)	76 (74, 78)	79 (75, 82)	79 (76, 82)	<.001
Diabetes	30 (27, 32)	35 (32, 38)	34 (32, 37)	29 (26, 32)	36 (32, 40)	36 (34, 39)	44 (39, 48)	39 (35, 43)	<.001
PVD	6.7 (5.2, 8.5)	10 (8, 12)	10 (8, 13)	10 (8, 13)	9.4 (7.1, 12.5)	12 (10, 15)	14 (11, 19)	19 (15, 24)	<.001
COPD	7.7 (6.2, 9.5)	11 (9, 14)	13 (11, 16)	14 (11, 17)	13 (10, 17)	17 (14, 20)	19 (15, 24)	24 (19, 28)	<.001
LVEF <30%	1.5 (1.1, 2.1)	1.7 (1.2, 2.4)	2.4 (1.7, 3.2)	2.0 (1.3, 3.0)	2.1 (1.2, 3.5)	3.9 (2.8, 5.3)	6.3 (4.2, 9.3)	5.3 (3.7, 7.7)	<.001
Hemoglobin	139 (137, 141)	128 (125, 130)	129 (127, 131)	129 (127, 131)	129 (127, 132)	126 (124, 128)	120 (118, 123)	118 (116, 120)	<.001
eGFR	79 (77, 81)	72 (70, 74)	69 (67, 71)	69 (67, 72)	71 (68, 73)	65 (63, 67)	57 (55, 59)	51 (50, 53)	<.001
Dialysis	0.2 (0.1, 0.4)	0.8 (0.5, 1.3)	1.1 (0.8, 1.6)	1.0 (0.6, 1.6)	0.6 (0.3, 0.4)	1.4 (1.0, 2.1)	1.5 (0.8, 2.9)	4.5 (3.0, 6.8)	<.001
CVD	5.3 (4.4, 6.2)	7.9 (6.6, 9.4)	8.6 (7.4, 10.0)	9.0 (7.4, 10.8)	7.7 (6.0, 9.9)	10 (8, 12)	11 (9, 14)	13 (11, 16)	<.001
Shock	0.4 (0.3, 0.6)	1.0 (0.7, 1.4)	1.1 (0.9, 1.5)	1.0 (0.7, 1.6)	0.7 (0.3, 1.4)	5.2 (4.1, 6.6)	10 (8, 14)	14 (11, 17)	<.001
Cardiac arrest	0.3 (0.2, 0.6)	0.3 (0.1, 0.6)	0.3 (0.2, 0.7)	0.4 (0.2, 0.8)	0.4 (0.2, 1.2)	1.3 (0.7, 2.6)	2.9 (1.4, 5.8)	4.6 (2.4, 8.8)	<.001

\* All models accounted for cardiac surgery center as a random effect; PVD = peripheral vascular disease, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, LVEF = left ventricular ejection fraction, eGFR = estimated glomerular filtration rate in ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, CVD = cerebrovascular disease (previous transient ischemic attack or stroke).

**Table 4. Examples of complications by Clavien-Dindo complications classification grade and by organ system.**

Grade	Organ System	Complication with Invasiveness of Treatment	Rate (n=41,218)
I	Cardiac	Mild structural valve dysfunction without reintervention	0.07% (n=28)
	Pulmonary	Phrenic nerve palsy without impact	0.2% (n=94)
	Gastrointestinal	Ileus requiring bowel rest	1.1% (n=440)
	Renal	Creatinine elevation >1.5x preoperative value	15.0% (n=6,112)
	Neurological	Transient ischemic attack without sequelae	1.0% (n=404)
II	Cardiac	Atrial fibrillation requiring anticoagulation	34.3% (n=14,164)
	Pulmonary	Pneumoniae treated with antibiotics	5.0% (n=2,041)
	Gastrointestinal	<i>C. difficile</i> infection treated with antibiotics	1.0% (n=409)
	Renal	Urinary tract infection treated with antibiotics	2.9% (n=1,200)
	Neurological	Delirium requiring antipsychotics	13.8% (n=5,682)
IIIa	Cardiac	Requirement of pacemaker implantation	3.5% (n=1,433)
		Emergent angiogram +/- PCI	0.3% (n=129)
	Pulmonary	Pleural effusion requiring a thoracic drain	5.1% (n=2,082)
	Gastrointestinal	Gastrointestinal bleed requiring endoscopy	0.7% (n=307)
IIIb	Cardiac	Reoperation (e.g. for cardiac tamponade)	6.9% (n=2,852)
IVa	Cardiac	Low cardiac output syndrome	9.7% (n=4,001)
	Pulmonary	Respiratory failure requiring ventilation	9.8% (n=4,053)
	Gastrointestinal	Liver failure	1.9% (n=772)
	Neurological	Acute ischemic stroke	1.4% (n=577)

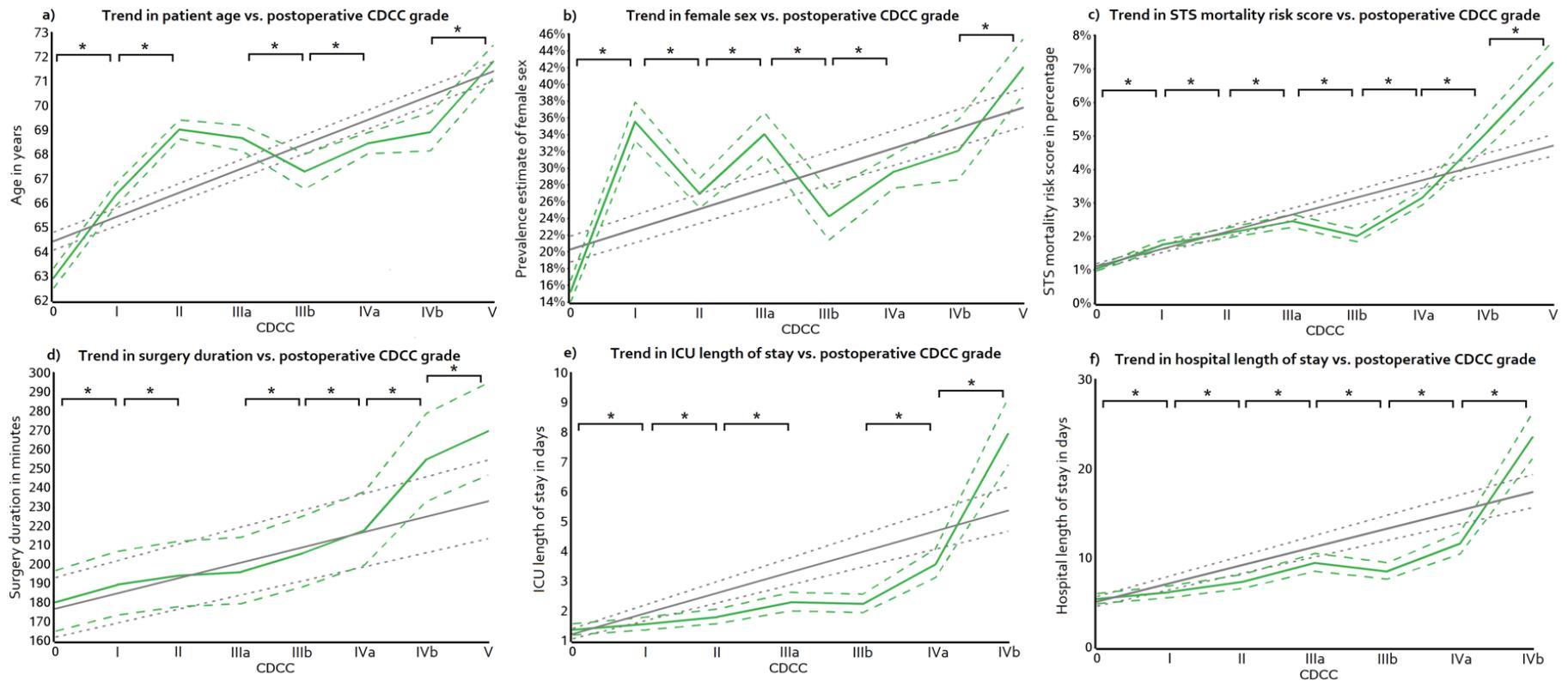
	Renal	Acute renal failure requiring hemodialysis	2.6% (n=1,090)
		Readmission to the ICU for impairment of $\geq 2$ organ	
IVb	Combination	systems (e.g. low output syndrome with acute renal failure)	0.3% (n=104)

PCI = percutaneous coronary intervention.

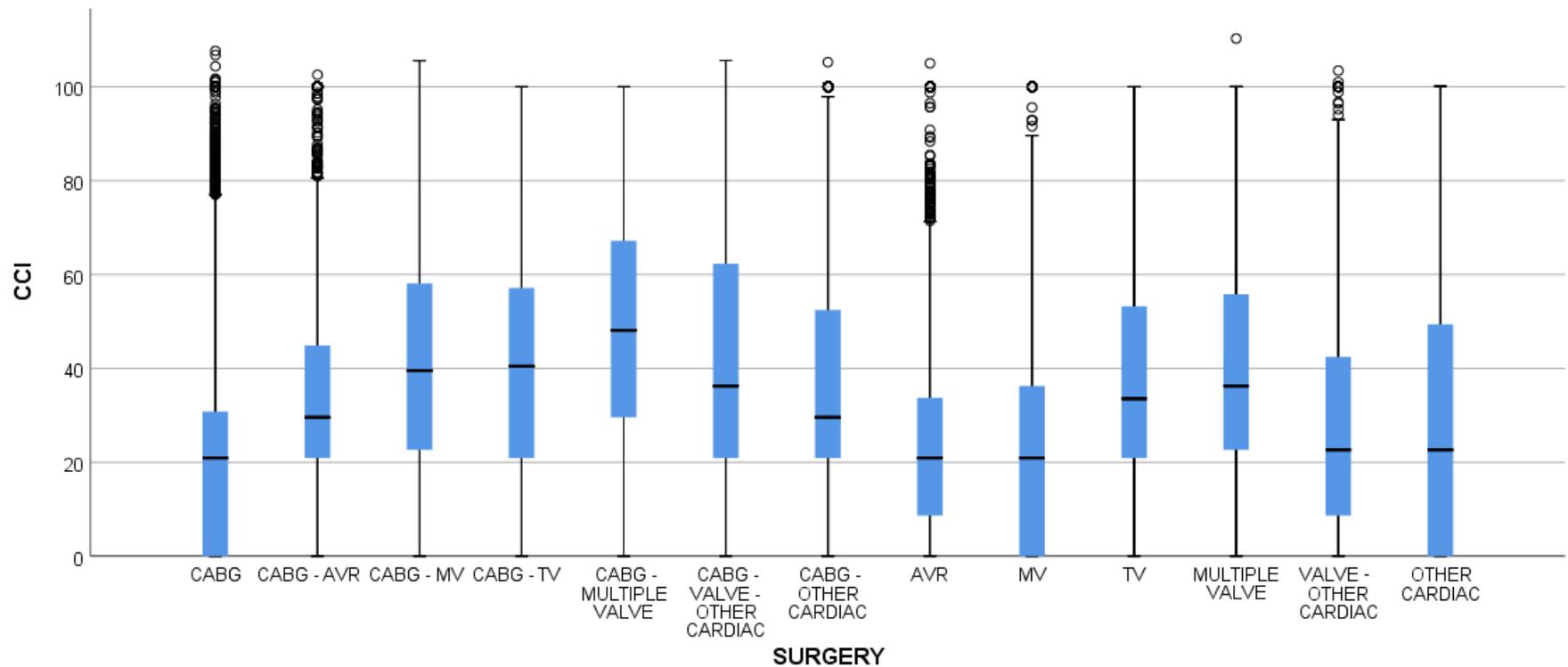
## FIGURE LEGENDS

**Video Legend.** Presentation highlighting key aspects of the manuscript notably that the Clavien-Dindo Complications Classification (CDCC) and the Comprehensive Complication Index (CCI) are associated with preoperative, perioperative, and postoperative parameters.

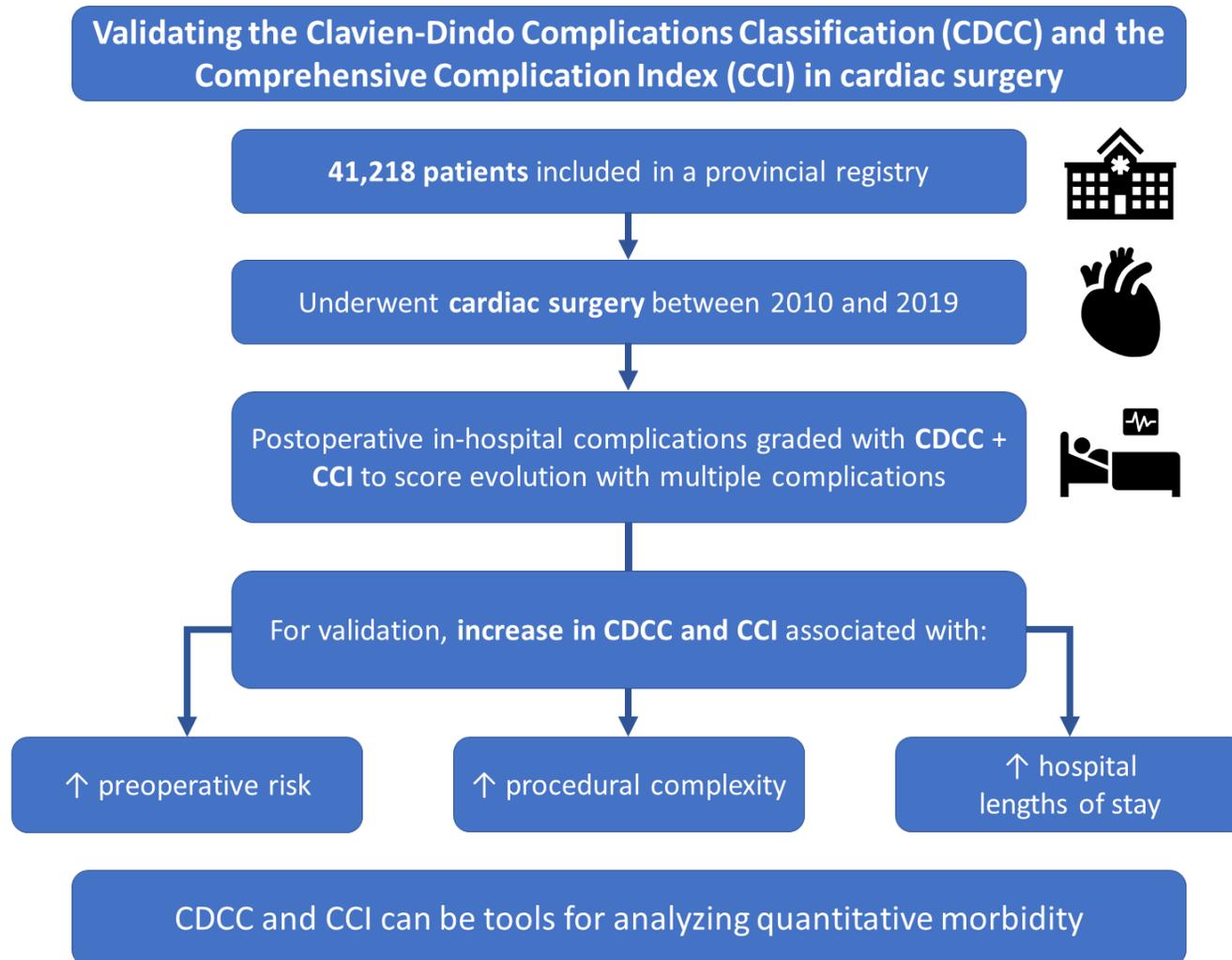
**Figure 1.** Trends in preoperative, perioperative, and postoperative characteristics in patients based on the Clavien-Dindo Complications Classification (CDCC) grade postoperatively: (a) age gradually increased with postoperative CDCC grade ( $p < 0.0001$ ); (b) female sex increased with CDCC grade ( $p < 0.0001$ ); (c) STS mortality risk score was greater in patients who had greater morbidity postoperatively ( $p < 0.0001$ ); (d) surgery duration increased with increasing complication grades ( $p < 0.0001$ ); (e) duration of stay in the intensive care unit (ICU) increased with severity of complications ( $p < 0.0001$ ); (f) length of stay in the hospital increased with morbidity as well ( $p < 0.0001$ ). Significant pairwise comparisons from one grade to another ( $p < 0.001$ ) are represented using \* above the curve.



**Figure 2.** Box-and-whiskers plot illustrating the Comprehensive Complication Index (CCI) calculating the quantitative morbidity sustained during the postoperative evolution based on the severity and number of complications relative to the type of surgery. The CCI varied significantly between all types of surgery ( $p < 0.0001$ ). The middle horizontal line indicates the median, the borders of the box the first and third quartiles, the whiskers the minimum and maximum values of non-outliers, and the extra dots the outliers. CABG = coronary artery bypass graft; AVR = aortic valve replacement; MV = mitral valve surgery; TV = tricuspid valve surgery.



**Figure 3.** Use of the Clavien-Dindo Complications Classification (CDCC) and the Comprehensive Complication Index (CCI) for grading in-hospital postoperative complications was associated with preoperative risk, procedural complexity, and lengths of stay.



## SUPPLEMENTARY METHODS

### List of Registry Complications Included and Associated Clavien-Dindo Complications Classification (CDCC) Grades

#### *Grade I complications*

- Transfusion of 1-2 red blood cell (RBC) units in the absence of reoperation for bleeding or hypovolemic shock
- Acute kidney injury with creatinine increase greater than 1.5x preoperative value without requiring dialysis
- Rhabdomyolysis without necessary treatment or with hydration with solutes
- Bladder retention or hematuria without further treatment
- Ileus requiring bowel rest without parenteral nutrition
- Retroperitoneal hemorrhage without further treatment
- Other gastroenterological complications (including diarrhea, colitis, gastroenteritis, cholestasis, mild perturbed liver function tests, ascites) not requiring further treatment or treatment with rehydration
- Transient ischemic attack without further treatment
- Neuropathy requiring physiotherapy or no further treatment
- Phrenic nerve palsy requiring respiratory physiotherapy or no further treatment
- Other neurological or psychiatric complications (including anxiety symptoms, depression symptoms, narcosis, somnolence) not requiring further treatment
- Mild structural valve dysfunction managed conservatively without reintervention or reoperation
- Mild non-structural valve dysfunction managed conservatively without reintervention or reoperation

- Anticoagulation complications in the absence of more severe bleeding
- Other vascular complications (including false aneurysms, lymphedema, arterial laceration) not requiring further treatment
- Wound dehiscence without infection or infection opened at the bedside

*Grade II complications*

- Transfusion of 3 or more red blood cell (RBC) units in the absence of reoperation for bleeding or hypovolemic shock
- Inotrope requirements for more than 24 hours without intra-aortic balloon pump (IABP) or low cardiac output syndrome
- Perioperative myocardial infarction with increase in cardiac enzyme markers without need for reintervention or reoperation
- Pericarditis treated with high-dose anti-inflammatory drugs and colchicine
- Postoperative atrial fibrillation requiring anticoagulation without concomitant heart failure
- Pancreatitis requiring rehydration and antibiotics
- Cholecystitis requiring antibiotics
- *Clostridioides difficile* infection requiring antibiotics
- Dysphagia requiring bowel rest and parenteral nutrition
- Delirium requiring antipsychotic medications
- Convulsions requiring antiepileptic medications
- Pulmonary embolism requiring anticoagulation without respiratory failure
- Pulmonary aspiration requiring antibiotics
- Deep vein thrombosis without pulmonary embolism, requiring anticoagulation without further intervention

- Valve thrombosis requiring anticoagulation without reoperation
- Postoperative endocarditis requiring antibiotics without reoperation
- Deep sternal wound infection without surgical debridement requiring antibiotics
- Other wound infection requiring antibiotics
- Pneumonia requiring antibiotics without respiratory failure
- Urinary tract infection requiring antibiotics
- Bacteremia requiring antibiotics without septic shock
- Other infections requiring antibiotics without septic shock
- Heparin-induced thrombocytopenia requiring anticoagulation
- Embolism or thromboembolism other than pulmonary or cerebrovascular (e.g. blue toe syndrome) without intervention
- Peripheral vascular disease complication (e.g. ischemia or necrosis) without intervention

*Grade IIIa complications*

- Postoperative catheterization +/- percutaneous coronary intervention without redo coronary artery bypass graft (CABG) surgery for myocardial infarction
- Pacemaker for conduction disorders
- Gastrointestinal bleeding requiring endoscopic intervention
- Perforated ulcer requiring endoscopic intervention
- Dissection requiring endovascular intervention
- Acute vascular occlusion requiring endovascular intervention
- Compartment syndrome requiring fasciotomy
- Deep sternal wound infection requiring vacuum-assisted closure (VAC)

- Pneumothorax requiring needle aspiration or chest tube placement
- Empyema requiring chest drainage in the absence of septic shock
- Pleural effusion requiring needle aspiration without respiratory failure
- Hemoptysis requiring bronchoscopy without

*Grade IIIb complications*

- Procedure under general anesthesia for any cause (including redo CABG, reoperation for bleeding, reoperation for valve dysfunction)

*Grade IVa complications (one of the following complications)*

- Cardiac failure requiring increasing inotropes, IABP, ventricular assist devices (VAD), or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)
- Kidney failure requiring dialysis
- Bowel ischemia requiring intensive care unit (ICU) support
- Liver failure without concomitant organ failure
- Stroke +/- coma
- Respiratory failure requiring prolonged intubation / ventilation, reintubation, or tracheostomy
- Protamine reaction causing anaphylaxis requiring ICU management
- Readmission to the ICU for single organ

*Grade IVb complications*

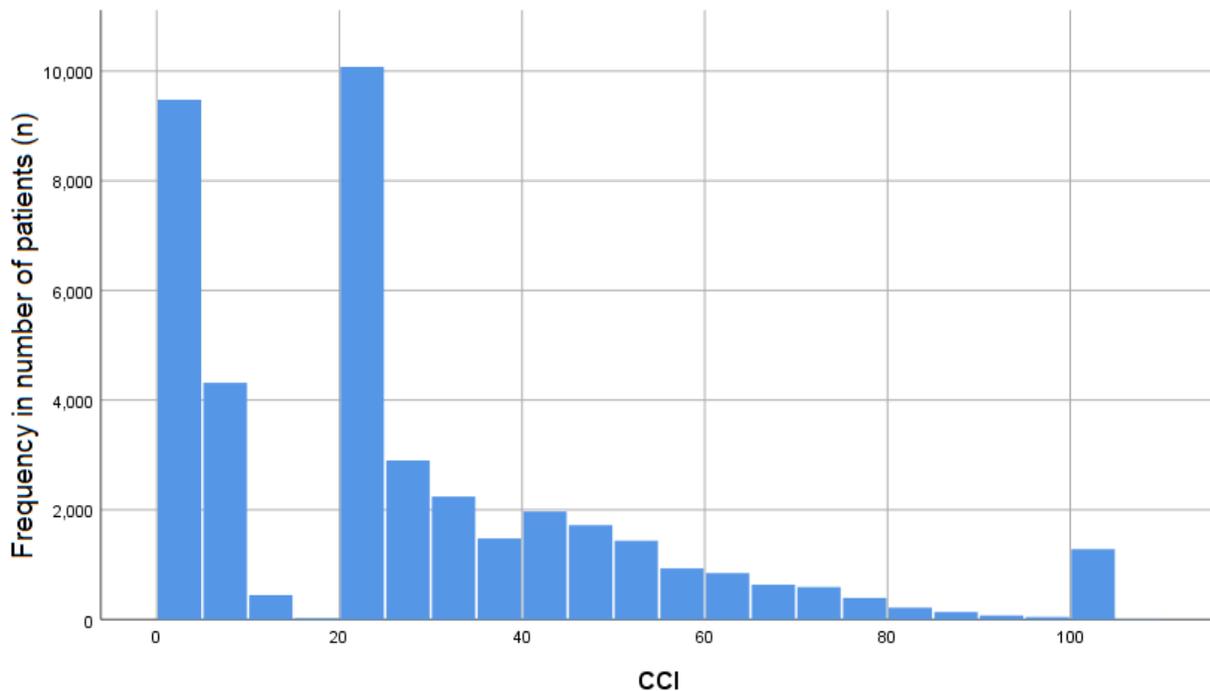
- Multiorgan involvement combining two or more organ dysfunctions requiring ICU management
- Readmission to the ICU for multiorgan involvement

*Grade V complications*

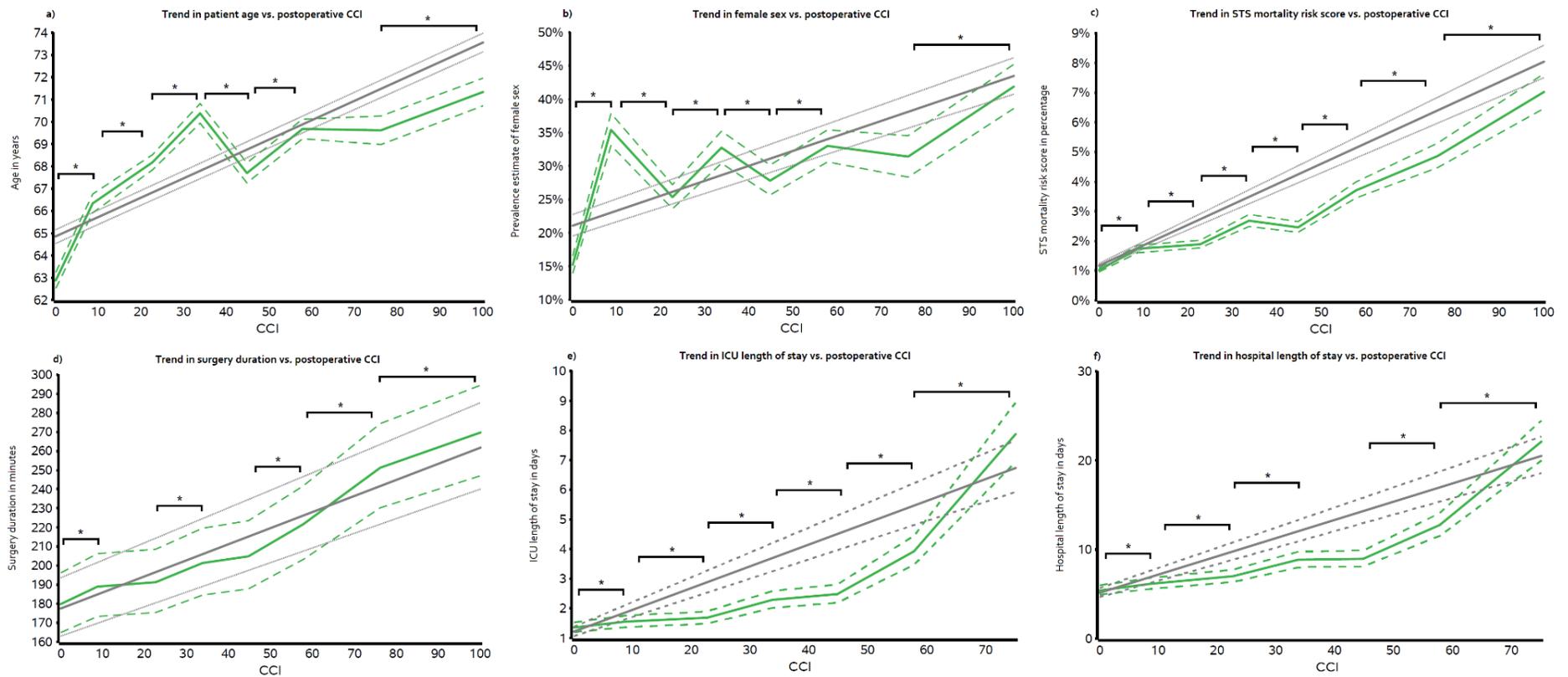
- Death from any cause

## SUPPLEMENTARY FIGURES

**Supplementary Figure 1:** Histogram showing the distribution of Comprehensive Complication Index (CCI) based on the sum of the postoperative complications obtained for each patient in the registry where 0 indicates absence of complications and 100 indicates the maximum amount of complications (death).



**Supplementary Figure 2:** Trends in preoperative, perioperative, and postoperative characteristics in patients based on the Comprehensive Complication Index (CCI) postoperatively: (a) age gradually increased with postoperative CCI ( $p < 0.0001$ ); (b) female sex increased with CCI ( $p < 0.0001$ ); (c) STS mortality risk score was greater in patients who had greater morbidity postoperatively ( $p < 0.0001$ ); (d) surgery duration increased with increasing postoperative morbidity ( $p < 0.0001$ ); (e) duration of stay in the intensive care unit (ICU) increased with severity of complications ( $p < 0.0001$ ); (f) length of stay in the hospital increased with morbidity as well ( $p < 0.0001$ ). Significant pairwise comparisons ( $p < 0.001$ ) are represented using \* above the curve.



## Chapitre 5 – Discussion de l'article

Ce mémoire s'inscrit dans l'objectif général d'améliorer les méthodes d'évaluation des procédures chirurgicales. Une méthode uniforme de recherche permettrait d'évaluer les performances chirurgicales, d'améliorer la pratique actuelle et de mieux informer les patients. Toutes ces applications sont possibles lorsque les données sont disponibles et bien documentées. Pour pouvoir bien évaluer les risques et les bénéfices associés à une procédure, il est donc essentiel d'obtenir les informations pertinentes au niveau préopératoire, périopératoire et postopératoire. Notamment, au niveau préopératoire, il faut bien connaître quels sont les caractéristiques et facteurs de risque attribuables à l'état clinique du patient. Au niveau périopératoire, les éléments de la procédure dont la technique chirurgicale, l'expérience du chirurgien et le soutien périopératoire doivent être notés. Finalement, la prise en charge postopératoire, les complications, l'amélioration de la qualité de vie des patients et les issues d'intérêt sont tous des aspects importants à bien recueillir dans la période postopératoire. La disponibilité de ces données permet alors l'analyse de l'efficacité des interventions médicales et des procédés hospitaliers afin d'idéalement améliorer la prise en charge des patients.

### 5.1 Retour sur les résultats de l'article

L'article présenté dans ce mémoire adresse plus particulièrement la question des complications postopératoires. En utilisant la classification de Clavien-Dindo (CCD) et le *Comprehensive Complication Index* (CCI), il a été possible de démontrer des corrélations et des associations intéressantes entre la sévérité des complications postopératoires et l'état clinique préopératoire des patients, les caractéristiques intraopératoires de la procédure et des issues concrètes de la complexité de l'évolution postopératoire. Parmi les résultats les plus parlants, l'association entre le choc cardiogénique et les complications de haut grade était particulièrement forte avec une prévalence de choc cardiogénique préopératoire de 0,8% parmi les patients avec une complication de grade I en postopératoire et de 11,4% parmi ceux avec une complication de grade IVb ( $p = 0,150$ ;  $p < 0,0001$ ). Ceci est logique étant donné que la fragilité du patient en préopératoire mène à un plus grand risque de défaillance d'organes en postopératoire. Pareillement, la

corrélation entre les scores préopératoires de risque déjà existants en chirurgie cardiaque étaient bonnes. Notamment, le score STS médian de morbidité qui estime le risque de complications majeures basé sur les facteurs de risque préopératoires des patients est de 13,6% chez les patients qui auront une complication de grade I, ce qui se distingue du score médian de 28,6% chez les patients avec complications de grade IVb ( $\rho = 0,408$ ;  $p < 0.0001$ ).

Au niveau intraopératoire, les durées opératoires corrélaient positivement avec les complications suggérant que les procédures prenant plus de temps sont potentiellement compliquées par des difficultés intraopératoires menant à plus de complications postopératoires : le temps total de chirurgie menant à une complication de grade I est de 173 minutes, tandis que pour les complications de grade IVb, c'est plutôt de 209 minutes ( $\rho = 0,243$ ;  $p < 0.0001$ ). De plus, les chirurgies plus complexes avec plusieurs interventions concomitantes sont particulièrement à risque de causer des complications plus sévères. En comparant les CCI pour une procédure de routine en chirurgie cardiaque comme des pontages isolés à un cas de pontages avec plusieurs interventions valvulaires, ceux-ci sont de 12,2 et 44,7, respectivement ( $p < 0.0001$ ).

En postopératoire, tel qu'attendu, les complications tant au niveau de leur quantité que leur sévérité étaient associées à la durée de séjour aux soins intensifs et la durée d'hospitalisation postopératoire totale. En effet, le séjour aux soins intensifs est de 1 jour pour les complications de grade I et de 8 jours pour les complications de grade IVb, tandis que la durée d'hospitalisation est de 6 jours pour les complications de grade I et de 20 jours pour les complications de grade IVb. Les corrélations avec le CCI sont également bonnes pour le séjour aux soins intensifs ( $\rho = 0,478$ ;  $p < 0.0001$ ) et la durée totale d'hospitalisation ( $\rho = 0,620$ ;  $p < 0.0001$ ). Ceci vient davantage valider l'utilisation du CCD et du CCI en chirurgie cardiaque, puisqu'il est logique que les complications plus sévères prennent plus de temps à adresser dans la prise en charge postopératoire aux soins intensifs et à l'étage.

Trouver des associations logiques entre les éléments préopératoires, périopératoires et postopératoires et les classifications de complications proposées dans ce manuscrit permet de valider que cela reflète adéquatement la quantité et la sévérité des complications survenues. La simplicité et la clarté du système permettrait une application uniforme et standardisée qui améliorerait la présentation des résultats en recherche clinique en chirurgie cardiaque. De plus,

le CCD et le CCI offre la possibilité de grader une même complication avec différents grades de sévérité selon le traitement nécessaire pour le patient. Ceci mènerait à une granularité des complications rapportées qui n'est pas encore instituée de manière répandue. Par exemple, une FA transitoire ne nécessitant pas d'anticoagulation est considérée une complication de grade I, une FA nécessitant une anticoagulation est alors considérée une complication de grade II, une FA avec un bloc auriculoventriculaire complet nécessitant l'installation d'un pacemaker permanent est une complication de grade IIIa et une FA causant une défaillance cardiaque nécessitant prise en charge aux soins intensifs avec catécholamines est une complication de grade IVa. Ceci fait une différence dans l'évolution des patients, mais n'est pourtant pas un niveau de détail rapporté dans les études présentement sauf exception. Il serait donc important de pouvoir représenter ceci dans les études cliniques afin de pouvoir mieux identifier l'incidence de complications de haut grade et viser à réduire celles-ci.

## **5.2 Limitations de l'article**

Dans toute étude, il est important de reconnaître les limitations. Celles-ci ont été abordées sommairement dans le manuscrit en soi, mais seront reprises de manière plus élaborée ici. D'abord, les deux échelles ont été appliquées de manière rétrospective. En effet, les complications dans le registre utilisé ont été collectées prospectivement avec des définitions établies au préalable auprès des centres participants. Le CCD et le CCI ont donc été appliqués selon le traitement habituel qui serait employé dans la moyenne des cas de chaque complication. Par exemple, les pneumonies ont été considérées des complications de grade II en l'absence de variables indiquant la présence d'une complication respiratoire plus sévère telle l'insuffisance respiratoire. L'application de la classification a donc été instaurée selon le jugement des chirurgiens cardiaques, puis appliqué globalement à la cohorte selon les grades présentés en Supplementary Material de l'article. Ceci diffère de la manière que ces échelles seraient employées en pratique, puisque les complications seraient analysées en fonction des traitements utilisés pour chaque complication chez chaque patient. On perd alors une partie de la granularité qui est recherchée par l'application de ces systèmes. De plus, les définitions utilisées par le registre peuvent ne pas concorder exactement à celles utilisés par le CCD et le CCI, c'est-à-dire le

degré invasif du traitement utilisé. Dans les implémentations futures de ces systèmes, il faudrait que ce soit fait de manière prospective. Tel que mis en place dans d'autres spécialités [248,281,283], l'idéal pour évaluer les résultats chirurgicaux serait d'enregistrer les complications tandis qu'elles se produisent au quotidien avec révision des cas plus complexes aux réunions de morbidités et de mortalité. Ceci permettrait de bien documenter la sévérité des complications et permettre de distinguer entre deux complications identiques mais ayant eu un impact différent sur l'évolution du patient. Cela permettrait potentiellement d'obtenir de meilleures corrélations que celles obtenues dans cette étude. L'établissement d'une base prospective permettrait également une meilleure surveillance de la qualité des soins dans le centre. Les initiatives pour l'amélioration de la qualité des soins peuvent ensuite être évaluées par le biais d'une diminution de la morbidité monitorée par ces bases prospectives. Cependant, un avantage d'avoir utilisé la classification de Clavien-Dindo de manière rétrospective dans cette étude de validation est que cela démontre la faisabilité d'appliquer ces méthodes de quantification de la morbidité sur des bases de données rétrospectives, ce qui élargit les possibilités.

Concernant la méthode avec laquelle les complications ont été gradées, il est aussi important de reconnaître qu'avec le CCD, le grade applicable le plus élevé est attribué à une complication donnée. Par exemple, si un patient a un saignement plus abondant qui nécessite une transfusion de trois culots de globule rouge, ceci est considéré un grade II. Si le même patient, continue à perdre du sang et qu'il est réopéré pour ce saignement, on considère cela alors un grade IIIb. Toutefois, si la perte de sang est tellement grande que ce même patient subit alors un choc hypovolémique nécessitant des amines, cela concorde alors avec une complication de grade IVa. Cela consiste en la même complication de saignement, mais selon l'évolution, celle-ci est considérée plus grave et on ne comptabilise plus les autres grades inférieurs précédemment attribués. La possibilité d'apporter cette distinction était limitée dans le registre par le fait qu'il était plus difficile de comprendre les liens de causalité entre différentes complications qui se sont produites. Néanmoins, des efforts ont été fournis pour minimiser l'impact d'un dédoublement des complications en considérant les complications dans un même système comme pouvant avoir mené à une complication plus sévère. Par exemple, les embolies pulmonaires étaient considérées comme une complication de grade II en fonction du traitement anticoagulant nécessaire, mais

ceci était converti en complication de grade IVa si une défaillance respiratoire c'était également produite chez le même patient, potentiellement causée par l'embolie pulmonaire.

Par ailleurs, le registre utilisé n'a pas de suivi à long terme. Ceci limite quelque peu les analyses possibles utilisant le CCD et le CCI, notamment l'évaluation de leur potentiel prédictif pour les futurs événements adverses. Ceci était une application intéressante qui a été explorée dans d'autres spécialités pour la prédiction de mortalité à long terme [291,292]. En fonction des scores obtenus durant l'hospitalisation postopératoire des suivis personnalisés au patient pourrait être offert en fonction de son risque de subir des événements adverses. Dans cette optique, non seulement il serait intéressant d'implémenter une base de données prospective utilisant le CCD et le CCI, mais également continuer le suivi des patients à long terme. Les événements adverses pourraient alors également être enregistrés avec le CCD et le CCI pour en faire une variable modulable dans le temps qui permettrait des études à long terme utilisant ces méthodes de standardisation des complications. Il serait alors possible d'évaluer les résultats d'une procédure à 1 an, 5 ans et 10 ans en utilisant le CCI comme échelle de complications cumulatives. Cela ouvre des possibilités pour la surveillance et l'amélioration de la qualité des soins, ainsi que pour la comparaison de résultats de procédures.

### **5.3 Contre les biais actuels en recherche clinique**

L'origine de cette recherche ressort d'un objectif de réduire les biais en recherche clinique issu de la présentation des résultats chirurgicaux. Notamment, certaines équipes peuvent introduire un biais dans la littérature à travers leur expertise chirurgicale permettant d'assurer de bons résultats pour des procédures à haut risque qui ne sont pas nécessairement reproductibles. Ces bons résultats peuvent également survenir d'une sélection attentionnée des patients à plus bas risque chirurgical, ce qui peut diminuer la validité externe des études. Ces biais doivent être éliminés afin de pouvoir comparer directement les bénéfices des procédures chirurgicales, de déterminer les procédures à privilégier selon le profil des patients, de préciser les risques procéduraux et de spécifier la formation chirurgicale nécessaire pour obtenir des résultats acceptables et sécuritaires.

Certaines techniques en recherche permettent de contrôler pour ces biais, dont les *propensity scores* pour tenter de comparer des groupes de patients à profil plus similaires, les analyses multivariées pour contrôler pour des facteurs de risque et les analyses par *cumulative sum control chart* (CUSUM) pour analyser les résultats en fonction du nombre de cas effectués par les chirurgiens. Dans l'optique de contrôler pour l'influence de chirurgiens « expert » dans les études cliniques en chirurgie cardiaque qui obtiennent d'excellents résultats pour une procédure, la méta-analyse demeure un autre outil intéressant pour analyser un plus grand nombre de cas provenant de plusieurs centres et de plusieurs chirurgiens. Toutefois, pour compléter des méta-analyses, il est important d'obtenir des issues qui sont rapportées de manière semblable parmi les études publiées tel que discuté dans le chapitre 2 de ce mémoire. Avec une application systématique d'une méthode de présentation des complications postopératoires comme le système proposé dans le manuscrit, il sera possible de mieux comparer les études entre elles et faire des méta-analyses tout en contrôlant les complications postopératoires en fonction de l'état clinique préopératoire du patient et de l'expertise du chirurgien.

## **5.4 Futures investigations et applications en recherche**

À l'aide d'une méthode standardisée comme le CCD et le CCI pour grader et quantifier les complications postopératoires, il existe plusieurs applications intéressantes de ce système. Deux futures investigations à envisager pour explorer les applications possibles du CCD et du CCI sont dans la prédiction du risque opératoire et dans la prédiction de mortalité à long terme. En premier lieu, un peu à la manière que les scores STS et l'EuroScore II corrélerent avec la sévérité et la quantité de complications postopératoires, il serait possible de développer un score de risque plus spécifique qui serait davantage prédictif des complications postopératoires tel que gradées par le CCD et le CCI. Les avantages issus d'une telle initiative se retrouvent dans la planification préopératoire d'une chirurgie pour un patient avec un éventail particulier de comorbidités et dans l'évaluation du risque opératoire pour bien informer le patient. En tenant compte du score de risque préopératoire du patient, il serait également possible d'ajuster les taux de complication en fonction de l'état préopératoire des patients dans les études et d'être plus vigilant à l'apparition

de complications lors de la prise en charge postopératoire aux soins intensifs et à l'étage selon le cas.

En deuxième lieu, le CCI pourrait être un paramètre à prendre en considération pour le suivi à long terme. En effet, tel que mentionné, une investigation supplémentaire qui validerait une application supplémentaire du CCI en chirurgie cardiaque serait de vérifier si les complications durant l'hospitalisation postopératoire sont prédictives de la morbidité et la mortalité à long terme. D'ailleurs, il a déjà été démontré chez des populations subissant des chirurgies de résection pour des cancers gastriques et colorectaux que le CCI corrèle avec les ré-admissions hospitalières et une augmentation de la mortalité à long terme [291,292]. Cela servirait d'un indicateur pouvant guider le suivi des patients, étant donné que le nombre et le degré des complications peuvent témoigner de la fragilité du patient soit préopératoire (l'ayant prédisposé à faire plus de complications), soit postopératoire (l'ayant fragilisé davantage après la chirurgie).

Un avantage supplémentaire d'utiliser le CCD et le CCI dans la recherche clinique est la possibilité de réduire les tailles d'échantillon dans les essais cliniques. L'utilisation de cette échelle catégorielle (CCD) ou continue (CCI) rendra plus facile la comparaison des groupes à l'étude versus l'utilisation de variables binaires dont l'incidence est plus rare comme la mortalité. Ceci a été démontré dans le domaine de la chirurgie générale avec le CCI [296]. Dans trois essais cliniques randomisés, il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes de traitement avec les analyses statistiques et les issues originales de ces études. Cependant, après avoir appliqué le CCI à ces études, une différence significative a été trouvée entre les groupes de traitement dans deux des essais cliniques randomisés [296]. De plus, en effectuant des calculs de taille d'échantillons pour ces études, la taille d'échantillon nécessaire pour trouver une différence significative en utilisant le CCI était au moins deux fois moins grandes que les échantillons nécessaires en utilisant les issues spécifiques des études [296]. Ceci est particulièrement important dans des spécialités comme la chirurgie cardiaque où les essais cliniques randomisés sont rares et difficiles à mettre en place.

Enfin, une application qui sera davantage mise en évidence dans les années à venir est possible grâce à l'utilisation de l'intelligence artificielle et de l'apprentissage automatique. En utilisant une base de données avec suffisamment de cas pour en faire une source fiable

d'information, il serait possible de programmer des réseaux de neurones artificiels visant à déterminer les complications selon les caractéristiques préopératoires des patients, de la chirurgie proposée, des paramètres intra-opératoires et du volume de cas par chirurgien et par hôpital. Cela permettrait une optimisation de la procédure à privilégier afin de minimiser le risque de morbidités. Cependant, ceci dépend de la façon que les complications sont encodées dans la base de données, ce qui réaffirme l'importance de la standardisation des complications avec un système tel que présenté dans ce mémoire. De plus, il serait possible de prédire les complications pour un patient individuel au-delà de ce que peuvent faire les modèles logistiques actuels, comme ce fut développé dans d'autres spécialités [307]. En utilisant cette initiative seule, cela permettrait une évaluation critique de la pratique actuelle en chirurgie cardiaque tant au niveau opératoire que dans la sélection des patients et dans la prise en charge postopératoire. À partir de cela, toute initiative en amélioration de la qualité des soins pourra être évaluée dans sa capacité de diminuer les taux de morbidités postopératoires vis-à-vis les résultats actuellement obtenus.

Bien sûr, dans une époque où l'intelligence artificielle se voit attribuer des capacités à accomplir toutes tâches, il est important de se rappeler et de reconnaître les limites de cette nouvelle avenue de recherche. Entre autres, il faut que le modèle développé soit validé dans une population autre que celle qui aura servi à son développement. Ceci rend d'autant plus important le besoin de définir une façon standardisée de présenter les variables dans la base de données. Il sera également important que l'algorithme ne soit pas suradapté (*overfitted*), ce qui limiterait son application en dehors de la population d'entraînement. En contrepartie, il faudra que les cliniciens soient à l'affût des critères d'inclusion pour qu'ils puissent vérifier si leur patient respecte les critères d'inclusion pour que l'algorithme puisse être appliqué. Globalement, il faut demeurer critique des études utilisant des principes d'intelligence artificielle et être adéquatement informé pour pouvoir en comprendre les conclusions [308], puisqu'il est indéniable que celles-ci vont se multiplier dans les années à venir.

## Conclusion

Ce mémoire a adressé la question de la présentation des complications postopératoires en chirurgie cardiaque. Celles-ci sont actuellement présentées de manière variable, ce qui nuit à la comparaison d'études et aux méta-analyses. Des méthodes de standardisation des complications à travers l'application de la classification de Clavien-Dindo et du CCI en chirurgie cardiaque sont donc proposées. Ceci s'inscrit dans un objectif global d'améliorer l'évaluation des procédures chirurgicales. Pour conclure ce mémoire, les éléments importants qui devraient être considérés dans ce but sont donc :

1) Aspect préopératoire : il est nécessaire d'évaluer adéquatement le patient durant la période préopératoire, en prenant en considération tous les facteurs de risque inhérents au patient, à son état clinique immédiat et à la procédure suggérée. Ce tout peut être synthétisé en un score de risque préopératoire, comme l'EuroScore 2 ou les scores du STS. Dans le but d'améliorer la précision des prédictions de morbidités et de mortalité, des études devraient viser à ajuster les risques attribuables aux facteurs de risque connus et inconnus, ce qui sera un domaine potentiel pour l'application de l'apprentissage automatique pour analyser les profils de patients et prédire les complications possibles en conséquence [307];

2) Aspect périopératoire : il est nécessaire de prendre en considération tous les éléments de la chirurgie et de la prise en charge anesthésiologique. Ceux-ci incluent la technique chirurgicale, l'expertise et les habiletés techniques du chirurgien, l'équipement et les greffons utilisés, les modalités de l'anesthésie générale et de la CEC, les médicaments donnés et les déviations d'une pratique optimale de la chirurgie. Tous ces aspects demeurent importants, puisque cela peut avoir un impact direct sur l'état du patient et l'incidence de complications postopératoires. Ce sont entre autres les particularités de la procédure et du chirurgien qui peuvent compliquer l'évaluation de l'innovation chirurgicale, puisque la complexité de la procédure et l'expertise chirurgicale peuvent limiter la possibilité d'effectuer des essais cliniques à grande échelle [309]. Des possibilités pouvant ouvrir la voie vers l'évaluation de la technique chirurgicale incluent des scores de complications intraopératoires similaires à la classification de Clavien-Dindo [304,305],

des analyses CUSUM pour la courbe d'apprentissage chirurgicale [310] ou des méthodes d'évaluation par enregistrement vidéo pour monitorer les gestes chirurgicaux [311,312];

3) Aspect postopératoire : il est capital qu'un système uniforme et standardisé de complications postopératoires soit établi en chirurgie cardiaque, puisque cela facilitera la comparabilité des études et les méta-analyses entre chirurgiens, entre procédures, entre centres hospitaliers. Au-delà de ceci, les résultats chirurgicaux ne peuvent se résumer qu'aux complications postopératoires, étant donné qu'une grande proportion du bienfait d'une opération pourrait se manifester par une amélioration des symptômes, de la qualité de vie et de la survie des patients. Certaines mesures subjectives de l'expérience du patient comme des questionnaires sur la qualité de vie ou sur les symptômes persistants après la chirurgie sont disponibles [313], mais restent à être implémentées de manière plus répandue en recherche. Cela a été discuté dans certains articles comme étant des pistes d'études supplémentaires à implémenter dans les bases de données [314,315]. Il sera éventuellement envisageable d'ajouter au CCI une valeur numérique représentative de l'amélioration de la qualité de vie et des symptômes en post-opératoire pour mieux représenter les résultats chirurgicaux.

Dans le but d'adresser ces trois éléments dans l'évaluation globale des procédures chirurgicales, le présent mémoire a fait part de la recherche qui a été effectuée dans le but d'adopter un système uniforme et standardisé de présentation des complications postopératoires en chirurgie cardiaque. Cela ne constitue qu'une étape mineure dans l'ensemble, en espérant que cela pousse la recherche clinique vers une meilleure compréhension de chaque élément contribuant au succès d'une procédure chirurgicale. L'évaluation de l'innovation chirurgicale en soit nécessite une attention constante et assidue en utilisant des méthodes comme les recommandations IDEAL qui suggèrent des étapes spécifiques à suivre pour l'innovation chirurgicale (voir tableau 12) [316]. Il demeure que plus de recherche et de discussions seront nécessaires afin d'adopter un système d'évaluation de la qualité des soins chirurgicaux de manière répandue, étant donné que cela pourrait constituer un point contentieux, mais un point qui devra néanmoins être adressé pour améliorer les pratiques chirurgicales. Ce serait donc un tournant décisif ainsi d'adresser les critiques exigeantes qui déplorent la qualité de la méthodologie actuelle et qui prônent l'amélioration des études pour obtenir un réel aperçu de l'efficacité des traitements [317,318].

Tableau 12. – Étapes pour l'innovation chirurgicale

	1 Idea	2a Development	2b Exploration	3 Assessment	4 Long-term study
Purpose	Proof of concept	Development	Learning	Assessment	Surveillance
Number and types of patients	Single digit; highly selected	Few; selected	Many; may expand to mixed; broadening indication	Many; expanded indications (well defined)	All eligible
Number and types of surgeons	Very few; innovators	Few; innovators and some early adopters	Many; innovators, early adopters, early majority	Many; early majority	All eligible
Output	Description	Description	Measurement; comparison	Comparison; complete information for non-RCT participants	Description; audit, regional variation; quality assurance; risk adjustment
Intervention	Evolving; procedure inception	Evolving; procedure development	Evolving; procedure refinement; community learning	Stable	Stable
Method	Structured case reports	Prospective development studies	Research database; explanatory or feasibility RCT (efficacy trial); disease based (diagnostic)	RCT with or without additions/modifications; alternative designs	Registry; routine database (eg, SCOAP, STS, NSQIP); rare-case reports
Outcomes	Proof of concept; technical achievement; disasters; dramatic successes	Mainly safety; technical and procedural success	Safety; clinical outcomes (specific and graded); short-term outcomes; patient-centred (reported) outcomes; feasibility outcomes	Clinical outcomes (specific and graded); middle-term and long-term outcomes; patient-centred (reported) outcomes; cost-effectiveness	Rare events; long-term outcomes; quality assurance
Ethical approval	Sometimes	Yes	Yes	Yes	No
Examples	NOTES video <sup>6</sup>	Tissue engineered vessels <sup>7</sup>	Italian D2 gastrectomy study <sup>8</sup>	Swedish obese patients study <sup>9</sup>	UK national adult cardiac surgical database <sup>10</sup>

RCT=randomised controlled trial. SCOAP=Surgical Clinical Outcomes Assessment Programme. STS=Society of Thoracic Surgeons. NSQIP=National Surgical Quality Improvement Program. NOTES=natural orifice transluminal endoscopic surgery.

**Table: Stages of surgical innovation**



## Références bibliographiques

- [1] Goldfarb M, Drudi L, Almohammadi M, Langlois Y, Noiseux N, Perrault L, et al. Outcome Reporting in Cardiac Surgery Trials: Systematic Review and Critical Appraisal. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002204. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002204>.
- [2] Harlan BJ. Statewide reporting of coronary artery surgery results: A view from California. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:409–17. <https://doi.org/10.1067/mtc.2001.110492>.
- [3] Brown DL, Clarke S, Oakley J. Cardiac Surgeon Report Cards, Referral for Cardiac Surgery, and the Ethical Responsibilities of Cardiologists. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2378–82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.072>.
- [4] Brown DL, Epstein AM, Schneider EC. Influence of Cardiac Surgeon Report Cards on Patient Referral by Cardiologists in New York State After 20 Years of Public Reporting. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013.
- [5] Spodick DH. Numerators Without Denominators: There Is No FDA for the Surgeon. *JAMA* 1975;232:35–6. <https://doi.org/10.1001/jama.1975.03250010017015>.
- [6] Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13.
- [7] Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien P-A. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg* 2013;258:1–7. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318296c732>.
- [8] Lilly LS, Harvard Medical School, editors. Pathophysiology of heart disease: a collaborative project of medical students and faculty. Edition 6. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
- [9] Cohn LH, Edmunds LH, editors. Cardiac surgery in the adult. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.

- [10] Nwasokwa ON. Coronary Artery Bypass Graft Disease. *Ann Intern Med* 1995;123:528. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-7-199510010-00009>.
- [11] Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, Fremes SE. A Randomized Comparison of Radial-Artery and Saphenous-Vein Coronary Bypass Grafts. *N Engl J Med* 2004;351:2302–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040982>.
- [12] Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, Biondi-Zoccai G, Sedrakyan A, Puskas JD, et al. Radial-Artery or Saphenous-Vein Grafts in Coronary-Artery Bypass Surgery. *N Engl J Med* 2018;378:2069–77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716026>.
- [13] Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of the Internal-Mammary-Artery Graft on 10-Year Survival and Other Cardiac Events. *N Engl J Med* 1986;314:1–6. <https://doi.org/10.1056/NEJM198601023140101>.
- [14] Johansson BL, Souza DSR, Bodin L, Filbey D, Loesch A, Geijer H, et al. Slower progression of atherosclerosis in vein grafts harvested with ‘no touch’ technique compared with conventional harvesting technique in coronary artery bypass grafting: an angiographic and intravascular ultrasound study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:414–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.02.007>.
- [15] Bourassa MG. Long-term vein graft patency. *Curr Opin Cardiol* 1994;9:685–91.
- [16] Johansson B, Samano N, Souza D, Bodin L, Filbey D, Mannion JD, et al. The no-touch vein graft for coronary artery bypass surgery preserves the left ventricular ejection fraction at 16 years postoperatively: long-term data from a longitudinal randomised trial. *Open Heart* 2015;2:e000204. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2014-000204>.
- [17] Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Gerry S, Benedetto U, et al. Randomized Trial of Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts. *N Engl J Med* 2016;375:2540–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610021>.
- [18] Taggart DP, Benedetto U, Gerry S, Altman DG, Gray AM, Lees B, et al. Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts at 10 Years. *N Engl J Med* 2019;380:437–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808783>.

- [19] Lytle Bruce W., Sabik Joseph F. On-Pump and Off-Pump Bypass Surgery. *Circulation* 2004;109:810–2. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000118642.28474.D2>.
- [20] Lee WH, Krumhaar D, Fonkalsrud EW, Schjeide OA, Maloney JV. Denaturation of plasma proteins as a cause of morbidity and death after intracardiac operations. *Surgery* 1961;50:29–39. <https://doi.org/10.5555/uri:pii:0039606061900046>.
- [21] Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement Activation during Cardiopulmonary Bypass. *N Engl J Med* 1981;304:497–503. <https://doi.org/10.1056/NEJM198102263040901>.
- [22] Wachtfogel YT, Kucich U, Greenplate J, Gluszko P, Abrams W, Weinbaum G, et al. Human neutrophil degranulation during extracorporeal circulation. *Blood* 1987;69:324–30.
- [23] Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, D’Onofrio A, Katz N, Mccullough PA, et al. The Pathophysiology of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs* 2008;31:166–78. <https://doi.org/10.1177/039139880803100210>.
- [24] Kon ZN, Kwon MH, Collins MJ, Kallam S, Sangrampurkar R, Ozeki T, et al. Off-Pump Coronary Artery Bypass Leads to a Regional Hypercoagulable State Not Detectable Using Systemic Markers. *Innov Phila Pa* 2006;1:232–8.
- [25] Menasché P. The systemic factor: the comparative roles of cardiopulmonary bypass and off-pump surgery in the genesis of patient injury during and following cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;72:S2260–5. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(01\)03286-6](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(01)03286-6).
- [26] Strüber M, Cremer JT, Gohrbandt B, Hagl C, Jankowski M, Völker B, et al. Human cytokine responses to coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1330–5. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(99\)00729-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(99)00729-8).
- [27] Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1198–204. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(00\)01152-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(00)01152-8).

- [28] Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med* 2012;366:1489–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200388>.
- [29] Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med* 2013;368:1179–88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301228>.
- [30] Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, et al. Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Engl J Med* 2016;375:2359–68. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601564>.
- [31] Dalén M, Ivert T, Holzmann MJ, Sartipy U. Long-term survival after off-pump coronary artery bypass surgery: a Swedish nationwide cohort study. *Ann Thorac Surg* 2013;96:2054–60. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.07.014>.
- [32] Lee DC, Ramirez SA, Bacchetta M, Borer JS, Ko W. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in octogenarians: comparison of short-term outcomes and long-term survival. *Cardiology* 2013;125:164–9. <https://doi.org/10.1159/000350669>.
- [33] Raja SG, Husain M, Popescu FL, Chudasama D, Daley S, Amrani M. Does off-pump coronary artery bypass grafting negatively impact long-term survival and freedom from reintervention? *BioMed Res Int* 2013;2013:602871. <https://doi.org/10.1155/2013/602871>.
- [34] Raja SG, Benedetto U, Chudasama D, Daley S, Husain M, Amrani M, et al. Long-term follow-up of off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting. *Innov Phila Pa* 2014;9:122–9; discussion 129. <https://doi.org/10.1097/IMI.0000000000000042>.
- [35] Murai N, Kodera K, Sasaki A, Asano R, Kataoka G, Ikeda M, et al. Prognosis after off-pump coronary artery bypass in patients receiving hemodialysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia* 2007;13:396–9.

- [36] Hirose H, Amano A, Takahashi A. Off-pump coronary artery bypass grafting for elderly patients. *Ann Thorac Surg* 2001;72:2013–9. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(01\)03147-2](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(01)03147-2).
- [37] Chawla LS, Zhao Y, Lough FC, Schroeder E, Seneff MG, Brennan JM. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting outcomes stratified by preoperative renal function. *J Am Soc Nephrol JASN* 2012;23:1389–97. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012020122>.
- [38] Abu-Omar Y, Taghavi FJ, Navaratnarajah M, Ali A, Shahir A, Yu L-M, et al. The impact of off-pump coronary artery bypass surgery on postoperative renal function. *Perfusion* 2012;27:127–31. <https://doi.org/10.1177/0267659111429890>.
- [39] Reents W, Hilker M, Börgermann J, Albert M, Plötze K, Zacher M, et al. Acute kidney injury after on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 2014;98:9–14; discussion 14-15. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.01.088>.
- [40] Schopka S, Diez C, Camboni D, Floerchinger B, Schmid C, Hilker M. Impact of cardiopulmonary bypass on acute kidney injury following coronary artery bypass grafting: a matched pair analysis. *J Cardiothorac Surg* 2014;9:20. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-9-20>.
- [41] Elmistekawy E, Chan V, Bourke ME, Dupuis J-Y, Rubens FD, Mesana TG, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting does not preserve renal function better than on-pump coronary artery bypass grafting: results of a case-matched study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:85–92. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.09.035>.
- [42] Garg AX, Devereaux PJ, Yusuf S, Cuerden MS, Parikh CR, Coca SG, et al. Kidney function after off-pump or on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2191–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.4952>.
- [43] Singh RS, Thingnam SKS, Mishra AK, Verma I, Kumar V. Renal function after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2017;25:504–8. <https://doi.org/10.1177/0218492317730256>.

- [44] Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, Collins JF, Baltz JH, Quin JA, et al. Five-Year Outcomes after On-Pump and Off-Pump Coronary-Artery Bypass. *N Engl J Med* 2017;377:623–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614341>.
- [45] Takagi H, Umemoto T, All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence (ALICE) Group. Worse long-term survival after off-pump than on-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:1820–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.05.034>.
- [46] Kim JB, Yun S-C, Lim JW, Hwang SK, Jung S-H, Song H, et al. Long-term survival following coronary artery bypass grafting: off-pump versus on-pump strategies. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2280–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.584>.
- [47] Roberts William C., Ko Jong M. Frequency by Decades of Unicuspid, Bicuspid, and Tricuspid Aortic Valves in Adults Having Isolated Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis, With or Without Associated Aortic Regurgitation. *Circulation* 2005;111:920–5. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000155623.48408.C5>.
- [48] Fedak Paul W.M., Verma Subodh, David Tirone E., Leask Richard L., Weisel Richard D., Butany Jagdish. Clinical and Pathophysiological Implications of a Bicuspid Aortic Valve. *Circulation* 2002;106:900–4. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000027905.26586.E8>.
- [49] Ross John, Braunwald Eugene. Aortic Stenosis. *Circulation* 1968;38:V–61. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.38.1S5.V-61>.
- [50] Nishimura Rick A., Otto Catherine M., Bonow Robert O., Carabello Blase A., Erwin John P., Guyton Robert A., et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation* 2014;129:e521–643. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000031>.
- [51] Khan SS, Trento A, DeRobertis M, Kass RM, Sandhu M, Czer LSC, et al. Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:257–69. <https://doi.org/10.1067/mtc.2001.115238>.

- [52] Emery RW, Krogh CC, Arom KV, Emery AM, Benyo-Albrecht K, Joyce LD, et al. The St. Jude Medical Cardiac Valve Prosthesis: A 25-Year Experience With Single Valve Replacement. *Ann Thorac Surg* 2005;79:776–82. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.08.047>.
- [53] Butchart EG, Payne N, Li H-H, Buchan K, Mandana K, Grunkemeier GL. Better anticoagulation control improves survival after valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:715–23. <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.121162>.
- [54] Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, Oprian C, Kim T, Rahimtoola S. A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med* 1993;328:1289–96. <https://doi.org/10.1056/NEJM199305063281801>.
- [55] Akins CW, Buckley MJ, Daggett WM, Hilgenberg AD, Vlahakes GJ, Torchiana DF, et al. Risk of Reoperative Valve Replacement for Failed Mitral and Aortic Bioprostheses. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1545–52. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(98\)00301-4](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(98)00301-4).
- [56] Potter DD, Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, et al. Operative risk of reoperative aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:94–103. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.08.023>.
- [57] Forcillo J, Cikirikcioglu M, Poirier N, El-Hamamsy I. The Ross procedure: total root technique. *Multimed Man Cardio-Thorac Surg* 2014;2014:mmu018–mmu018. <https://doi.org/10.1093/mmcts/mmu018>.
- [58] El-Hamamsy I, Eryigit Z, Stevens L-M, Sarang Z, George R, Clark L, et al. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2010;376:524–31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60828-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60828-8).
- [59] David TE, David C, Woo A, Manlhiot C. The Ross procedure: Outcomes at 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:85–94. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.08.007>.
- [60] Mazine Amine, David Tirone E., Rao Vivek, Hickey Edward J., Christie Shakira, Manlhiot Cedric, et al. Long-Term Outcomes of the Ross Procedure Versus Mechanical Aortic Valve

Replacement. *Circulation* 2016;134:576–85.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022800>.

- [61] Treasure T, Hasan A, Yacoub M. Is there a risk in avoiding risk for younger patients with aortic valve disease? *BMJ* 2011;342:d2466. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2466>.
- [62] Bouhout I, Noly P-E, Ghoneim A, Stevens L-M, Cartier R, Poirier N, et al. Is the Ross procedure a riskier operation? Perioperative outcome comparison with mechanical aortic valve replacement in a propensity-matched cohort. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017;24:41–7. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw325>.
- [63] Bouhout I, Ghoneim A, Poirier N, Cartier R, Demers P, Perrault LP, et al. Impact of the Learning Curve on Early Outcomes Following the Ross Procedure. *Can J Cardiol* 2017;33:493–500. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.11.014>.
- [64] Nelson RM, Dries DJ. The Economic Implications of Infection in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 1986;42:240–6. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)62726-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)62726-9).
- [65] L'Ecuyer PB, Murphy D, Little JR, Fraser VJ. The Epidemiology of Chest and Leg Wound Infections Following Cardiothoracic Surgery. *Clin Infect Dis* 1996;22:424–9. <https://doi.org/10.1093/clinids/22.3.424>.
- [66] Robich MP, Sabik JF, Houghtaling PL, Kelava M, Gordon S, Blackstone EH, et al. Prolonged Effect of Postoperative Infectious Complications on Survival After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2015;99:1591–9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.12.037>.
- [67] Jonkers D, Elenbaas T, Terporten P, Nieman F, Stobberingh E. Prevalence of 90-days postoperative wound infections after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:97–102. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(02\)00662-0](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(02)00662-0).
- [68] Levy MM. A New Definition of Ventilator-associated Pneumonia: Far from Perfect, Better Than Before. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:644–5. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201310-361ED>.

- [69] Hortal J, Giannella M, Pérez MJ, Barrio JM, Desco M, Bouza E, et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia after major heart surgery. *Intensive Care Med* 2009;35:1518–25. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1523-3>.
- [70] Cove ME, Spelman DW, MacLaren G. Infectious Complications of Cardiac Surgery: A Clinical Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012;26:1094–100. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2012.04.021>.
- [71] Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, et al. Epidemiology of Sepsis Syndrome in 8 Academic Medical Centers. *JAMA* 1997;278:234–40. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550030074038>.
- [72] Howitt SH, Herring M, Malagon I, McCollum CN, Grant SW. Incidence and outcomes of sepsis after cardiac surgery as defined by the Sepsis-3 guidelines. *BJA Br J Anaesth* 2018;120:509–16. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.10.018>.
- [73] De Gevigney G, Pop C, Delahaye JP. The risk of infective endocarditis after cardiac surgical and interventional procedures. *Eur Heart J* 1995;16:7–14. [https://doi.org/10.1093/eurheartj/16.suppl\\_B.7](https://doi.org/10.1093/eurheartj/16.suppl_B.7).
- [74] Østergaard L, Valeur N, Ihlemann N, Bundgaard H, Gislason G, Torp-Pedersen C, et al. Incidence of infective endocarditis among patients considered at high risk. *Eur Heart J* 2018;39:623–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx682>.
- [75] Glaser Natalie, Jackson Veronica, Holzmann Martin J., Franco-Cereceda Anders, Sartipy Ulrik. Prosthetic Valve Endocarditis After Surgical Aortic Valve Replacement. *Circulation* 2017;136:329–31. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028783>.
- [76] Rutledge R, Kim BJ, Applebaum RE. Actuarial Analysis of the Risk of Prosthetic Valve Endocarditis in 1,598 Patients With Mechanical and Bioprosthetic Valves. *Arch Surg* 1985;120:469–72. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1985.01390280061013>.
- [77] Toyoda N, Itagaki S, Tannous H, Egorova NN, Chikwe J. Bioprosthetic Versus Mechanical Valve Replacement for Infective Endocarditis: Focus on Recurrence Rates. *Ann Thorac Surg* 2018;106:99–106. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.12.046>.

- [78] Baddour Larry M., Wilson Walter R., Bayer Arnold S., Fowler Vance G., Tleyjeh Imad M., Rybak Michael J., et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. *Circulation* 2015;132:1435–86. <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000296>.
- [79] Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075–128. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>.
- [80] Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, Onakpoya I, Chambers JB, Dayer M, et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2017;103:937–44. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-309102>.
- [81] Sreeram GM, Welsby IJ, Sharma AD, Phillips-Bute B, Smith PK, Slaughter TF. Infectious Complications After Cardiac Surgery: Lack of Association With Fresh Frozen Plasma or Platelet Transfusions. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:430–4. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2005.05.001>.
- [82] Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, Lytle BW, Blackstone EH. Transfusion Increases the Risk of Postoperative Infection after Cardiovascular Surgery. *J Am Coll Surg* 2006;202:131–8. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2005.08.028>.
- [83] Horvath KA, Acker MA, Chang H, Bagiella E, Smith PK, Iribarne A, et al. Blood Transfusion and Infection After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2013;95:2194–201. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.11.078>.
- [84] Filsoufi F, Castillo JG, Rahmanian PB, Broumand SR, Silvay G, Carpentier A, et al. Epidemiology of Deep Sternal Wound Infection in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23:488–94. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2009.02.007>.
- [85] Zacharias A, Habib RH. Factors Predisposing to Median Sternotomy Complications: Deep vs Superficial infection. *Chest* 1996;110:1173–8. <https://doi.org/10.1378/chest.110.5.1173>.

- [86] Fowler Vance G., O'Brien Sean M., Muhlbaier Lawrence H., Corey G. Ralph, Ferguson T. Bruce, Peterson Eric D. Clinical Predictors of Major Infections After Cardiac Surgery. *Circulation* 2005;112:l-358. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.525790>.
- [87] Nagachinta T, Stephens M, Reitz B, Polk BF. Risk Factors for Surgical-Wound Infection Following Cardiac Surgery. *J Infect Dis* 1987;156:967-73. <https://doi.org/10.1093/infdis/156.6.967>.
- [88] Furnary AP, Wu Y. CLINICAL EFFECTS OF HYPERGLYCEMIA IN THE CARDIAC SURGERY POPULATION: THE PORTLAND DIABETIC PROJECT. *Endocr Pract* 2006. <https://doi.org/10.4158/EP.12.S3.22>.
- [89] Lemaigen A, Birgand G, Ghodhbane W, Alkhoder S, Lolom I, Belorgey S, et al. Sternal wound infection after cardiac surgery: incidence and risk factors according to clinical presentation. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:674.e11-674.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.025>.
- [90] Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999;67:352-60. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(99\)00014-4](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(99)00014-4).
- [91] Hruska LA, Smith JM, Hendy MP, Fritz VL, McAdams S. Continuous Insulin Infusion Reduces Infectious Complications in Diabetics Following Coronary Surgery. *J Card Surg* 2005;20:403-7. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2005.200472.x>.
- [92] Coleman CI, Lucek DM, Hammond J, White CM. Preoperative statins and infectious complications following cardiac surgery. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1783-90. <https://doi.org/10.1185/030079907X210570>.
- [93] Li H, Lin Y-L, Diao S-L, Ma B-X, Liu X-L. Does short preoperative statin therapy prevent infectious complications in adults undergoing cardiac or non-cardiac surgery? *Saudi Med J* 2016;37:492-7. <https://doi.org/10.15537/smj.2016.5.13733>.

- [94] Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *The Lancet* 2012;379:165–80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60178-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60178-5).
- [95] Mangos GJ, Horton D, Brown MA, Trew P, Chan WYL, Whitworth JA. Acute renal failure following cardiac surgery: incidence, outcomes and risk factors. *Aust N Z J Med* 1995;25:284–9. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.1995.tb01891.x>.
- [96] Cockcroft DW, Gault H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41. <https://doi.org/10.1159/000180580>.
- [97] Levey AS. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002>.
- [98] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–12.
- [99] Rahn KH, Heidenreich S, Brückner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens* 1999;17:309.
- [100] Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:697–711. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.119>.
- [101] Bove T, Calabrò MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:442–5. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2004.05.021>.
- [102] Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent Association between Acute Renal Failure and Mortality following Cardiac Surgery. *Am J Med* 1998;104:343–8. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(98\)00058-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(98)00058-8).
- [103] Zou H, Hong Q, XU G. Early versus late initiation of renal replacement therapy impacts mortality in patients with acute kidney injury post cardiac surgery: a meta-analysis. *Crit Care* 2017;21. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1707-0>.

- [104] Pistolesi V, Di Napoli A, Fiaccadori E, Zeppilli L, Polistena F, Sacco MI, et al. Severe acute kidney injury following cardiac surgery: short-term outcomes in patients undergoing continuous renal replacement therapy (CRRT). *J Nephrol* 2016;29:229–39. <https://doi.org/10.1007/s40620-015-0213-1>.
- [105] 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;30:69–75. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.07.013>.
- [106] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204–12. <https://doi.org/10.1186/cc2872>.
- [107] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31. <https://doi.org/10.1186/cc5713>.
- [108] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1–138.
- [109] Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettilä V. Acute Renal Failure After Cardiac Surgery: Evaluation of the RIFLE Classification. *Ann Thorac Surg* 2006;81:542–6. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.07.047>.
- [110] Bastin AJ, Ostermann M, Slack AJ, Diller G-P, Finney SJ, Evans TW. Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute Kidney Injury Network, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes classifications. *J Crit Care* 2013;28:389–96. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.12.008>.
- [111] Rho RW. The management of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Heart* 2009;95:422–9. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.132795>.
- [112] Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *Ann Intern Med* 2001;135:1061. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-12-200112180-00010>.

- [113] Rostagno C, La Meir M, Gelsomino S, Ghilli L, Rossi A, Carone E, et al. Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: Incidence, Risk Factors, and Economic Burden. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24:952–8. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2010.03.009>.
- [114] Lomivorotov VV, Efremov SM, Pokushalov EA, Karaskov AM. New-Onset Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: Pathophysiology, Prophylaxis, and Treatment. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30:200–16. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.08.003>.
- [115] Ducceschi V, D’Andrea A, Liccardo B, Alfieri A, Sarubbi B, De Feo M, et al. Perioperative clinical predictors of atrial fibrillation occurrence following coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:435–9. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(99\)00217-1](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(99)00217-1).
- [116] Raiten J, Patel PA, Gutsche J. Management of Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery Patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;19:122–9. <https://doi.org/10.1177/1089253214551283>.
- [117] Yeung-Lai-Wah JA, Qi A, McNeill E, Abel JG, Tung S, Humphries KH, et al. New-onset sustained ventricular tachycardia and fibrillation early after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2004;77:2083–8. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2003.12.020>.
- [118] Algarni KD, Maganti M, Yau TM. Predictors of Low Cardiac Output Syndrome After Isolated Coronary Artery Bypass Surgery: Trends Over 20 Years. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1678–84. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.06.017>.
- [119] Ding W, Ji Q, Shi Y, Ma R. Predictors of Low Cardiac Output Syndrome After Isolated Coronary Artery Bypass Grafting. *Int Heart J* 2015;56:144–9. <https://doi.org/10.1536/ihj.14-231>.
- [120] Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31:291–308. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.05.029>.
- [121] Cholley B, Caruba T, Grosjean S, Amour J, Ouattara A, Villacorta J, et al. Effect of Levosimendan on Low Cardiac Output Syndrome in Patients With Low Ejection Fraction Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Cardiopulmonary Bypass: The LICORN

Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;318:548–56.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2017.9973>.

- [122] Levin RL, Degrange MA, Porcile R, Salvagio F, Blanco N, Botbol AL, et al. The Calcium Sensitizer Levosimendan Gives Superior Results to Dobutamine in Postoperative Low Cardiac Output Syndrome. *Rev Esp Cardiol Engl Ed* 2008;61:471–9.  
[https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(08\)60160-7](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(08)60160-7).
- [123] Schumann J, Henrich EC, Strobl H, Prondzinsky R, Weiche S, Thiele H, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2018.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009669.pub3>.
- [124] Chuttani K, Tischler MD, Pandian NG, Lee RT, Mohanty PK. Diagnosis of cardiac tamponade after cardiac surgery: Relative value of clinical, echocardiographic, and hemodynamic signs. *Am Heart J* 1994;127:913–8. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(94\)90561-4](https://doi.org/10.1016/0002-8703(94)90561-4).
- [125] Bommer WJ, Follette D, Pollock M, Arena F, Bognar M, Berkoff H. Tamponade in patients undergoing cardiac surgery: A clinical-echocardiographic diagnosis. *Am Heart J* 1995;130:1216–23. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(95\)90145-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(95)90145-0).
- [126] Ball JB, Morrison WL. Experience with cardiac tamponade following open heart surgery. *Heart Vessels* 1996;11:39–43. <https://doi.org/10.1007/BF01744598>.
- [127] Stevenson LW, Child JS, Laks H, Kern L. Incidence and significance of early pericardial effusions after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1984;54:848–51.  
[https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(84\)80219-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(84)80219-2).
- [128] Pepi M, Muratori M, Barbier P, Doria E, Arena V, Berti M, et al. Pericardial effusion after cardiac surgery: incidence, site, size, and haemodynamic consequences. *Heart* 1994;72:327–31. <https://doi.org/10.1136/hrt.72.4.327>.
- [129] Kuvin JT, Harati NA, Pandian NG, Bojar RM, Khabbaz KR. Postoperative cardiac tamponade in the modern surgical era. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1148–53.  
[https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)03837-7](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)03837-7).

- [130] Ashikhmina EA, Schaff HV, Sinak LJ, Li Z, Dearani JA, Suri RM, et al. Pericardial Effusion After Cardiac Surgery: Risk Factors, Patient Profiles, and Contemporary Management. *Ann Thorac Surg* 2010;89:112–8. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.09.026>.
- [131] Khan NK, Järvelä KM, Loisa EL, Sutinen JA, Laurikka JO, Khan JA. Incidence, presentation and risk factors of late postoperative pericardial effusions requiring invasive treatment after cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017;24:835–40. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivx011>.
- [132] Susini G, Pepi M, Sisillo E, Bortone F, Salvi L, Barbier P, et al. Percutaneous pericardiocentesis versus subxiphoid pericardiotomy in cardiac tamponade due to postoperative pericardial effusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7:178–83. [https://doi.org/10.1016/1053-0770\(93\)90213-5](https://doi.org/10.1016/1053-0770(93)90213-5).
- [133] Gabrysz-Forget F, Hébert M, Denault A, Perrault LP. Rapid relief of a postcardiotomy tamponade by manual subxiphoid decompression: a useful approach in the intensive care unit. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy051>.
- [134] You SC, Shim CY, Hong G-R, Kim D, Cho IJ, Lee S, et al. Incidence, Predictors, and Clinical Outcomes of Postoperative Cardiac Tamponade in Patients Undergoing Heart Valve Surgery. *PLOS ONE* 2016;11:e0165754. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165754>.
- [135] Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseasesThe Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015;36:2921–64. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv318>.
- [136] Osch D van, Nathoe HM, Jacob KA, Doevendans PA, Dijk D van, Suyker WJ, et al. Determinants of the postpericardiotomy syndrome: a systematic review. *Eur J Clin Invest* 2017;47:456–67. <https://doi.org/10.1111/eci.12764>.
- [137] Tamarappoo BK, Klein AL. Post-pericardiotomy Syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:116. <https://doi.org/10.1007/s11886-016-0791-0>.

- [138] Lehto J, Gunn J, Karjalainen P, Airaksinen J, Kiviniemi T. Incidence and risk factors of postpericardiotomy syndrome requiring medical attention: The Finland postpericardiotomy syndrome study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:1324–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.01.031>.
- [139] Lehto J, Kiviniemi T, Gunn J, Airaksinen J, Rautava P, Kytö V. Occurrence of Postpericardiotomy Syndrome: Association With Operation Type and Postoperative Mortality After Open-Heart Operations. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* 2018;7. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010269>.
- [140] Pattakos Gregory, Omer Shuab, Jimenez Ernesto. Post–Pericardiotomy Syndrome: Beware or Just Be Aware? *J Am Heart Assoc* 2018;7:e011118. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011118>.
- [141] van Osch D, Dieleman JM, Bunge JJ, van Dijk D, Doevendans PA, Suyker WJ, et al. Risk factors and prognosis of postpericardiotomy syndrome in patients undergoing valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:878-885.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.10.075>.
- [142] Adams JE, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Davila-Roman VG, et al. Diagnosis of Perioperative Myocardial Infarction with Measurement of Cardiac Troponin I. *N Engl J Med* 1994;330:670–4. <https://doi.org/10.1056/NEJM199403103301003>.
- [143] Alyanakian M-A, Dehoux M, Chatel D, Seguret C, Desmots J-M, Durand G, et al. Cardiac troponin I in diagnosis of perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12:288–94. [https://doi.org/10.1016/S1053-0770\(98\)90008-8](https://doi.org/10.1016/S1053-0770(98)90008-8).
- [144] Benoit MO, Paris M, Silleran J, Fiemeyer A, Moatti N. Cardiac troponin I: its contribution to the diagnosis of perioperative myocardial infarction and various complications of cardiac surgery. *Crit Care Med* 2001;29:1880–6. <https://doi.org/10.1097/00003246-200110000-00005>.
- [145] Lim CCS, Cuculi F, van Gaal WJ, Testa L, Arnold JR, Karamitsos T, et al. Early Diagnosis of Perioperative Myocardial Infarction After Coronary Bypass Grafting: A Study Using

- Biomarkers and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Ann Thorac Surg* 2011;92:2046–53. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.05.019>.
- [146] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019;40:237–69. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>.
- [147] Pretto P, Martins GF, Biscaro A, Kruczan DD, Jessen B. Perioperative myocardial infarction in patients undergoing myocardial revascularization surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc Órgão Of Soc Bras Cir Cardiovasc* 2015;30:49–54. <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20140059>.
- [148] Nalysnyk L, Fahrback K, Reynolds MW, Zhao SZ, Ross S. Adverse events in coronary artery bypass graft (CABG) trials: a systematic review and analysis. *Heart* 2003;89:767–72.
- [149] Chen JC, Kaul P, Levy JH, Haverich A, Menasché P, Smith PK, et al. Myocardial infarction following coronary artery bypass graft surgery increases healthcare resource utilization. *Crit Care Med* 2007;35:1296–301. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000262403.08546.A2>.
- [150] Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, Bulluck H, Bisleri G, Bunge JJ, et al. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Perioperative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2017;38:2392–411. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx383>.
- [151] Zhao DX, Leacche M, Balaguer JM, Boudoulas KD, Damp JA, Greelish JP, et al. Routine Intraoperative Completion Angiography After Coronary Artery Bypass Grafting and 1-Stop Hybrid Revascularization: Results From a Fully Integrated Hybrid Catheterization Laboratory/Operating Room. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:232–41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.011>.
- [152] Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechchio S, Pelissero G. Major Bleeding, Transfusions, and Anemia: The Deadly Triad of Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2013;96:478–85. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.03.015>.

- [153] Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion (Paris)* 2004;44:1453–62. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2004.04144.x>.
- [154] Karkouti K, O’Farrell R, Yau TM, Beattie WS, Reducing Bleeding in Cardiac Surgery (RBC) Research Group. Prediction of massive blood transfusion in cardiac surgery. *Can J Anesth* 2006;53:781–94. <https://doi.org/10.1007/BF03022795>.
- [155] Jonathan Unsworth-White M, Herriot A, Valencia O, Poloniecki J, John Smith EE, Murday AJ, et al. Resternotomy for bleeding after cardiac operation: A marker for increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 1995;59:664–7. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(94\)00995-3](https://doi.org/10.1016/0003-4975(94)00995-3).
- [156] Ranucci M, Bozzetti G, Ditta A, Cotza M, Carboni G, Ballotta A. Surgical Reexploration After Cardiac Operations: Why a Worse Outcome? *Ann Thorac Surg* 2008;86:1557–62. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.07.114>.
- [157] Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, Nowicki ER, Houghtaling PL, Blackstone EH, et al. Morbidity of Bleeding After Cardiac Surgery: Is It Blood Transfusion, Reoperation for Bleeding, or Both? *Ann Thorac Surg* 2011;91:1780–90. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.03.105>.
- [158] Despotis G, Eby C, Lublin DM. A review of transfusion risks and optimal management of perioperative bleeding with cardiac surgery. *Transfusion (Paris)* 2008;48:2S-30S. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01573.x>.
- [159] Herman CR, Buth KJ, Kent BA, Hirsch GM. Clopidogrel Increases Blood Transfusion and Hemorrhagic Complications in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2010;89:397–402. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.10.051>.
- [160] Koch CG, Khandwala F, Li L, Estafanous FG, Loop FD, Blackstone EH. Persistent Effect of Red Cell Transfusion on Health-Related Quality of Life After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;82:13–20. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.07.075>.

- [161] Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, Ferguson TB, Peterson ED, Gammie JS, et al. Variation in Use of Blood Transfusion in Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA* 2010;304:1568–75. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1406>.
- [162] Hajjar LA, Vincent J-L, Galas FRBG, Nakamura RE, Silva CMP, Santos MH, et al. Transfusion Requirements After Cardiac Surgery: The TRACS Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2010;304:1559–67. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1446>.
- [163] Varghese R, Jhang J. Blood Conservation in Cardiac Surgery: In Need of a Transfusion Revolution. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;19:293–301. <https://doi.org/10.1177/1089253215613807>.
- [164] Amlani S, Nadarajah T, Afzal R, Pal-Sayal R, Eikelboom JW, Natarajan MK. Mortality and morbidity following a major bleed in a registry population with acute ST elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2010;30:434–40. <https://doi.org/10.1007/s11239-010-0462-8>.
- [165] Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, Afzal R, Chrolavicius S, Bassand J-P, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009;30:655–61. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn358>.
- [166] Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin with Unfractionated Heparin for Unstable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1997;337:447–52. <https://doi.org/10.1056/NEJM199708143370702>.
- [167] Dyke C, Aronson S, Dietrich W, Hofmann A, Karkouti K, Levi M, et al. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1458-1463.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.10.070>.
- [168] Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, Lincoff AM, Chew DP, Bittl JA, et al. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial. *Am J Cardiol* 2007;100:1364–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.06.026>.

- [169] GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673–82. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309023291001>.
- [170] Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2012;42:S45-60. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs533>.
- [171] Kastrati A, Neumann F-J, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Büttner HJ, et al. Bivalirudin versus Unfractionated Heparin during Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2008;359:688–96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802944>.
- [172] Mariscalco G, Gherli R, Ahmed AB, Zanobini M, Maselli D, Dalén M, et al. Validation of the European Multicenter Study on Coronary Artery Bypass Grafting (E-CABG) Bleeding Severity Definition. *Ann Thorac Surg* 2016;101:1782–8. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.10.028>.
- [173] Mehran Roxana, Rao Sunil V., Bhatt Deepak L., Gibson C. Michael, Caixeta Adriano, Eikelboom John, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. *Circulation* 2011;123:2736–47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449>.
- [174] Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PEG, et al. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1006–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052711>.
- [175] Moscucci M, Fox K a. A, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24:1815–23. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00485-8](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00485-8).
- [176] Rao AK, Pratt C, Berke A, Jaffe A, Ockene I, Schreiber TL, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial--phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue

- plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1–11. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(88\)90158-1](https://doi.org/10.1016/0735-1097(88)90158-1).
- [177] Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692–4. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>.
- [178] Serebruany VL, Atar D. Assessment of bleeding events in clinical trials--proposal of a new classification. *Am J Cardiol* 2007;99:288–90. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.07.091>.
- [179] The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose Comparisons of Clopidogrel and Aspirin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909475>.
- [180] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>.
- [181] Brascia D, Reichart D, Onorati F, Perrotti A, Ruggieri VG, Bounader K, et al. Validation of Bleeding Classifications in Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol* 2017;119:727–33. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.11.027>.
- [182] Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;76:2121–31. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2003.09.034>.
- [183] Walls JT, Curtis JJ, Silver D, Boley TM, Schmaltz RA, Nawarawong W. Heparin-induced thrombocytopenia in open heart surgical patients: Sequelae of late recognition. *Ann Thorac Surg* 1992;53:787–91. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(92\)91437-E](https://doi.org/10.1016/0003-4975(92)91437-E).
- [184] Warkentin TE, Kelton JG. Temporal Aspects of Heparin-Induced Thrombocytopenia. 2001. <https://doi.org/10.1056/NEJM200104263441704>.
- [185] Ko S-B. Perioperative stroke: pathophysiology and management. *Korean J Anesthesiol* 2018;71:3–11. <https://doi.org/10.4097/kjae.2018.71.1.3>.

- [186] Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. *BJA Br J Anaesth* 2000;84:378–93. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bja.a013444>.
- [187] Spencer FC, Rossi NP, Yu SC, Koepke JA. The significance of air embolism during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965;49:615–34.
- [188] Kuroda Y, Uchimoto R, Kaieda R, Shinkura R, Shinohara K, Miyamoto S, et al. Central Nervous System Complications After Cardiac Surgery: A Comparison Between Coronary Artery Bypass Grafting and Valve Surgery. *Anesth Analg* 1993;76:222.
- [189] Blauth C, Kohner EM, Arnold J, Taylor KM. Retinal microembolism during cardiopulmonary bypass demonstrated by fluorescein angiography. *The Lancet* 1986;328:837–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)92871-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)92871-0).
- [190] Ascione Raimondo, Ghosh Arup, Reeves Barnaby C., Arnold John, Potts Mike, Shah Atul, et al. Retinal and Cerebral Microembolization During Coronary Artery Bypass Surgery. *Circulation* 2005;112:3833–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.557462>.
- [191] Pugsley W. The use of Doppler ultrasound in the assessment of microemboli during cardiac surgery. *Perfusion* 1989;4:115–22. <https://doi.org/10.1177/026765918900400206>.
- [192] Stump DA, Rogers AT, Hammon JW, Newman SP. Cerebral emboli and cognitive outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:113–9. [https://doi.org/10.1016/S1053-0770\(96\)80186-8](https://doi.org/10.1016/S1053-0770(96)80186-8).
- [193] Gottesman RF, Grega MA, Bailey MM, Pham LD, Zeger SL, Baumgartner WA, et al. Delirium after Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Late Mortality. *Ann Neurol* 2010;67:338–44. <https://doi.org/10.1002/ana.21899>.
- [194] Crocq M-A, Guelfi JD, Boyer P, Pull C-B, Pull-Erpelding M-C, editors. *Mini DSM-5®: critères diagnostiques*. Issy-les-Moulineaux: Publié par Elsevier Masson SAS, [2016]; 2016.
- [195] McDonagh DL, Berger M, Mathew JP, Graffagnino C, Milano CA, Newman MF. Neurological complications of cardiac surgery. *Lancet Neurol* 2014;13:490–502. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70004-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70004-3).

- [196] Sila C. Neurologic Complications of Cardiac Surgery. *Emerg. Manag. Neurocritical Care*, Wiley-Blackwell; 2012, p. 174–81. <https://doi.org/10.1002/9781118297162.ch19>.
- [197] Llinas R, Barbut D, Caplan LR. Neurologic complications of cardiac surgery. *Prog Cardiovasc Dis* 2000;43:101–12. <https://doi.org/10.1053/pcad.2000.9030>.
- [198] Gottesman RF, McKhann GM, Hogue CW. Neurological Complications of Cardiac Surgery. *Semin Neurol* 2008;28:703–15. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1105973>.
- [199] Weissman C. Pulmonary Complications After Cardiac Surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;8:185–211. <https://doi.org/10.1177/108925320400800303>.
- [200] Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tyden H, Thelin S, Hedenstierna G. Atelectasis Is a Major Cause of Hypoxemia and Shunt after Cardiopulmonary Bypass. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol* 1997;87:1153–63.
- [201] Jindani A, Aps C, Neville E, Sonmez B, Tun K, Williams BT. Postoperative cardiac surgical care: an alternative approach. *Br Heart J* 1993;69:59–63.
- [202] Jai U, Rao TLK, Kumar P, Kleinman BS, Belusko RJ, Kanuri DP, et al. Radiographic pulmonary abnormalities after different types of cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991;5:592–5. [https://doi.org/10.1016/1053-0770\(91\)90013-J](https://doi.org/10.1016/1053-0770(91)90013-J).
- [203] Light RW, Rogers JT, Moyers JP, Lee YCG, Rodriguez RM, Alford WC, et al. Prevalence and Clinical Course of Pleural Effusions at 30 Days after Coronary Artery and Cardiac Surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1567–71. <https://doi.org/10.1164/rccm.200203-1840C>.
- [204] Stiller K, Montarello J, Wallace M, Dajf M, Grant R, Jenkins S, et al. Efficacy of Breathing and Coughing Exercises in the Prevention of Pulmonary Complications After Coronary Artery Surgery. *Chest* 1994;105:741–7. <https://doi.org/10.1378/chest.105.3.741>.
- [205] Pasquina P, Tramèr MR, Walder B. Prophylactic respiratory physiotherapy after cardiac surgery: systematic review. *BMJ* 2003;327:1379.

- [206] Bando K, Sun K, Binford RS, Sharp TG. Determinants of Longer Duration of Endotracheal Intubation After Adult Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1026–33. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(96\)01279-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(96)01279-9).
- [207] The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526–33. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>.
- [208] Sinclair DG, Haslam PL, Quinlan GJ, Pepper JR, Evans TW. The Effect of Cardiopulmonary Bypass on Intestinal and Pulmonary Endothelial Permeability. *Chest* 1995;108:718–24. <https://doi.org/10.1378/chest.108.3.718>.
- [209] Asimakopoulos G, Smith PLC, Ratnatunga CP, Taylor KM. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1107–15. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(99\)00781-X](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(99)00781-X).
- [210] Asimakopoulos G, Taylor KM, Smith PL, Ratnatunga CP. Prevalence of acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:620–1. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(99\)70348-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(99)70348-X).
- [211] Milot J, Perron J, Lacasse Y, Létourneau L, Cartier PC, Maltais F. Incidence and Predictors of ARDS After Cardiac Surgery. *Chest* 2001;119:884–8. <https://doi.org/10.1378/chest.119.3.884>.
- [212] Kaul TK, Fields BL, Riggins LS, Wyatt DA, Jones CR, Nagle D. Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence, prophylaxis and management. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1998;39:777–81.
- [213] Ng CSH, Wan S, Yim APC, Arifi AA. Pulmonary Dysfunction After Cardiac Surgery. *Chest* 2002;121:1269–77. <https://doi.org/10.1378/chest.121.4.1269>.
- [214] Messent M, Sullivan K, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence and prediction. *Anaesthesia* 1992;47:267–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1992.tb02134.x>.
- [215] Shammas NW. Pulmonary embolus after coronary artery bypass surgery: A review of the literature. *Clin Cardiol* 2000;23:637–44. <https://doi.org/10.1002/clc.4960230903>.

- [216] Josa M, Siouffi SY, Silverman AB, Barsamian EM, Khuri SF, Sharma GVRK. Pulmonary embolism after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:990–6. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90358-8](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90358-8).
- [217] Gillinov AM, Davis EA, Alberg AJ, Rykiel M, Gardner TJ, Cameron DE. Pulmonary embolism in the cardiac surgical patient. *Ann Thorac Surg* 1992;53:988–91. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(92\)90372-B](https://doi.org/10.1016/0003-4975(92)90372-B).
- [218] Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014;35:3033–80. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.
- [219] Urschel JD, Parrott JC, Horan TA, Unruh HW. Pneumothorax complicating cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1992;33:492–5.
- [220] Jensen L, Yang L. Risk factors for postoperative pulmonary complications in coronary artery bypass graft surgery patients. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2007;6:241–6. <https://doi.org/10.1016/J.EJCNURSE.2006.11.001>.
- [221] Colevas AD, Setser A. The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 3.0 is the new standard for oncology clinical trials. *J Clin Oncol* 2004;22:6098–6098. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.22.90140.6098>.
- [222] Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:176–81. [https://doi.org/10.1016/S1053-4296\(03\)00031-6](https://doi.org/10.1016/S1053-4296(03)00031-6).
- [223] Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992;111:518–26.
- [224] Bruce J, Russell EM, Mollison J, Krukowski ZH. The measurement and monitoring of surgical adverse events. *Health Technol Assess* 2001;5. <https://doi.org/10.3310/hta5220>.

- [225] Martin RCG, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg* 2002;235:803–13.
- [226] Dixon JL, Papaconstantinou HT, Hodges B, Korsmo RS, Jupiter D, Shake J, et al. Redundancy and variability in quality and outcome reporting for cardiac and thoracic surgery. *Proc Bayl Univ Med Cent* 2015;28:14–7.
- [227] Novitzky D, Shroyer AL, Collins JF, McDonald GO, Lucke J, Hattler B, et al. A study design to assess the safety and efficacy of on-pump versus off-pump coronary bypass grafting: the ROOBY trial. *Clin Trials* 2007;4:81–91. <https://doi.org/10.1177/1740774506075859>.
- [228] Benstoem C, Moza A, Autschbach R, Stoppe C, Goetzenich A. Evaluating Outcomes Used in Cardiothoracic Surgery Interventional Research: A Systematic Review of Reviews to Develop a Core Outcome Set. *PLOS ONE* 2015;10:e0122204. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122204>.
- [229] De la Plaza Llamas R, Ramia JM. Postoperative complications in gastrointestinal surgery: A “hidden” basic quality indicator. *World J Gastroenterol* 2019;25:2833–8. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i23.2833>.
- [230] Zarin DA, Goodman SN, Kimmelman J. Harms From Uninformative Clinical Trials. *JAMA* 2019. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9892>.
- [231] Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan A-W, Cronin E, et al. Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias. *PLOS ONE* 2008;3:e3081. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003081>.
- [232] Dwan K, Gamble C, Williamson PR, Kirkham JJ. Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias — An Updated Review. *PLoS ONE* 2013;8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066844>.
- [233] Williamson PR, Gamble C, Altman DG, Hutton JL. Outcome selection bias in meta-analysis. *Stat Methods Med Res* 2005;14:515–24. <https://doi.org/10.1191/0962280205sm415oa>.

- [234] Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, Gamble C, Dodd S, Smyth R, et al. The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ* 2010;340:c365. <https://doi.org/10.1136/bmj.c365>.
- [235] Yordanov Y, Dechartres A, Atal I, Tran V-T, Boutron I, Crequit P, et al. Avoidable waste of research related to outcome planning and reporting in clinical trials. *BMC Med* 2018;16. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1083-x>.
- [236] Tugwell P, Boers M, Brooks P, Simon L, Strand V, Idzerda L. OMERACT: An international initiative to improve outcome measurement in rheumatology. *Trials* 2007;8:38. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-8-38>.
- [237] Cooney RM, Warren BF, Altman DG, Abreu MT, Travis SP. Outcome measurement in clinical trials for Ulcerative Colitis: towards standardisation. *Trials* 2007;8:17. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-8-17>.
- [238] Krosch TCK, D’Cunha J. Comparing apples to apples: a call for unification of complication reporting across health systems. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2010;22:271–3. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2011.01.002>.
- [239] Kinnunen E-M, Mosorin M-A, Perrotti A, Ruggieri VG, Svenarud P, Dalén M, et al. Validation of a New Classification Method of Postoperative Complications in Patients Undergoing Coronary Artery Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30:330–7. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.09.019>.
- [240] Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:732–8. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.12.002>.
- [241] Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, et al. Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity After Cardiac Valve Interventions. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1490–5. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.12.082>.
- [242] McCoy CE. Understanding the Use of Composite Endpoints in Clinical Trials. *West J Emerg Med* 2018;19:631–4. <https://doi.org/10.5811/westjem.2018.4.38383>.

- [243] Freemantle N, Calvert M, Wood J, Eastaugh J, Griffin C. Composite Outcomes in Randomized Trials: Greater Precision But With Greater Uncertainty? *JAMA* 2003;289:2554–9. <https://doi.org/10.1001/jama.289.19.2554>.
- [244] Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 1—Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88:S2–22. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.05.053>.
- [245] Prinsen CAC, Vohra S, Rose MR, King-Jones S, Ishaque S, Bhaloo Z, et al. Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET) initiative: protocol for an international Delphi study to achieve consensus on how to select outcome measurement instruments for outcomes included in a 'core outcome set.' *Trials* 2014;15:247. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-247>.
- [246] Moza A, Benstoem C, Autschbach R, Stoppe C, Goetzenich A. A core outcome set for all types of cardiac surgery effectiveness trials: a study protocol for an international eDelphi survey to achieve consensus on what to measure and the subsequent selection of measurement instruments. *Trials* 2015;16. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-1072-8>.
- [247] Benstoem C, Moza A, Meybohm P, Stoppe C, Autschbach R, Devane D, et al. A core outcome set for adult cardiac surgery trials: A consensus study. *PLoS ONE* 2017;12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186772>.
- [248] Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250:187–96. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>.
- [249] Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, Remzi M, Rouprêt M, Truss M. Reporting and Grading of Complications After Urologic Surgical Procedures: An ad hoc EAU Guidelines Panel Assessment and Recommendations. *Eur Urol* 2012;61:341–9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.033>.

- [250] Yoon Peter D., Chalasani Venu, Woo Henry H. Use of Clavien-Dindo Classification in Reporting and Grading Complications after Urological Surgical Procedures: Analysis of 2010 to 2012. *J Urol* 2013;190:1271–4. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.04.025>.
- [251] Akilov FA, Giyasov SI, Mukhtarov ST, Nasirov FR, Alidjanov JF. Applicability of the Clavien-Dindo grading system for assessing the postoperative complications of endoscopic surgery for nephrolithiasis: a critical review. *Turk J Urol* 2013;39:153–60. <https://doi.org/10.5152/tud.2013.032>.
- [252] Balcı M, Tuncel A, Güzel Ö, Aslan Y, Keten T, Köseoğlu E, et al. Evaluation of the complications in transperitoneal laparoscopic renal and adrenal surgery with Clavien-Dindo classification. *Turk J Urol* 2016;42:70–3. <https://doi.org/10.5152/tud.2016.43067>.
- [253] Bansal A, Sankhwar S, Goel A, Kumar M, Purkait B, Aeron R. Grading of complications of transurethral resection of bladder tumor using Clavien-Dindo classification system. *Indian J Urol IJU J Urol Soc India* 2016;32:232–7. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.185104>.
- [254] Elkoushy MA, Luz MA, Benidir T, Aldousari S, Aprikian AG, Andonian S. Clavien classification in urology: Is there concordance among post-graduate trainees and attending urologists? *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can* 2013;7:179–84. <https://doi.org/10.5489/cuaj.505>.
- [255] Mamoulakis C, Efthimiou I, Kazoulis S, Christoulakis I, Sofras F. The modified Clavien classification system: a standardized platform for reporting complications in transurethral resection of the prostate. *World J Urol* 2011;29:205–10. <https://doi.org/10.1007/s00345-010-0566-y>.
- [256] Rassweiler JJ, Teber D, Frede T. Complications of laparoscopic pyeloplasty. *World J Urol* 2008;26:539–47. <https://doi.org/10.1007/s00345-008-0266-z>.
- [257] Tefekli A, Karadag MA, Tepeler K, Sari E, Berberoglu Y, Baykal M, et al. Classification of Percutaneous Nephrolithotomy Complications Using the Modified Clavien Grading System: Looking for a Standard. *Eur Urol* 2008;53:184–90. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.06.049>.

- [258] Perisanidis C, Herberger B, Papadogeorgakis N, Seemann R, Eder-Czembirek C, Tamandl D, et al. Complications after free flap surgery: do we need a standardized classification of surgical complications? *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012;50:113–8. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2011.01.013>.
- [259] McMahon JD, MacIver C, Smith M, Stathopoulos P, Wales C, McNulty R, et al. Postoperative complications after major head and neck surgery with free flap repair—prevalence, patterns, and determinants: a prospective cohort study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;51:689–95. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2013.04.015>.
- [260] Monteiro E, Sklar MC, Eskander A, de Almeida JR, Shrime M, Gullane P, et al. Assessment of the Clavien-Dindo classification system for complications in head and neck surgery. *The Laryngoscope* 2014;124:2726–31. <https://doi.org/10.1002/lary.24817>.
- [261] Abt NB, Richmon JD, Koch WM, Eisele DW, Agrawal N. Assessment of the Predictive Value of the Modified Frailty Index for Clavien-Dindo Grade IV Critical Care Complications in Major Head and Neck Cancer Operations. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg* 2016;142:658–64. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2016.0707>.
- [262] Boecker J, Czigany Z, Bednarsch J, Amygdalos I, Meister F, Santana DAM, et al. Potential value and limitations of different clinical scoring systems in the assessment of short- and long-term outcome following orthotopic liver transplantation. *PLoS ONE* 2019;14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214221>.
- [263] Cho YJ, Namgoong J-M, Kim DY, Kim SC, Kwon HH. Suggested Indications for Enucleation of Solid Pseudopapillary Neoplasms in Pediatric Patients. *Front Pediatr* 2019;7. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00125>.
- [264] Kim JH, Lee H, Choi HH, Min SK, Lee HK. Nutritional risk factors are associated with postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Treat Res* 2019;96:201–7. <https://doi.org/10.4174/ast.2019.96.4.201>.
- [265] Liu R, Wakabayashi G, Kim H-J, Choi G-H, Yiengpruksawan A, Fong Y, et al. International consensus statement on robotic hepatectomy surgery in 2018. *World J Gastroenterol* 2019;25:1432–44. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i12.1432>.

- [266] Magistri P, Guerrini GP, Ballarin R, Assirati G, Tarantino G, Di Benedetto F. Improving Outcomes Defending Patient Safety: The Learning Journey in Robotic Liver Resections. *BioMed Res Int* 2019;2019. <https://doi.org/10.1155/2019/1835085>.
- [267] Russell K, Zhang H-G, Gillanders LK, Bartlett AS, Fisk HL, Calder PC, et al. Preoperative immunonutrition in patients undergoing liver resection: A prospective randomized trial. *World J Hepatol* 2019;11:305–17. <https://doi.org/10.4254/wjh.v11.i3.305>.
- [268] Löfgren L, Eloranta S, Krawiec K, Asterkvist A, Lönnqvist C, Sandelin K. Validation of data quality in the Swedish National Register for Breast Cancer. *BMC Public Health* 2019;19. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6846-6>.
- [269] Bosma E, Pullens MJJ, de Vries J, Roukema JA. The impact of complications on quality of life following colorectal surgery: a prospective cohort study to evaluate the Clavien-Dindo classification system. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 2016;18:594–602. <https://doi.org/10.1111/codi.13244>.
- [270] Diaz-Cambronero O, Mazzinari G, Errando CL, Schultz MJ, Flor Lorente B, García-Gregorio N, et al. An individualised versus a conventional pneumoperitoneum pressure strategy during colorectal laparoscopic surgery: rationale and study protocol for a multicentre randomised clinical study. *Trials* 2019;20. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3255-1>.
- [271] Ding L, Zhuo C, Fan Y, Zhang Y, Li H, Qi D, et al. Comparative long-term effectiveness and safety of primary bariatric surgeries in treating type 2 diabetes mellitus in adults: a protocol for systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2019;9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028430>.
- [272] Navarrete Arellano M, Garibay González F. Robot-Assisted Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery: Prospective Series of 186 Pediatric Surgeries. *Front Pediatr* 2019;7:200. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00200>.
- [273] Winter R, Haug I, Lebo P, Grohmann M, Reischies FMJ, Cambiaso-Daniel J, et al. Standardizing the complication rate after breast reduction using the Clavien-Dindo classification. *Surgery* 2017;161:1430–5. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.11.028>.

- [274] Mothes AR, Mothes HK, Radosa MP, Runnebaum IB. Systematic assessment of surgical complications in 438 cases of vaginal native tissue repair for pelvic organ prolapse adopting Clavien-Dindo classification. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291:1297–301. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3549-1>.
- [275] Sacco A, Van der Veecken L, Bagshaw E, Ferguson C, Van Mieghem T, David AL, et al. Maternal complications following open and fetoscopic fetal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn* 2019;39:251–68. <https://doi.org/10.1002/pd.5421>.
- [276] Sink EL, Leunig M, Zaltz I, Gilbert JC, Clohisy J, Academic Network for Conservational Hip Outcomes Research Group. Reliability of a complication classification system for orthopaedic surgery. *Clin Orthop* 2012;470:2220–6. <https://doi.org/10.1007/s11999-012-2343-2>.
- [277] Dodwell ER, Pathy R, Widmann RF, Green DW, Scher DM, Blanco JS, et al. Reliability of the Modified Clavien-Dindo-Sink Complication Classification System in Pediatric Orthopaedic Surgery. *JBJS Open Access* 2018;3. <https://doi.org/10.2106/JBJS.OA.18.00020>.
- [278] Li Y, Li Y, Hui M, Liu Y, Liu X, Jin J, et al. Comparison of surgical treatments of tumor-induced osteomalacia in different locations in the lower limbs. *Medicine (Baltimore)* 2019;98. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014846>.
- [279] Schmucker AM, Hupert N, Mandl LA. The Impact of Frailty on Short-Term Outcomes After Elective Hip and Knee Arthroplasty in Older Adults: A Systematic Review. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 2019;10. <https://doi.org/10.1177/2151459319835109>.
- [280] Osterhoff G, Noser J, Sprengel K, Simmen H-P, Werner CML. Rate of intraoperative problems during sacroiliac screw removal: expect the unexpected. *BMC Surg* 2019;19. <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0501-0>.
- [281] Seely AJE, Ivanovic J, Threader J, Al-Hussaini A, Al-Shehab D, Ramsay T, et al. Systematic classification of morbidity and mortality after thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 2010;90:936–42; discussion 942. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.05.014>.

- [282] Ivanovic J, Al-Hussaini A, Al-Shehab D, Threader J, Villeneuve PJ, Ramsay T, et al. Evaluating the reliability and reproducibility of the Ottawa Thoracic Morbidity and Mortality classification system. *Ann Thorac Surg* 2011;91:387–93. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.10.035>.
- [283] Ivanovic J, Seely AJE, Anstee C, Villeneuve PJ, Gilbert S, Maziak DE, et al. Measuring surgical quality: comparison of postoperative adverse events with the american college of surgeons NSQIP and the Thoracic Morbidity and Mortality classification system. *J Am Coll Surg* 2014;218:1024–31. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.043>.
- [284] Lewis J, Bear N, Baker F, Fowler A, Lee O, McLennan K, et al. Australian children undergoing selective dorsal rhizotomy: protocol for a national registry of multidimensional outcomes. *BMJ Open* 2019;9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025093>.
- [285] Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2003;7:1034–44.
- [286] Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. The accordion severity grading system of surgical complications. *Ann Surg* 2009;250:177–86. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181afde41>.
- [287] Afessa B, Gajic O, Keegan MT. Severity of Illness and Organ Failure Assessment in Adult Intensive Care Units. *Crit Care Clin* 2007;23:639–58. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2007.05.004>.
- [288] Slankamenac K, Graf R, Puhan MA, Clavien P-A. Perception of surgical complications among patients, nurses and physicians: a prospective cross-sectional survey. *Patient Saf Surg* 2011;5:30. <https://doi.org/10.1186/1754-9493-5-30>.
- [289] Tong BC, Huber JC, Ascheim DD, Puskas JD, Ferguson TB, Blackstone EH, et al. Weighting Composite Endpoints in Clinical Trials: Essential Evidence for the Heart Team. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1908–13. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.05.027>.

- [290] Slaman AE, Lagarde SM, Gisbertz SS, van Berge Henegouwen MI. A Quantified Scoring System for Postoperative Complication Severity Compared to the Clavien-Dindo Classification. *Dig Surg* 2015;32:361–6. <https://doi.org/10.1159/000433608>.
- [291] Tu R-H, Lin J-X, Li P, Xie J-W, Wang J-B, Lu J, et al. Comprehensive Complication Index Predicts Cancer-Specific Survival of Patients with Postoperative Complications after Curative Resection of Gastric Cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2018;2018. <https://doi.org/10.1155/2018/4396018>.
- [292] Slankamenac K, Slankamenac M, Schlegel A, Nocito A, Rickenbacher A, Clavien P-A, et al. Impact of postoperative complications on readmission and long-term survival in patients following surgery for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:805–11. <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2811-y>.
- [293] Lovasik BP, Kron P, Clavien P-A, Petrowsky H, Kooby DA. Pancreatectomy and body mass index: an international evaluation of cumulative postoperative complications using the comprehensive complications index. *HPB* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.04.006>.
- [294] Kim T-H, Suh Y-S, Huh Y-J, Son Y-G, Park J-H, Yang J-Y, et al. The comprehensive complication index (CCI) is a more sensitive complication index than the conventional Clavien-Dindo classification in radical gastric cancer surgery. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc* 2017. <https://doi.org/10.1007/s10120-017-0728-3>.
- [295] Zhu F, Feng D, Zhang T, Gu L, Zhu W, Guo Z, et al. Toward a More Sensitive Endpoint for Assessing Postoperative Complications in Patients with Inflammatory Bowel Disease: a Comparison Between Comprehensive Complication Index (CCI) and Clavien-Dindo Classification (CDC). *J Gastrointest Surg* 2018;22:1593–602. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3786-x>.
- [296] Slankamenac K, Nederlof N, Pessaux P, de Jonge J, Wijnhoven BPL, Breitenstein S, et al. The comprehensive complication index: a novel and more sensitive endpoint for assessing outcome and reducing sample size in randomized controlled trials. *Ann Surg* 2014;260:757–62; discussion 762. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000948>.

- [297] Staiger RD, Cimino M, Javed A, Biondo S, Fondevila C, Périnel J, et al. The Comprehensive Complication Index (CCI®) is a Novel Cost Assessment Tool for Surgical Procedures. *Ann Surg* 2018;268:784–91. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002902>.
- [298] Onerup A, Angenete E, Bock D, Börjesson M, Fagevik Olsén M, Grybäck Gillheimer E, et al. The effect of pre- and post-operative physical activity on recovery after colorectal cancer surgery (PHYSSURG-C): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017;18. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1949-9>.
- [299] Kaiser J, Niesen W, Probst P, Bruckner T, Doerr-Harim C, Strobel O, et al. Abdominal drainage versus no drainage after distal pancreatectomy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019;20. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3442-0>.
- [300] van Grinsven J, van Dijk SM, Dijkgraaf MG, Boermeester MA, Bollen TL, Bruno MJ, et al. Postponed or immediate drainage of infected necrotizing pancreatitis (POINTER trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019;20. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3315-6>.
- [301] Tsuji T, Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Hayata K, et al. Triangulating stapling vs functional end-to-end stapling for cervical esophagogastric anastomosis after esophagectomy for thoracic esophageal cancer: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019;20. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3201-2>.
- [302] Staiger RD, Gutschow CA. Benchmark analyses in minimally invasive esophagectomy—impact on surgical quality improvement. *J Thorac Dis* 2019;11:S771–6. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.11.124>.
- [303] Mashour GA, Esaki RK, Tremper KK, Glick DB, O'Connor M, Avidan MS. A novel classification instrument for intraoperative awareness events. *Anesth Analg* 2010;110:813–5. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181b6267d>.
- [304] Kaafarani HMA, Mavros MN, Hwabejire J, Fagenholz P, Yeh DD, Demoya M, et al. Derivation and validation of a novel severity classification for intraoperative adverse events. *J Am Coll Surg* 2014;218:1120–8. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.060>.

- [305] Rosenthal R, Hoffmann H, Clavien P-A, Bucher HC, Dell-Kuster S. Definition and Classification of Intraoperative Complications (CLASSIC): Delphi Study and Pilot Evaluation. *World J Surg* 2015;39:1663–71. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3003-y>.
- [306] Kinaci E, Sevinc MM, Bayrak S, Erdoğan E, Ozakay A, Sari S. Is the classification of intraoperative complications (CLASSIC) related to postoperative course? *Int J Surg Lond Engl* 2016;29:171–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2016.03.068>.
- [307] Merath K, Hyer JM, Mehta R, Farooq A, Bagante F, Sahara K, et al. Use of Machine Learning for Prediction of Patient Risk of Postoperative Complications After Liver, Pancreatic, and Colorectal Surgery. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2019. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04338-2>.
- [308] Liu Y, Chen P-HC, Krause J, Peng L. How to Read Articles That Use Machine Learning: Users' Guides to the Medical Literature. *JAMA* 2019;322:1806–16. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16489>.
- [309] Ergina PL, Cook JA, Blazeby JM, Boutron I, Clavien P-A, Reeves BC, et al. Challenges in evaluating surgical innovation. *The Lancet* 2009;374:1097–104. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61086-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61086-2).
- [310] Rij AM van, McDonald JR, Pettigrew RA, Putterill MJ, Reddy CK, Wright JJ. Cusum as an aid to early assessment of the surgical trainee. *BJS* 1995;82:1500–3. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800821117>.
- [311] Beckmann CRB, Lipscomb CH, Ling FW, Beckmann CA, Johnson H, Barton L. Computer-assisted video evaluation of surgical skills. *Obstet Gynecol* 1995;85:1039–41. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00068-3](https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00068-3).
- [312] Aggarwal R, Grantcharov T, Moorthy K, Milland T, Darzi A. Toward Feasible, Valid, and Reliable Video-Based Assessments of Technical Surgical Skills in the Operating Room. *Ann Surg* 2008;247:372–379. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318160b371>.
- [313] Tully PJ. Quality-of-Life Measures for Cardiac Surgery Practice and Research: A Review and Primer. *J Extra Corpor Technol* 2013;45:8–15.

- [314] Myles PS. Meaningful Outcome Measures in Cardiac Surgery. *J Extra Corpor Technol* 2014;46:23–7.
- [315] Subramanian M, Kozower BD, Brown LM, Khullar OV, Fernandez FG. Patient-Reported Outcomes in Cardiothoracic Surgery. *Ann Thorac Surg* 2019;107:294–301. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.06.005>.
- [316] McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, Flum DR, Glasziou P, Marshall JC, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *The Lancet* 2009;374:1105–12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61116-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61116-8).
- [317] Altman DG. The scandal of poor medical research. *BMJ* 1994;308:283–4.
- [318] Horton R. Surgical research or comic opera: questions, but few answers. *The Lancet* 1996;347:984–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)90137-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90137-3).