





Université de Montréal

**L'association entre la fonction diaphragmatique  
préopératoire et le développement de complications  
respiratoires de la chirurgie cardiaque**

par Yiorgos Alexandros Cavayas

Faculté de Médecine

Mémoire présenté  
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)  
en sciences biomédicales  
option recherche clinique

Avril 2018

© Yiorgos Alexandros Cavayas, 2018



## Résumé

Les complications respiratoires postopératoires augmentent la mortalité, ainsi que la durée et les coûts de l'hospitalisation. La compliance du système respiratoire diminue après la chirurgie cardiaque. La force du diaphragme est donc primordiale pour faire face à l'augmentation du travail respiratoire. Ainsi, notre objectif était de déterminer si un faible taux d'épaississement du diaphragme (TF<sub>di</sub>) préopératoire déterminé à l'échographie était associé à une augmentation du risque de complications respiratoires de la chirurgie cardiaque. Nous avons réalisé une étude de cohorte prospective monocentrique entre novembre 2015 et avril 2016, incluant des adultes devant subir une intervention chirurgicale cardiaque électorale. Nous avons mesuré TF<sub>di</sub> ainsi que des indicateurs de fragilité, de sarcopénie et de fonction pulmonaire avant l'opération et répété la mesure de TF<sub>di</sub> après l'extubation. L'issue clinique principale de l'étude était la survenue de complications respiratoires, définies par la présence de pneumonie, d'atélectasie cliniquement significative ou de ventilation mécanique prolongée (>24 h). Des 115 patients inclus, 34 (29,6 %) ont développé des complications respiratoires, incluant 2 pneumonies, 4 ventilations prolongées et 32 atélectasies cliniquement significatives. En régression logistique multiple, un TF<sub>di</sub> < 40 % était associé avec une augmentation significative et indépendante du risque de complications respiratoires (OR 2.84 [1.14-7.07]; p=0.02). Une faiblesse diaphragmatique relative préopératoire semble donc associée à une augmentation de l'incidence de complications respiratoires de la chirurgie cardiaque. TF<sub>di</sub> est un marqueur facilement accessible de faiblesse diaphragmatique qui pourrait aider à identifier les patients vulnérables qui bénéficieraient le plus de stratégies préventives telle que l'entraînement préopératoire des muscles inspiratoires.

**Mots-clés :** Diaphragme, échographie, chirurgie cardiaque, complications respiratoires postopératoires.

## Abstract

Postoperative pulmonary complications increase mortality, length and cost of hospitalization. A multifactorial reduction of respiratory system compliance occurs after cardiac surgery. The strength of the diaphragm may help patients face this increased work of breathing postoperatively. We therefore sought to determine if a low preoperative diaphragm thickening fraction (TF<sub>di</sub>) determined by ultrasonography was associated with an increased incidence of pulmonary complications after cardiac surgery. We conducted a single center prospective cohort study from November 2015 to April 2016, including adults undergoing elective cardiac surgery. Before the operation, we measured the TF<sub>di</sub> as well as indicators of frailty, sarcopenia and pulmonary function. We repeated TF<sub>di</sub> measurements following extubation to characterize its evolution. The primary composite outcome of this study was the occurrence of postoperative pulmonary complications, defined as pneumonia or clinically significant atelectasis or prolonged mechanical ventilation (PMV) (>24 h). Of the 115 patients included, 34 (29.6%) developed PPCs, including 2 pneumonias, 4 PMVs and 32 clinically significant atelectasis. In multiple logistic regression, a TF<sub>di</sub> < 40% was associated with significant and independent increase in the risk of postoperative pulmonary complications (OR 2.84 [1.14-7.07]; p=0.02). A relative preoperative diaphragm weakness is thus associated with an increased incidence of pulmonary complications after cardiac surgery. TF<sub>di</sub> is an easily accessible marker of diaphragm weakness could therefore help identify vulnerable patients who would benefit the most from preventive strategies such as preoperative inspiratory muscle training.

**Keywords** : Diaphragm, ultrasonography, cardiac surgery, post-operative pulmonary complications.

# Table des matières

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>I</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>II</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>III</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>V</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>VI</b>
<b>LISTE DES SIGLES</b> .....	<b>VII</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>X</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 1. LA FONCTION DIAPHRAGMATIQUE</b> .....	<b>4</b>
1.1 LE DIAPHRAGME .....	4
1.2.3 Anatomie et structure .....	4
1.1.2 Fonction .....	5
1.2 MESURES DE LA FONCTION DIAPHRAGMATIQUE .....	7
1.2.1 Volumes et débit des gaz .....	7
1.2.2 Mouvement du dôme diaphragmatique .....	8
1.2.3 Génération de pression .....	10
1.2.5 Électrophysiologie diaphragmatique .....	13
1.2.5 Épaisseur et épaissement diaphragmatique à la zone d'apposition .....	14
1.3 DYSFONCTION DIAPHRAGMATIQUE .....	20
1.3.1 Étiologies .....	20
1.3.2 La dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation mécanique .....	22
1.3.3 La dysfonction diaphragmatique induite par la chirurgie cardiaque .....	25
1.3.4 Impact clinique de la dysfonction diaphragmatique .....	26
<b>CHAPITRE 2. COMPLICATIONS RESPIRATOIRES DE LA CHIRURGIE CARDIAQUE</b> .....	<b>28</b>
2.1 LA CHIRURGIE CARDIAQUE .....	28
2.1.1 Les interventions chirurgicales .....	28
2.1.2 La circulation extracorporelle .....	30
2.2 PHYSIOPATHOLOGIE PULMONAIRE EN CHIRURGIE CARDIAQUE .....	34
2.2.1 Effets de l'anesthésie .....	34
2.2.2 Effets de la chirurgie .....	34
2.2.3 Effets de la circulation extracorporelle .....	35

2.3 ÉPIDÉMIOLOGIE DES COMPLICATIONS RESPIRATOIRES .....	36
2.3.1 <i>Épanchement pleural</i> .....	36
2.3.2 <i>Atélectasie</i> .....	38
2.3.3 <i>Pneumonie</i> .....	39
2.3.4 <i>Pneumothorax</i> .....	41
2.3.5 <i>Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)</i> .....	42
2.3.5 <i>Ventilation mécanique prolongée</i> .....	43
2.4 PRÉVENTION DES COMPLICATIONS PULMONAIRES DE LA CHIRURGIE CARDIAQUE .....	47
2.4.1 <i>Interventions préopératoires</i> .....	48
2.4.2 <i>Interventions intraopératoires</i> .....	49
2.4.3 <i>Interventions postopératoires</i> .....	50
<b>CHAPITRE 3. MÉTHODOLOGIE .....</b>	<b>52</b>
3.1 OBJECTIFS .....	52
3.2 HYPOTHÈSE .....	53
3.3 POPULATION À L'ÉTUDE .....	53
3.4 DEVIS DE RECHERCHE .....	53
3.5 COLLECTE DE DONNÉES .....	54
3.5.1 <i>Covariables</i> .....	54
3.5.2 <i>Échographie du diaphragme</i> .....	58
3.5.4 <i>Issues cliniques</i> .....	58
3.4 ANALYSES STATISTIQUES .....	59
<b>CHAPITRE 4. ARTICLE.....</b>	<b>61</b>
<b>CHAPITRE 5. DISCUSSION.....</b>	<b>86</b>
5.1 RÉSUMÉ DES RÉSULTATS .....	86
5.2 LES COMPLICATIONS PULMONAIRES POSTOPÉRATOIRES DE LA CHIRURGIE CARDIAQUE .....	86
5.3 LA FONCTION DIAPHRAGMATIQUE PRÉOPÉRATOIRE .....	87
5.4 LA FONCTION DIAPHRAGMATIQUE POSTOPÉRATOIRE.....	88
5.5 LA FRAGILITÉ ET LA SARCOPÉNIE .....	90
5.6 LES AUTRES FACTEURS PRÉOPÉRATOIRES ASSOCIÉS AUX COMPLICATIONS PULMONAIRES .....	91
5.7 LIMITES DE L'ÉTUDE.....	91
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>93</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>94</b>



## Liste des tableaux

Tableau I.	Valeurs normales d'EX <sub>di</sub> chez 210 volontaires sains .....	9
Tableau II.	Valeurs normales de T <sub>di,ee</sub> chez 150 volontaires sains .....	17
Tableau III.	Valeurs normales de TF <sub>di</sub> à effort maximal chez 150 volontaires sains.....	19
Tableau IV.	Fiabilité de la mesure de TF <sub>di</sub> .....	19
Tableau V.	Facteurs de risque de pneumonie après une chirurgie cardiaque.....	40
Tableau VI.	Incidence de ventilation mécanique en fonction de la définition.....	44
Tableau VII.	Facteurs de risque de ventilation mécanique prolongée.....	46
Tableau VIII.	Mortalité .....	47

## Liste des figures

Figure 1.	Schéma simplifié du diaphragme.....	4
Figure 2.	Fonction du diaphragme.....	6
Figure 3.	Volumes pulmonaires et leur évolution en dysfonction diaphragmatique.....	7
Figure 4.	Zone d'apposition du diaphragme .....	15
Figure 5.	Mesure échographique de $T_{di,ee}$ et $TF_{di}$ .....	16
Figure 6.	Dysfonction diaphragmatique en fonction du niveau de l'atteinte.....	22
Figure 7.	Évolution de $T_{di,ee}$ en fonction de $TF_{di}$ et de la durée de la ventilation mécanique	24
Figure 8.	Pontages aortocoronariens.....	29
Figure 9.	La circulation extracorporelle.....	31
Figure 10.	Effets physiologiques de la circulation extracorporelle.....	33
Figure 11.	Clinical Frailty Scale.....	55
Figure 12.	Évolution de $TF_{di}$ médian chez les patients avec et sans complications pulmonaires	89
Figure 13.	$TF_{di}$ en fonction des indicateurs de fragilité et de sarcopénie .....	90

## Liste des sigles

2D : 2 dimensions

AUROC : Aire sous la courbe d'efficacité du récepteur

(*area under the receiver operating characteristics curve*)

BIA : Ballon intraaortique

CEC : Circulation extracorporelle

CPAP : *Continuous positive airway pressure*

CFS : *Clinical Frailty Scale*

CRF : Capacité résiduelle fonctionnelle

CV : Capacité vitale

EA<sub>di</sub> : Activité électrique du diaphragme

EX<sub>di</sub> : Excursion diaphragmatique

EMG : Électromyographie

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

IC<sub>95%</sub> : Intervalle de confiance à 95 %

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique

NIRS : *Near infrared spectroscopy*

NYHA : New York Heart Association

P<sub>abdo</sub> : Pression abdominale

P<sub>acc</sub> : Pression générée par les muscles inspiratoires accessoires

P<sub>di</sub> : Pression transdiaphragmatique

P<sub>di,max</sub> : Pression transdiaphragmatique générée par un effort maximal

P<sub>di,sn</sub> : Pression transdiaphragmatique générée par un *sniff*

P<sub>di,tw</sub> : Pression transdiaphragmatique générée par une stimulation des nerfs phréniques (*twitch*)

P<sub>et,tw</sub> : Pression endotrachéale générée par la stimulation des nerfs phréniques (*twitch*)

P<sub>ga</sub> : Pression gastrique

PI<sub>max</sub> : Pression inspiratoire maximale

PI<sub>sniff</sub> : Pression inspiratoire générée par un *sniff*

PICS : *Postcardiac injury syndrome*

$P_{\text{mus}}$  : Pression des muscles inspiratoires

$P_{\text{œso}}$  : Pression œsophagienne

$P_{\text{pl}}$  : Pression pleurale

$P_{\text{SR}}$  : Pression du système respiratoire

$T_{\text{di,ee}}$  : Épaisseur diaphragmatique téléexpiratoire à la zone d'apposition

$T_{\text{di,pi}}$  : Épaisseur diaphragmatique inspiratoire maximale à la zone d'apposition

$TF_{\text{di}}$  : Épaississement inspiratoire du diaphragme à la zone d'apposition

$TF_{\text{di,max}}$  : Épaississement inspiratoire maximal du diaphragme à la zone d'apposition

SDRA: Syndrome de détresse respiratoire aiguë

SPEC-CT : Tomographie par émission monophotonique

STS : Society of Thoracic Surgeons

TRALI: Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (*Transfusion-associated lung injury*)

$V_c$  : Volume courant

VEMS : Volume expiratoire maximal en une seconde

VNI : Ventilation non-invasive

VR : Volume résiduel

VS : Ventilation spontanée

ZOA : Zone d'apposition du diaphragme avec la paroi thoracique

*À Gabrielle, mon amour  
qui m'épaule, me supporte,  
m'encourage et me comprend  
depuis bientôt 15 ans  
Et ma petite Alice,  
le soleil de mon univers,  
dont le sourire peut illuminer  
même les plus sombres journées.*

# Remerciements

J'aimerais remercier tous ceux qui ont rendu ce projet possible :

Roberto et Élise, pour leur travail acharné à échographier des patients des petites heures du matin jusqu'aux soirées qui n'en finissent plus, même les fins de semaine.

Denis Babin et Francis Toupin pour leur aide avec la création, la saisie et la validation de la base de données.

Sylvie Lévesque, pour son aide les analyses statistiques.

Dr Lamarche et Dr Girard pour leur aide avec l'interprétation de données et la rédaction du protocole et de l'article.

Han Ting, mon confrère clinicien-chercheur qui a entendu parler de diaphragme *ad nauseam*, pour son aide avec l'interprétation des données et la rédaction de l'article, pour sa générosité et pour son amitié.

Mais surtout, j'aimerais remercier Dr Denault, pour ses conseils, ses encouragements, sa disponibilité, sa bienveillance, son dévouement et son intarissable enthousiasme. Merci d'avoir été un réel mentor pour moi!

## Introduction

Les complications respiratoires postopératoires augmentent la mortalité, ainsi que la durée et les coûts de l'hospitalisation. (1) Les complications pulmonaires de la chirurgie cardiaque incluent l'œdème pulmonaire cardiogénique, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), le pneumothorax, l'épanchement pleural, la pneumonie, l'atélectasie, la ventilation mécanique prolongée ainsi que la lésion du nerf phrénique. (2) La majorité de ces complications sont causées par des facteurs intra- et postopératoires. Cependant, le développement d'atélectasie, de pneumonie ou de ventilation mécanique prolongée pourrait être relié à la force des muscles respiratoires. (3,4) En effet, après l'opération, les patients doivent faire face à une augmentation du travail respiratoire, rouvrir les zones atélectasiées de leurs poumons et générer une toux efficace afin de mobiliser adéquatement leurs sécrétions. En outre, les interventions qui renforcent les muscles respiratoires (3,4) avant la chirurgie et celles qui diminuent leur travail (5,6) après la chirurgie ont démontré des bénéfices dans des essais cliniques randomisés contrôlés pour la prévention des complications respiratoires postopératoire.

Or, le diaphragme est le principal muscle de la respiration. Sa fonction peut être caractérisée par la mesure de son épaisseur ( $TF_{di}$ ) à sa zone d'apposition à l'aide de l'échographie. (7)  $TF_{di}$  est fiable (8) et bien validé contre la mesure de pressions transdiaphragmatiques. (9) C'est un excellent prédicteur du succès du sevrage de la ventilation mécanique. (10,11) Cependant, il n'a jamais été étudié dans le contexte périopératoire pour la prédiction des complications respiratoires. Par ailleurs, des indicateurs de sarcopénie (perte de masse musculaire) et de fragilité (diminution de la réserve physiologique liée à l'âge) ont récemment suscité beaucoup d'intérêt pour la prédiction des complications dans la population vieillissante de chirurgie cardiaque. (12-14) Bien que la masse du diaphragme soit généralement proportionnelle à la masse musculaire globale des individus sains, (15) la faiblesse du diaphragme pourrait ne pas être proportionnelle à la faiblesse périphérique en état pathologique. (10) Il persiste donc une incertitude à savoir si  $TF_{di}$  présenterait un pouvoir prédictif additionnel à celui des indicateurs déjà établis.

L'objectif primaire de l'étude était donc de déterminer si un faible taux d'épaississement diaphragmatique maximal préopératoire ( $TF_{di,max}$ ) est associé à une augmentation du risque de complications pulmonaires de la chirurgie cardiaque, indépendamment des facteurs de risque préopératoires connus et des indicateurs généraux de sarcopénie et de fragilité chez les adultes subissant une chirurgie cardiaque élective. Nous avons donc réalisé une étude de cohorte prospective auprès 115 patients.

Dans ce travail divisé en 5 chapitres, nous présenterons une revue de la littérature sur le diaphragme, puis sur les complications respiratoires de la chirurgie cardiaque. Puis, nous détaillerons la méthodologie utilisée pour réaliser notre étude. Les résultats seront présentés au sein de la transcription intégrale du manuscrit en cours de révision lors de la soumission initiale de ce mémoire. Nous reprendrons par la suite les éléments principaux de la discussion de l'article en allant plus en détail sur certains éléments pertinents avant de conclure.

L'auteur de ce mémoire a mené ce projet du début à la fin :

- Élaboration de la question de recherche et du protocole (avec l'aide de Dr Denault)
- Planification des analyses statistiques (avec l'aide de Sylvie Lévesque, biostatisticienne)
- Soumission au comité d'éthique
- Recrutement des patients (avec l'aide de Roberto Eljaiek et Élise Rodrigue)
- Collecte des données (avec l'aide de Roberto Eljaiek et Élise Rodrigue)
- Saisie et validation des données (avec l'aide de Roberto Eljaiek, Élise Rodrigue et Denis Babin)
- Analyses statistiques (avec l'aide de Sylvie Lévesque)
- Interprétation des données (avec l'aide de tous les coauteurs)
- Rédaction de l'article (avec l'aide de tous les coauteurs)
- Soumission de l'article



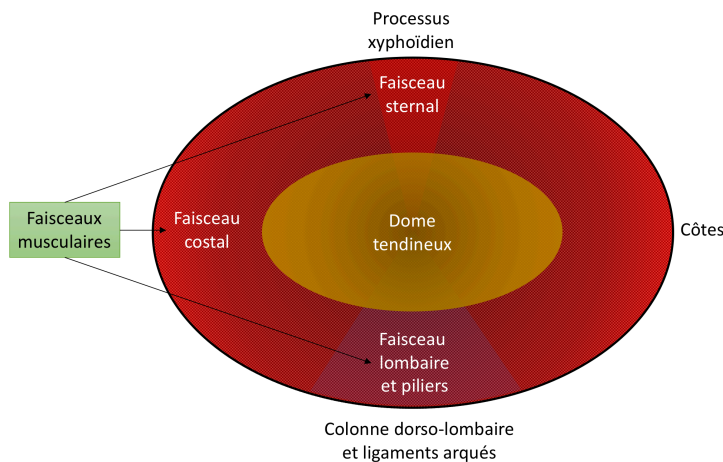
Il est à noter qu'au moment de soumettre les corrections mineures de ce mémoire demandées par le jury, le manuscrit était en cours de modification dans le cadre du processus de soumission à une revue scientifique avec Comité de Lecture reconnue dans le domaine des soins intensifs. La version finale de l'article publié pourrait donc comporter des différences significatives par rapport au manuscrit présenté dans ce mémoire.

# Chapitre 1. La fonction diaphragmatique

## 1.1 Le diaphragme

### 1.2.3 Anatomie et structure

Le diaphragme est une structure musculo-tendineuse en forme de coupole qui sépare le thorax de l'abdomen. En périphérie, il est composé de fibres musculaires radiales divisées en faisceaux sternal, costaux et lombaire. Celles-ci s'insèrent sur un anneau formé du processus xiphoïdien en antérieur, des 6 dernières côtes en latéral et les ligaments arqués (latéraux, médiaux et médian) des vertèbres thoracolombaires en postérieur. La composante centrale du diaphragme est, quant à elle, formée de fibres tendineuses entrelacées formant une aponévrose très résistante. (16) (figure 1)



**Figure 1. Schéma simplifié du diaphragme**

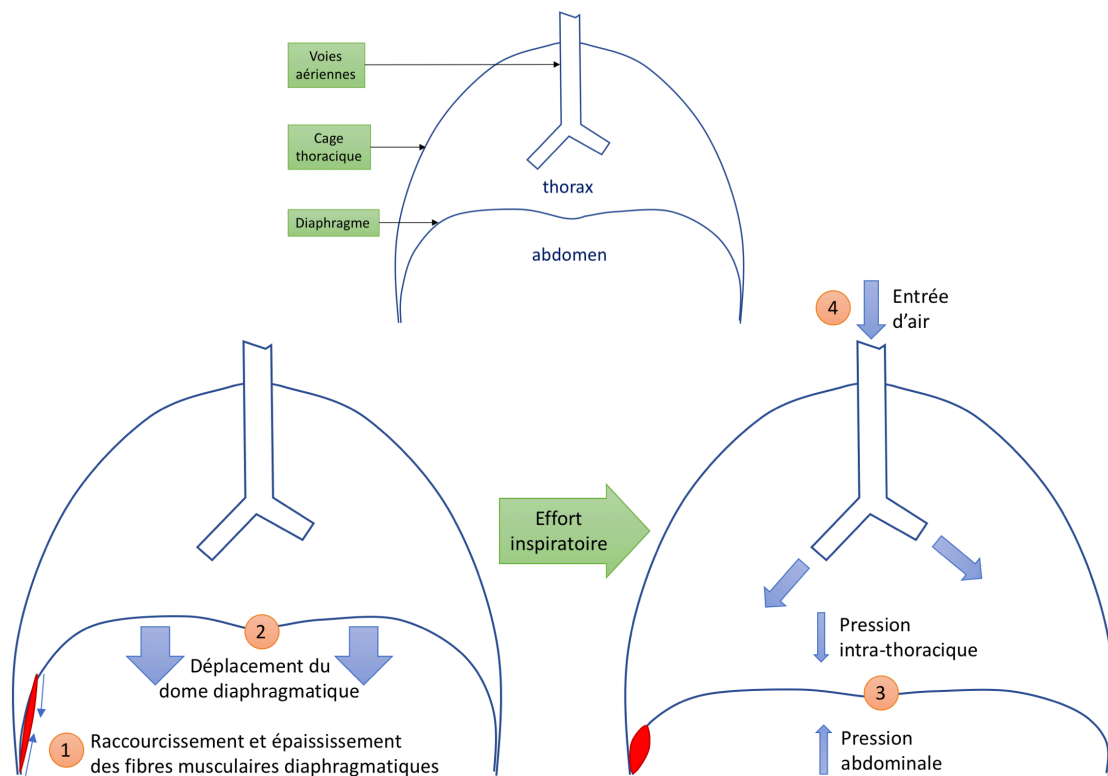
Le diaphragme est un muscle squelettique composé majoritairement, chez le sujet sain, de fibres résistantes à la fatigue : 55 % de fibres lentes aérobiques (type I) et 21 % de fibres rapides aérobiques/anaérobiques (type IIA). Il contient seulement 24 % de fibres ultrarapides anaérobiques fatigables (type IIB). (17) La masse du diaphragme est normalement proportionnelle à la masse musculaire globale de l'individu. (15) Son innervation sensitive,

motrice et sympathique s'effectue via les nerfs phréniques qui émanent des racines C3 à C5 de la moelle cervicale. Les nerfs phréniques droit et gauche voyagent dans les compartiments latéraux du cou, traversent le médiastin supérieur, puis descendent entre la face médiastinale de la plèvre et la surface antérieure du péricarde, de part et d'autre du cœur. (18)

Au repos, c'est à dire lorsque ses fibres musculaires sont relâchées, la hauteur du dôme diaphragmatique dans la cavité thoracique est déterminée par l'interaction entre les pressions respectives des compartiments thoracique et abdominal. Ainsi, l'obésité et l'ascite peuvent entraîner une position plus céphalique du diaphragme, alors que l'hyperinflation pulmonaire associée à l'obstruction des voies respiratoires inférieures peut entraîner une position plus caudale. La position de l'individu a également une influence marquée. Debout, la gravité a tendance à tirer le contenu abdominal vers le bas, ce qui permet au diaphragme de descendre. Couché, la gravité repousse le contenu abdominal vers la cavité thoracique, ce qui fait remonter le diaphragme. (7)

### **1.1.2 Fonction**

Le diaphragme est le muscle respiratoire principal. Il agit comme un piston. À l'inspiration, la contraction de ses fibres musculaires a pour effet d'abaisser le dôme tendineux dans la cavité thoracique et d'augmenter le diamètre de la cage thoracique. Ceci crée une pression négative intrathoracique permettant l'expansion du poumon et une entrée d'air via les voies respiratoires. (figure 2) Selon l'effort inspiratoire requis, le diaphragme est plus ou moins assisté par les muscles intercostaux externes, les scalènes ainsi que les sterno-cléido-mastoïdiens. (19) En effet, le volume d'air entraîné dépendra non seulement de l'effort, soit la pression négative générée par les muscles respiratoires, mais aussi de la charge inspiratoire, soit l'élastance du système respiratoire ainsi que la résistance inspiratoire des voies respiratoires.



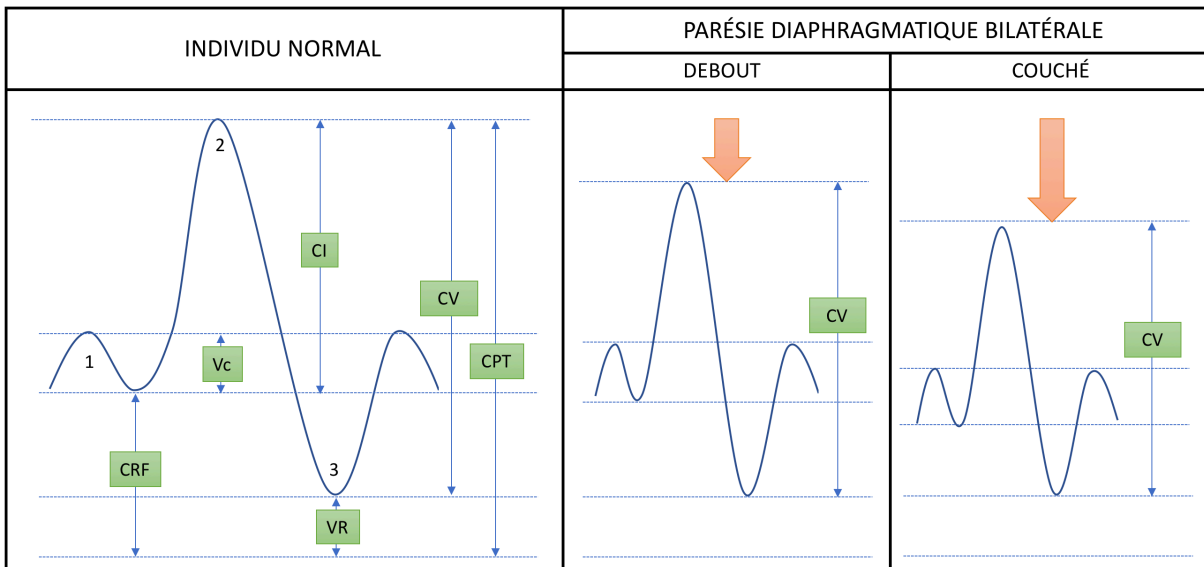
**Figure 2. Fonction du diaphragme**

Lorsque les fibres du diaphragme se relâchent durant l'expiration, le recul élastique du poumon, c'est-à-dire l'énergie emmagasinée pour le distendre, chasse l'air du thorax et entraîne « passivement » le diaphragme vers le haut. De récentes données suggèrent que le diaphragme demeure actif durant la phase expiratoire afin de réduire le débit expiratoire, maintenir ouvertes les voies respiratoires distales et de prévenir la formation d'atélectasie. (20,21) Cette activité expiratoire résiduelle aurait ainsi pour effet le maintien du volume pulmonaire en fin d'expiration. Lorsque la charge expiratoire est augmentée, par exemple lors d'une augmentation de la résistance expiratoire associée à de la bronchoconstriction, les muscles intercostaux internes et les muscles abdominaux peuvent être mis à contribution. (19) La contraction des muscles abdominaux augmente la pression intra-abdominale, ce qui repousse passivement le diaphragme vers le haut. En d'autres circonstances, la contraction simultanée du diaphragme et des muscles abdominaux est utilisée pour augmenter la pression abdominale lors des efforts de vomissement, ainsi que pour uriner et déféquer. (18)

## 1.2 Mesures de la fonction diaphragmatique

### 1.2.1 Volumes et débit des gaz

Une diminution de la fonction diaphragmatique bilatérale est associée à une réduction de la capacité vitale (CV) avec un volume résiduel habituellement préservé. (22) (figure 3) La CV peut diminuer à environ 75 % de la valeur prédite avec une atteinte unilatérale et moins de 50 % de la valeur prédite avec une atteinte bilatérale. (23,24) De plus, une réduction exagérée de la CV est observée en position couchée par rapport à la position debout à cause de l'effet amplifié de la gravité sur la position du diaphragme. (7) Cette réduction est de l'ordre de 10-30 % avec une atteinte unilatérale et de 30-50 % avec une atteinte bilatérale. (23,25) La CV est facile à obtenir et reproductible. Les valeurs normales sont bien établies. Toutefois, elle ne permet de détecter que des atteintes bilatérales modérées à sévères de la fonction diaphragmatique. Il s'agit de plus d'une atteinte très peu spécifique, car elle peut être réduite dans un large éventail de pathologies. (22)



**Figure 3. Volumes pulmonaires et leur évolution en dysfonction diaphragmatique**  
 1-Respiration calme; 2-Inspiration maximale; 3-Expiration maximale  
 CI: Capacité inspiratoire; CPT: Capacité pulmonaire totale; CRF: Capacité Résiduelle Fonctionnelle; Vc: Volume courant; VR: Volume résiduel

### 1.2.2 Mouvement du dôme diaphragmatique

Le mouvement du dôme diaphragmatique peut être observé à l'aide de plusieurs modalités d'imagerie :

- Fluoroscopie
- Imagerie par résonnance magnétique (IRM)
- Échographie

La fluoroscopie est un test semi-quantitatif utilisé surtout lorsqu'une paralysie unilatérale est suspectée. (7) On l'effectue habituellement avec une manœuvre de reniflement (*sniff*). Chez l'individu normal, ceci cause un mouvement caudal soudain des coupes diaphragmatiques bilatéralement. En cas de paralysie diaphragmatique unilatérale, on observe un mouvement paradoxal céphalique du côté atteint. En effet, celui-ci est entraîné passivement vers le thorax par la pression négative générée par le reste des muscles respiratoires dont la fonction est intacte. Le test est d'une utilité limitée en paralysie bilatérale. (26) Un taux de faux positif de 6 % a été rapporté. De plus, si le patient utilise ses muscles abdominaux à l'expiration, cela peut mener à un faux négatif. En effet, à l'inspiration, le relâchement des abdominaux cause un déplacement caudal passif du diaphragme simulant ainsi un mouvement respiratoire normal. (27) La technique emploie une quantité non négligeable de radiation ionisante.

L'IRM dynamique est une technique émergente qui permet une évaluation quantitative de l'excursion, la synchronisation, ainsi que la vitesse du mouvement de diaphragme. Cette modalité a l'avantage d'être exempte de radiation ionisante, mais son utilisation est limitée largement par la disponibilité de techniques alternatives plus faciles et moins coûteuses. (18)

L'échographie permet également d'observer le mouvement du dôme diaphragmatique. Une sonde sectorielle à basse fréquence (3.5-5 MHz) est placée sous le rebord costal au niveau de la ligne mid-claviculaire, curseur vers le haut, orientée en céphalique, de façon à obtenir un plan parasagittal. Elle permet ainsi de visualiser le tiers postérieur du dôme diaphragmatique en utilisant le foie et la rate comme fenêtres acoustiques. Dans le contexte de l'interposition fréquente d'air gastrique au niveau de la ligne mid-claviculaire à gauche, une fenêtre alternative vers le diaphragme postérieur peut être utilisée au niveau de la ligne mid-axillaire. La sonde y

est alors orientée en direction médiane, dorsale et céphalique. Le curseur est placé perpendiculairement au tiers postérieur du dôme. En mode-M, on obtient alors la différence entre la position inspiratoire (la plus proche de la sonde) et expiratoire du diaphragme (la plus éloignée de la sonde) pour obtenir l'excursion diaphragmatique ( $EX_{di}$ ). (8) Il est important de bien différencier l'inspiration de l'expiration afin de détecter un mouvement paradoxal du diaphragme. Ceci peut être fait en superposant à l'image échographique un signal physiologique tel que le signal respiratoire dérivé de l'électrocardiogramme ou simplement en mettant une main sur le thorax de l'individu durant la prise des mesures. La technique peut être effectuée durant une respiration calme à volume courant ( $V_c$ ), un sniff ou une respiration profonde (CV). La limite inférieure de la normale lors d'une respiration calme et profonde est d'environ 1 cm et 4 cm respectivement chez le sujet sain. (28) (tableau I) Il s'agit d'une technique fiable avec de bons coefficients de corrélation intra-observateur (0,88-0,96 à droite et 0,94-0,99 à gauche) et inter-observateur (0,90-0,96 à droite et 0,91-0,99 à gauche). (28,29)

**Tableau I. Valeurs normales d' $EX_{di}$  chez 210 volontaires sains**

	Droit				Gauche			
	Homme		Femme		Homme		Femme	
	Moyen.	5 <sup>e</sup> perc.	Moyen.	5 <sup>e</sup> perc.	Moyen.	5 <sup>e</sup> perc.	Moyen.	5 <sup>e</sup> perc.
Respiration calme	1,8 cm	1,1 cm	1,6 cm	1,0 cm	1,8 cm	1,0 cm	1,6 cm	0,9 cm
Sniffing	2,9 cm	1,8 cm	2,6 cm	1,6 cm	3,1 cm	1,9 cm	2,7 cm	1,7 cm
Respiration profonde	7,0 cm	4,7 cm	5,7 cm	3,6 cm	7,5 cm	5,6 cm	6,4 cm	4,3 cm

*Adapté de Boussuges et al. (28)  $EX_{di}$  : Excursion diaphragmatique*

En plus d'être plus pratique et d'être exempte de radiation ionisante, cette modalité est plus sensible que la fluoroscopie. (30)  $EX_{di}$  corrèle très bien avec le volume inspiratoire. (31) Il a été démontré qu'une  $EX_{di}$  diminuée (seuil entre 1.0 et 1,5 cm) prédisait l'échec du sevrage de la ventilation mécanique avec une sensibilité variant entre 62 et 89 % (valeur sommaire en méta-analyse à 75 %) et une spécificité variant entre 14 et 100 % avec beaucoup d'hétérogénéité. (11) Toutefois, la principale limitation d' $EX_{di}$  est qu'elle ne permet pas de différencier le mouvement

passif du mouvement actif du diaphragme, ce qui est surtout problématique avec une utilisation des muscles abdominaux tel que décrit plus haut. De plus, ceci limite l'utilité de la mesure chez les patients ventilés mécaniquement avec un support partiel, car  $EX_{di}$  représente l'addition de l'effort du patient et du ventilateur. (8,32,33) De plus,  $EX_{di}$  varie significativement en fonction de la position du patient et des compliances respectives des compartiments thoracique et abdominal, qui sont sensibles à la présence d'ascite, d'atélectasie, d'épanchement pleural, etc. (34)

### 1.2.3 Génération de pression

Il existe une variété de tests mesurant la capacité de génération de pression du diaphragme:

- Non invasifs ou invasifs
- Voies respiratoires libres ou occluses
- Volitifs ou non volitifs

La pression inspiratoire maximale ( $PI_{max}$ ) est une mesure globale de la fonction des muscles inspiratoires. La valeur normale est  $> 80$  cm H<sub>2</sub>O chez l'homme et  $> 70$  cm H<sub>2</sub>O chez la femme. (7) On observe généralement des  $PI_{max}$  de l'ordre de 60 % des valeurs normales en paralysie unilatérale (23) et  $< 30$  % en paralysie bilatérale. (25) L'indice est habituellement mesuré à l'aide d'un embout buccal avec occlusion des narines. Après une expiration complète, à volume résiduel (VR), on demande au sujet de prendre une inspiration maximale en occluant l'entrée d'air. Il s'agit d'une technique facile, non-invasive et plus sensible et spécifique que la CV. Elle comporte toutefois quelques limitations. D'abord, elle dépend beaucoup de la motivation de l'individu. (35,36) De plus, pour se rendre à son VR, l'individu utilise ses muscles expiratoires afin de réduire son volume thoracique au-delà du point d'équilibre entre le recul élastique de la cage thoracique et celui de ses poumons, soit la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). Le simple relâchement des muscles expiratoires peut alors générer jusqu'à 30 cm H<sub>2</sub>O de pression négative.



Lorsque nous exprimons ceci en termes mathématiques, nous obtenons l'équation suivante :

$$PI_{\max} = P_{SR} + P_{\text{mus}}$$

Où  $P_{SR}$  est la pression du système respiratoire (générée par le fait d'être au VR) et  $P_{\text{mus}}$  est la pression générée par les muscles inspiratoires. Or, à effort inspiratoire maximal, les muscles inspiratoires accessoires sont recrutés de telle sorte que :

$$P_{\text{mus}} = P_{\text{acc}} + P_{\text{di}}$$

Où  $P_{\text{di}}$  est la pression générée par le diaphragme (pression transdiaphragmatique) et  $P_{\text{acc}}$  est la pression générée par les muscles inspiratoires accessoires.

En somme,  $PI_{\max}$  est affectée non seulement par le diaphragme, mais aussi par l'élastance du système respiratoire ainsi que par la force du diaphragme

$$PI_{\max} = P_{SR} + P_{\text{acc}} + P_{\text{di}}$$

De plus, le test suppose une transmission intégrale de la pression pleurale ( $P_{\text{pl}}$ ) au niveau des voies respiratoires. Ceci est adéquat avec des poumons normaux, mais l'est probablement moins avec des poumons anormaux. Si  $PI_{\max}$  est normal, il est peu probable qu'il y ait une paralysie diaphragmatique bilatérale, mais plusieurs facteurs peuvent rendre cette valeur anormale sans qu'il s'agisse nécessairement d'une atteinte diaphragmatique.

La pression inspiratoire nasale *sniff* ( $PI_{\text{sniff}}$ ) est une mesure semblable à  $PI_{\max}$  prise à l'aide d'un embout nasal ouvert. Le sujet doit faire un bref effort inspiratoire maximal à partir de la CRF avec la bouche fermée et la narine controlatérale à l'embout occluse (reniflement). La valeur normale de  $PI_{\text{sniff}}$  est  $> 70$  cm H<sub>2</sub>O chez l'homme et  $> 60$  cm H<sub>2</sub>O chez la femme. (7) Cette technique est encore plus facile que  $PI_{\max}$ , mais elle n'est pas fiable chez l'individu avec de la congestion nasale. Elle partage en outre sensiblement les mêmes limitations que  $PI_{\max}$ .

L'étalon d'or pour la mesure de la pression générée par le diaphragme est la pression transdiaphragmatique ( $P_{\text{di}}$ ) à l'aide de ballonnets œsophagiens et gastriques insérés via le nez. Le ballonnet œsophagien est positionné 10 cm au-dessus de la jonction gastro-œsophagienne,

soit à environ 35-40 cm de profondeur, alors que le ballonnet gastrique est à 50-60 cm de profondeur. La pression oesophagienne ( $P_{\text{oeso}}$ ) est utilisée pour approximer  $P_{\text{pl}}$  et la pression gastrique ( $P_{\text{ga}}$ ) pour approximer la pression abdominale ( $P_{\text{abdo}}$ ). De telle sorte que :

$$P_{\text{di}} = P_{\text{ga}} - P_{\text{oeso}}$$

En supposant une transmission uniforme de la pression générée par les muscles respiratoires accessoires et le recul élastique thoracique au niveau du compartiment thoraco-abdominal, ceci permet d'isoler l'effet différentiel de la contraction du diaphragme sur l'étage thoracique (pression négative) par rapport à l'étage abdominal (pression positive). Bien que cette supposition ne soit tout à fait vraie que si le diaphragme est complètement passif, il s'agit là de la meilleure approximation de sa contribution spécifique à la pression inspiratoire. La mesure est réalisée soit en demandant au sujet de faire un effort inspiratoire maximal avec voies respiratoires occluses ( $P_{\text{di,max}}$ ) ou un *sniff* ( $P_{\text{di,sn}}$ ), soit en effectuant une stimulation transcutanée bilatérale des nerfs phréniques à l'aide d'électrodes ou d'aimants ( $P_{\text{di,tw}}$ ). La stimulation transcutanée rend la mesure réellement indépendante de l'effort de l'individu (test non volitif). (37) Un seuil de  $P_{\text{di,tw}} < 20$  cm H<sub>2</sub>O est habituellement utilisé pour le diagnostic de parésie diaphragmatique avec une stimulation des 2 nerfs phréniques. (7) Les valeurs normales de  $P_{\text{di,max}}$  et  $P_{\text{di,sn}}$  sont du même ordre que  $PI_{\text{max}}$ . (38,39) Un seuil de  $P_{\text{di,max}} < 40$  cm H<sub>2</sub>O est recommandé pour le diagnostic. (7) Bien qu'elle soit considérée comme l'étalon d'or, cette mesure est peu utilisée en dehors du contexte de la recherche de par sa complexité, ainsi que l'expertise et l'équipement spécialisés requis. (37) La mesure de la pression au niveau du tube endotrachéal en réponse à une stimulation transcutanée des nerfs phréniques ( $P_{\text{et,tw}}$ ) peut être utilisée afin de faciliter les mesures chez des patients intubés. La valeur normale de  $P_{\text{et,tw}}$  est  $> 11$  cm H<sub>2</sub>O. (22,40)

La dernière limitation de ces techniques est que la relation entre la pression générée et la force musculaire déployée est affectée par la géométrie et les propriétés mécaniques des parois thoracique et abdominale. À titre d'exemple, une paroi thoracique plus rigide permettra la génération d'une plus grande pression négative intrathoracique pour une force diaphragmatique donnée. Ainsi, les pressions mesurées représentent davantage le produit global de la contraction des muscles respiratoires que leur propriété contractile en soi. (22)

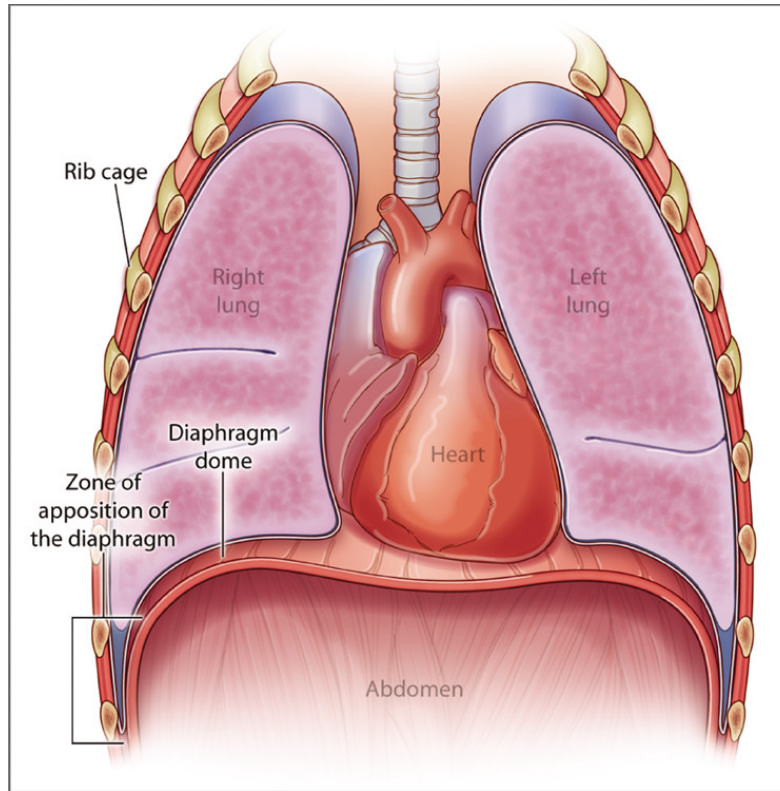
### 1.2.5 Électrophysiologie diaphragmatique

La contraction des fibres musculaires diaphragmatiques dépend de leur activation électrique. Le courant électrique, provenant des centres respiratoires dans le tronc céphalique, est transporté par les motoneurones contenus dans le rachis cervical, puis dans les nerfs phréniques, pour ensuite être transmis à travers la jonction neuromusculaire et finalement se propager à travers le muscle. L'étude électrophysiologique du diaphragme peut être utilisée pour évaluer l'intégrité de ce système. L'électromyographie (EMG) du diaphragme aide à évaluer le degré et le profil d'activation électrique des fibres musculaires du diaphragme durant la respiration spontanée ou combinée à une stimulation transcutanée des nerfs phréniques. L'intérêt principal réside dans la différenciation des types d'atteintes neuromyopathiques. L'activité électrique du diaphragme ( $EA_{di}$ ) est évaluable à l'aide soit d'électrodes de surface ou intramusculaires, mesurant l'activation des faisceaux costaux du diaphragme, soit d'électrodes œsophagiennes, mesurant l'activation des piliers du diaphragme (diaphragme crural). (22) La fiabilité des électrodes de surface est remise en question en raison du manque de standardisation quant à leur positionnement, de la possibilité de contamination du signal par les muscles adjacents et de la distance variable entre les muscles et les électrodes en fonction de la quantité de tissus sous-cutanés. (7) Les électrodes intramusculaires minimisent ces problèmes et sont optimales pour l'étude du profil d'activation musculaire. Toutefois, leur positionnement est techniquement difficile, relativement invasif et de grands volumes inspiratoires peuvent les déplacer. (22) Le développement de tubes nasogastriques contenant une série de 8 électrodes œsophagiennes couplées à un algorithme permettant de sélectionner dynamiquement l'électrode la plus près du diaphragme durant le cycle respiratoire a grandement facilité la mesure d' $EA_{di}$ . (41) Le ratio  $EA_{di}$  actuel à l' $EA_{di}$  produit par un effort maximal peut être utilisé pour évaluer la « demande » respiratoire relative actuelle du patient. (42) De plus, chez un patient donné,  $EA_{di}$  corrèle bien à  $P_{mus}$  à différents paliers d'assistance inspiratoire. Il y a toutefois une variation interindividuelle marquée de l' $EA_{di}$ , sans valeurs normales bien établies. (43) La mesure peut permettre de déterminer l'efficacité neuro-ventilatoire, soit le volume courant généré par unité d' $EA_{di}$ , ainsi que l'efficacité neuro-mécanique, soit la pression inspiratoire générée par unité d' $EA_{di}$ .

Plusieurs facteurs peuvent influencer l'efficacité neuro-ventilatoire et neuro-mécanique. L'étirement des fibres musculaires diaphragmatiques en fin d'expiration a un effet sur la pression et le volume qu'il pourra générer. En effet, plus le diaphragme remonte dans le thorax à l'expiration, plus ses fibres seront étirées, plus le volume inspiratoire sera important lorsqu'il se contractera en réponse à un stimulus donné. Inversement, lorsque le diaphragme ne parvient pas à remonter suffisamment dans la cavité thoracique, le volume généré sera moindre. Ceci se produit classiquement lorsqu'il y a limitation du débit expiratoire et hyperinflation dynamique chez les patients atteints d'asthme ou de maladie pulmonaire obstructive chronique. Le volume inspiratoire généré dépend également de la charge à laquelle le diaphragme fait face durant l'inspiration. Celle-ci dépend de la pression télé-inspiratoire intrinsèque, de la résistance inspiratoire des voies aériennes et de l'élastance du système respiratoire. Toute augmentation de ces paramètres diminuera le volume inspiratoire généré par la contraction diaphragmatique en réponse à un stimulus donné. Finalement, la contractilité intrinsèque du diaphragme est sa capacité à générer de la tension suite à un stimulus donné sous des conditions de charge données. Celle-ci est surtout influencée par la quantité de myofibrilles ainsi que par le contenu intracellulaire en agents responsables de la contraction musculaire tels que le calcium et l'adénosine triphosphate.

### **1.2.5 Épaisseur et épaissement diaphragmatique à la zone d'apposition**

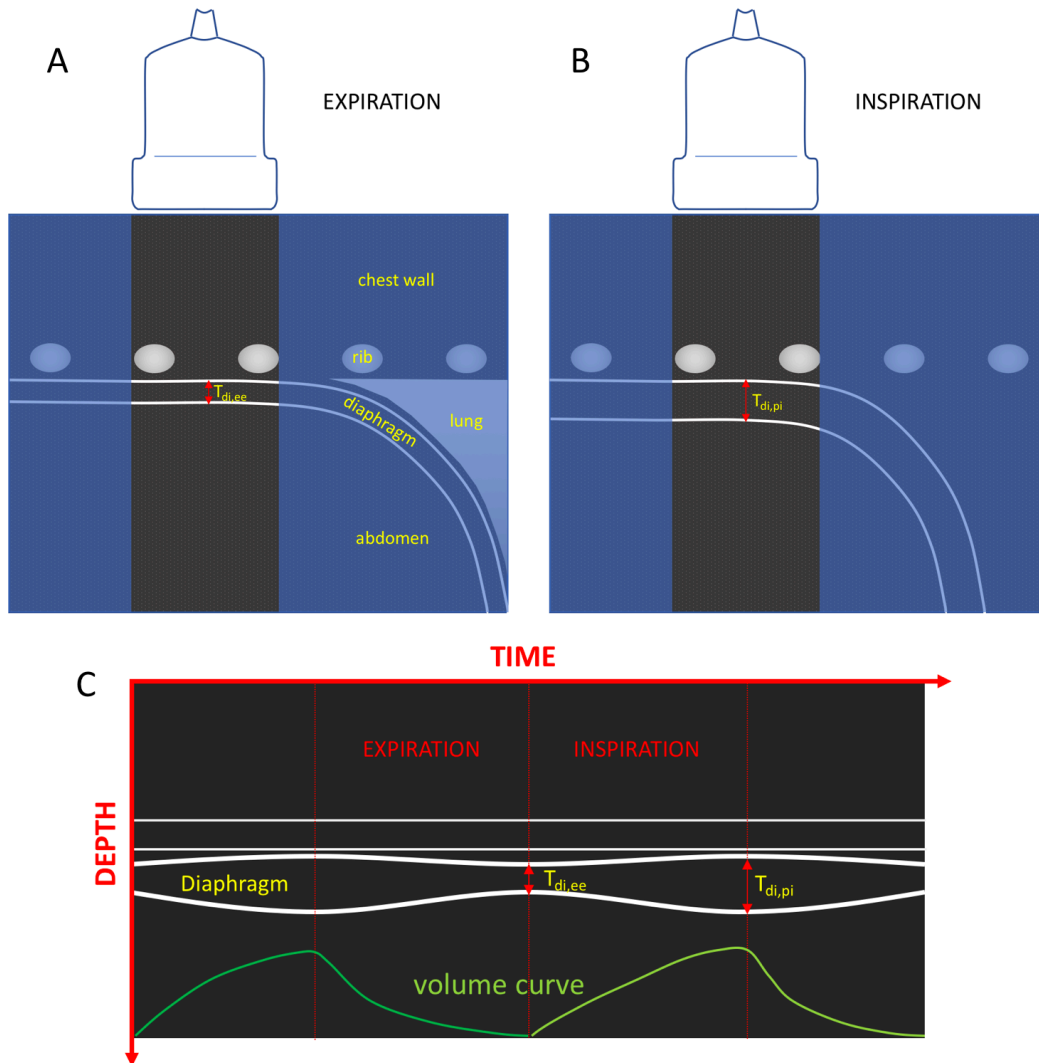
L'épaisseur des faisceaux musculaires costaux du diaphragme peut être mesurée avec précision au niveau de la zone d'apposition du diaphragme avec la paroi thoracique (ZOA) à l'aide de l'échographie. (44,45) (figure 4)



**Figure 4. Zone d'apposition du diaphragme**

Reproduit avec la permission de McCool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the diaphragm. *N Engl J Med* 2012; 366: 932–942., © Massachusetts Medical Society.

Le diaphragme apparaît comme une structure à trois étages, soit une zone centrale musculaire hypoéchogène flanquée de deux lignes hyperéchogènes constituant la plèvre et le péritoine. Étant donné que la structure d'intérêt est très mince (quelques millimètres) et relativement superficielle, le choix d'une sonde linéaire à haute fréquence (10 MHz) s'impose afin de maximiser la résolution spatiale, au prix d'une moins bonne pénétration des tissus. (8) L'opérateur positionne la sonde sur la ligne mid-axillaire au niveau du 9<sup>e</sup> espace intercostal, en orientant la sonde perpendiculairement à la paroi thoracique de façon à obtenir une coupe coronale du patient. Il s'assure alors d'être au moins un espace intercostal sous le recessus costo-diaphragmatique en fin d'expiration. Il se trouve alors au niveau de la ZOA. L'épaisseur du diaphragme en fin d'expiration ( $T_{di,ee}$ ), à la CRF du patient, peut alors être mesurée. (figure 5A)



**Figure 5. Mesure échographique de  $T_{di,ee}$  et  $TF_{di}$**

A : Mode bidimensionnel à l'expiration; B : Mode bidimensionnel à l'inspiration; C : Mode-M

La valeur normale de  $T_{di,ee}$  chez les sujets sains est  $> 0,15$  cm. (46) (tableau II) Les valeurs diminuent de 30 % en position couchée par rapport à debout ou assis. (47) L'épaisseur du diaphragme semble proportionnelle à la masse musculaire de l'individu tel que suggéré par des valeurs de  $T_{di,ee}$  plus élevées chez les haltérophiles comparées à des sujets sains non haltérophiles. (48) De plus,  $T_{di,ee}$  semble corrélérer avec le poids (49) et l'indice de masse corporelle (IMC) des individus. (50) Des coefficients de corrélation intra-observateur et inter-observateur d'environ 95 % et 98 % respectivement ont été rapportés. (46,47,50) De plus,  $T_{di,ee}$

demeure fiable en position couchée. (51) Une valeur absolue de  $T_{di,ee}$  en soi est peu utile pour le diagnostic de paralysie diaphragmatique, puisqu'une proportion significative des patients atteints ont tout de même une épaisseur  $> 0,15$  cm. (52-54) De plus,  $T_{di,ee}$  ne semble pas corrélérer à  $P_{et,tw}$  chez des patients intubés. (33) Cependant, le suivi longitudinal de la  $T_{di,ee}$  semble utile. En effet, il a été démontré que l'augmentation relative de  $T_{di,ee}$  dans le temps corrèle bien avec l'augmentation de la CV et de la  $PI_{max}$  chez des patients atteints de parésie diaphragmatique. (52) À l'inverse, une diminution progressive de l'épaisseur du diaphragme a été constatée chez les patients ventilés mécaniquement. (49,55) Or, une diminution de la  $T_{di,ee} \geq 10\%$  dans le temps était associée à une réduction de la probabilité quotidienne d'être sevré de la ventilation mécanique, à une augmentation de la durée de séjour aux soins intensifs ainsi qu'à une augmentation du risque de complications. (56)

**Tableau II. Valeurs normales de  $T_{di,ee}$  chez 150 volontaires sains**

Sexe	Droite		Gauche	
	Moyenne	5 <sup>e</sup> percentile	Moyenne	5 <sup>e</sup> percentile
Hommes	0,38 cm	0,17 cm	0,37 cm	0,16 cm
Femmes	0,27 cm	0,15 cm	0,21 cm	0,14 cm

*Adapté de Boon et al. 2013 (46)  $T_{di,ee}$  : Épaisseur expiratoire du diaphragme*

La contraction des fibres musculaires diaphragmatiques entraîne leur raccourcissement. Ceci réduit la surface du diaphragme, produisant donc un épaississement étant donné que le volume du diaphragme reste le même. (45) Ainsi, l'épaisseur maximale du diaphragme durant l'inspiration peut être mesurée ( $T_{di,pi}$ ) à la ZOA. (9). La fraction d'épaississement inspiratoire du diaphragme peut alors être calculée selon l'équation suivante :

$$TF_{di} = (T_{di,pi} - T_{di,ee}) / T_{di,ee}$$

Les mesures de  $T_{di,ee}$  et  $T_{di,pi}$  peuvent être effectuées sur un clip vidéo bidimensionnel (2D) (57) ou en mode-M. (figure 5B et 5C) Bien qu'une description technique complète de l'imagerie par échographie dépasse le cadre de ce mémoire, nous tenterons ici de décrire sommairement le fonctionnement et les avantages et limitations respectifs de ces deux modes d'imagerie. L'échographie 2D est le produit de la juxtaposition des échos de plusieurs faisceaux d'ultrasons côte à côte quasi simultanément. Elle permet d'effectuer des mesures en 2 dimensions (axiale et latérale). Une succession d'images 2D peut être enregistrée sous forme de clip vidéo. Celui-ci peut alors être arrêté sur des images individuelles pour effectuer des mesures. En mode M, les échos successifs d'un seul faisceau sont juxtaposés, donnant ainsi un historique des échos d'un même faisceau dans le temps. Ainsi, l'axe vertical de l'image représente les échos d'un faisceau donné et l'axe horizontal le temps. On peut donc effectuer des mesures dans la dimension axiale et temporelle, mais pas latérale. Il importe alors d'être strictement perpendiculaire à la structure que l'on désire mesurer. Le mode-M augmente significativement la résolution temporelle, mais cela a peu d'importance dans le contexte de l'épaisseur diaphragmatique étant donné la lenteur du cycle respiratoire comparativement au taux de rafraichissement du mode 2D avec les machines modernes. De plus, le mode M permet la mesure des vitesses (distance/temps), mais cela n'est pas utilisé dans le contexte de l'épaississement diaphragmatique. Finalement, le mode M permet la mesure de  $T_{di,ee}$  et  $T_{di,pi}$  sur la même image. Le désavantage principal est que l'on peut perdre complètement l'image du diaphragme si le poumon s'interpose au niveau du faisceau choisi, même si le diaphragme eut toujours été visible ailleurs dans le champ en 2D. DiNino et collègues ont rapporté que 3 à 5 séances d'entraînement de 10-15 min étaient nécessaires pour maîtriser la technique de mesure échographique de l'épaisseur diaphragmatique. (58)

$T_{di,pi}$  peut être mesurée à volume courant, avec un effort inspiratoire maximal, ou en inspiration partiellement assistée (ventilation mécanique invasive ou non-invasive). (8,33) La limite inférieure de la normale pour  $TF_{di}$  mesurée à effort maximal est de 20 %. (46,57) (tableau III) La fiabilité de la mesure est bien établie. (tableau IV) Il est à noter que le coefficient de reproductibilité est grandement amélioré lorsque le site de la mesure est marqué à la peau. (9)



**Tableau III. Valeurs normales de TF<sub>di</sub> à effort maximal chez 150 volontaires sains**

Sexe	Droite		Gauche	
	Moyenne	5 <sup>e</sup> percentile	Moyenne	5 <sup>e</sup> percentile
Hommes	0,8	0,2	1,0	0,3
Femmes	0,8	0,3	0,9	0,3

Adapté de Boon et al. 2013. Les valeurs d'épaississement dans l'article original sont présentées sous forme de  $T_{di,pi}/T_{di,ee}$ . Or,  $TF_{di} = (T_{di,pi} - T_{di,ee})/T_{di,ee} = (T_{di,pi}/T_{di,ee}) - 1$ . (46)  
 $T_{di,ee}$  : Épaisseur expiratoire du diaphragme;  $T_{di,pi}$  : Épaisseur inspiratoire maximale du diaphragme;  $TF_{di}$  : Épaississement diaphragmatique

**Tableau IV. Fiabilité de la mesure de TF<sub>di</sub>**

	Coefficient de corrélation		Coefficient de répétabilité/reproductibilité	
	Non intubé	Intubé	Non intubé	Intubé
Intra-observateur	0,985	0,986-0,990	15,2 %	8,9-19 %
Inter-observateur	0,978	0,936	17,8 %	16-39 %

Adapté de Zambon et al 2012. (9,32,59,60)  $TF_{di}$  : Épaississement diaphragmatique

Il est bien évident que  $T_{di,pi}$  et donc  $TF_{di}$  sont influencés par l'effort inspiratoire du patient. Ceci a été élégamment démontré chez des patients sous ventilation mécanique invasive (32) et non invasive (60) où chaque palier d'augmentation de l'aide inspiratoire était associé à une diminution de  $TF_{di}$ . De plus,  $TF_{di}$  corrélait directement avec le travail inspiratoire tel que mesuré par le *diaphragmatic pressure-time product*. (32,60) Chez des sujets sains non intubés,  $TF_{di}$  corrèle avec le volume inspiratoire défini en pourcentage de la CV. (44,45) Il est toutefois à noter que l'épaississement diaphragmatique est grandement réduit, pour un volume donné, lorsque l'inspiration est retenue, ce qui souligne l'importance de mesurer l'épaisseur maximale durant l'inspiration. (9) Il a été démontré que  $TF_{di}$  corrèle bien avec la capacité de génération de pression du diaphragme que ce soit  $PI_{max}$  (50,61),  $P_{et,tw}$  (33) ou  $P_{di}$  (9).  $TF_{di}$  semble aussi corrélérer avec  $EA_{di}$ . (9)

Chez des patients référés pour une électromyographie diaphragmatique,  $TF_{di}$  avait une sensibilité de 93 % et une spécificité de 100 % pour le diagnostic de paralysie diaphragmatique à l'aide d'une évaluation clinique et paraclinique exhaustive. Chez des patients ventilés mécaniquement en ventilation spontanée (VS),  $TF_{di}$  avait une sensibilité de 85 % et une spécificité de 88 % avec une aire sous la courbe d'efficacité du récepteur (*area under the receiver operating characteristics curve*, AUROC) de 0,91. (33) Tout comme  $T_{di,ee}$ ,  $TF_{di}$  peut être suivi longitudinalement pour décrire la récupération d'un diaphragme parétique. (52,62)

Dans une étude phare, Goligher et collègues ont démontré que chez les patients ventilés mécaniquement avec un  $TF_{di}$  à volume courant infranormal,  $T_{di,ee}$  diminuait progressivement, alors que chez les patients avec un  $TF_{di}$  à volume courant supranormal,  $T_{di,ee}$  augmentait progressivement. (55) De plus,  $TF_{di}$  à volume courant semblait être inversement proportionnel à la pression motrice (*driving pressure*), suggérant que  $TF_{di}$  à volume courant pourrait être utilisé pour titrer le degré d'aide nécessaire afin d'éviter l'atrophie diaphragmatique ou un travail respiratoire trop important. (55,56)

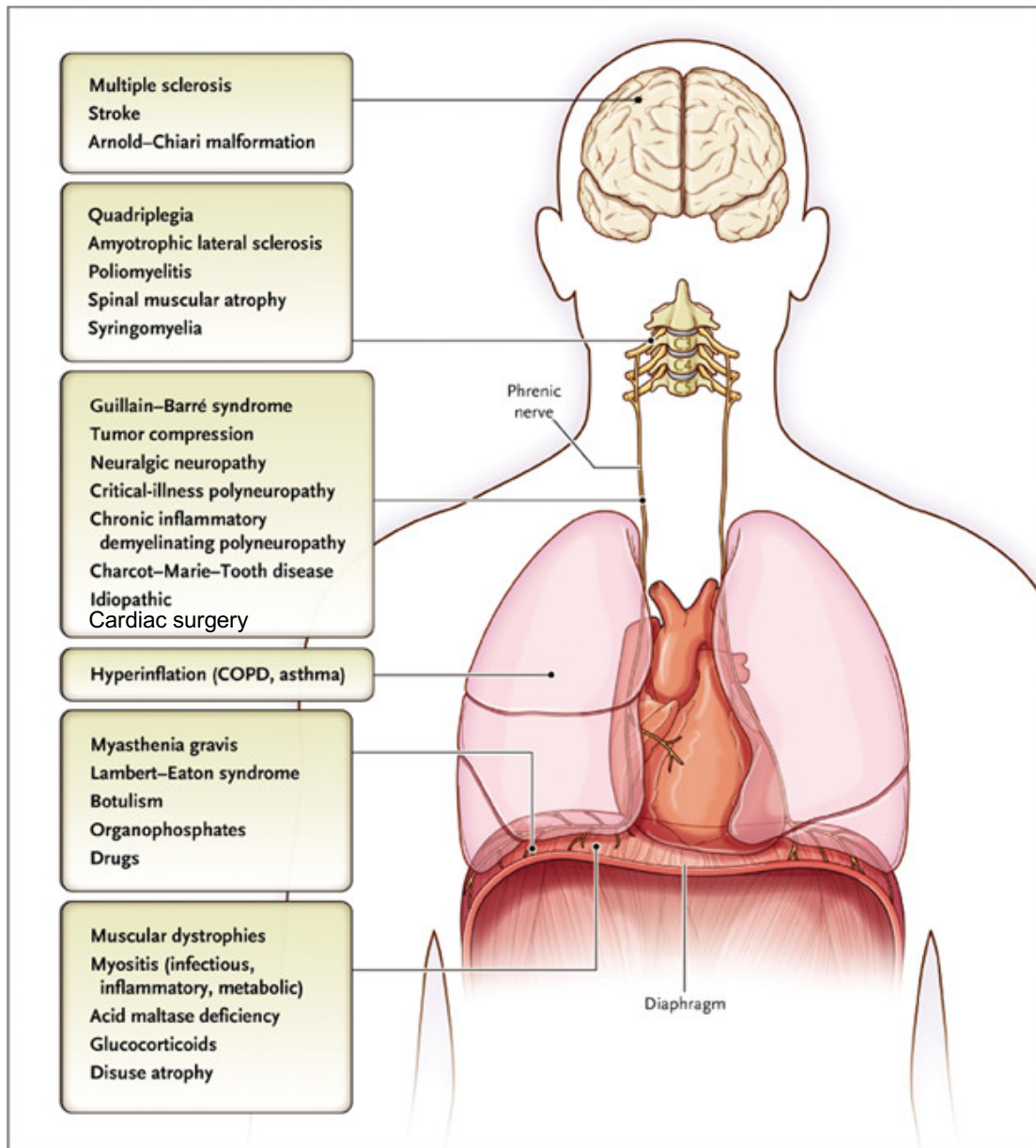
Au cours des dernières années, il y a eu un intérêt marqué pour étudier  $TF_{di}$  comme prédicteur du succès du sevrage de la ventilation mécanique. (10,11,50,56,58,63) Des sensibilités entre 70 et 98 % et des spécificités entre 71 et 100 % ont été rapportées pour la prédiction de l'échec de sevrage de la ventilation mécanique avec des seuils de  $TF_{di}$  variant entre 20 et 36 %. L'AUROC sommaire obtenue par méta-analyse était de 0,87. (11) Il est intéressant de noter que la faiblesse du diaphragme définie par  $TF_{di}$  prédit l'échec du sevrage de la ventilation mécanique indépendamment de la présence de faiblesse périphérique (score du Medical Research Council). (10)

## **1.3 Dysfonction diaphragmatique**

### **1.3.1 Étiologies**

La dysfonction diaphragmatique peut toucher un seul hémidiaphragme ou les deux. L'atteinte unilatérale est plus fréquente que l'atteinte bilatérale et est souvent découverte de façon fortuite sur une radiographie pulmonaire. Les atteintes unilatérales isolées sont souvent liées à des lésions du nerf phrénique suite à une chirurgie cardiaque, une tumeur cervicale ou médiastinale,

un traumatisme ou une chirurgie du cou. Une atteinte d'une racine nerveuse cervicale (exemple par spondylolyse) ou une plexopathie brachiale peuvent également être à l'origine d'une atteinte diaphragmatique unilatérale. Toutefois, celles-ci sont habituellement accompagnées d'autres symptômes neurologiques. Dans plusieurs cas, aucune étiologie n'est identifiée et la parésie diaphragmatique est qualifiée d'idiopathique. Les causes fréquentes d'atteintes bilatérales incluent les traumatismes de la colonne cervicale avec atteinte médullaire, la sclérose latérale amyotrophique, la poliomyélite, le syndrome de Guillain-Barré, la myasthénie grave, ou les atteintes musculaires telles que les dystrophies musculaires et la dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation mécanique. L'hyperinflation chez les patients avec maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) entraîne une position sous-optimale du diaphragme en fin d'expiration, ce qui diminue sa capacité de génération de pression, alors que ses propriétés contractiles intrinsèques semblent préservées. (64) (figure 6)



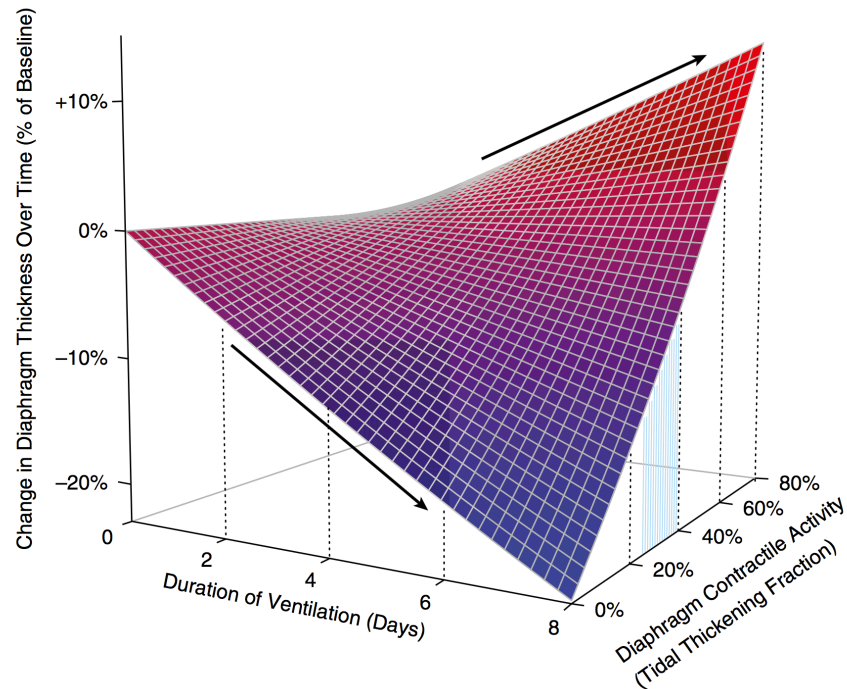
**Figure 6. Dysfonction diaphragmatique en fonction du niveau de l'atteinte**  
 Reproduit avec la permission de McCool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the diaphragm. N Engl J Med 2012; 366: 932–942., Copyright Massachusetts Medical Society.

### 1.3.2 La dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation mécanique

La majorité des patients ventilés mécaniquement aux soins intensifs semble développer une faiblesse du diaphragme. (10,65-68) L'incidence de dysfonction diaphragmatique est de 64 % dès les premières heures d'admission aux soins intensifs chez les patients ventilés

mécaniquement. (66) Dans une étude phare, Levine et collègues ont démontré la présence d'atrophie diaphragmatique chez des patients en mort cérébrale ventilés pour seulement 18 à 69 h et ce sans atrophie concomitante du muscle pectoral. (69)

Il a été subséquemment démontré que la force du diaphragme, telle que mesurée par  $P_{et,tw}$  (68) et  $P_{di,tw}$  (70), diminue de jour en jour chez les patients ventilés mécaniquement. Ceci, couplé à une diminution progressive de  $T_{di,ee}$  dans le temps, (49,55,71) semble confirmer le développement d'une atrophie tel que suggéré par Levine et al. (69) Une réduction du travail inspiratoire du diaphragme, mis au repos par la ventilation mécanique, semble contribuer au développement de l'atrophie et de la faiblesse observée. Ceci est supporté à la fois par des données expérimentales (72,73) et cliniques (55) qui démontrent que l'atrophie et la faiblesse peuvent être atténuées par le maintien d'un certain travail inspiratoire. Tel que discuté précédemment, Goligher et al. (55) ont démontré une association entre l'activité contractile du diaphragme, mesuré par  $TF_{di}$  à volume courant et le degré d'atrophie diaphragmatique, mesuré par le changement de  $T_{di,ee}$ . Ainsi, chez des individus ventilés mécaniquement, un  $TF_{di}$  à volume courant se situant dans les normales d'individus non ventilés mécaniquement (22-40 %) (9) permettait de maintenir un  $T_{di,ee}$  stable, alors qu'un  $TF_{di}$  inférieur menait à une diminution de  $T_{di,ee}$ . La diminution de  $T_{di,ee}$  était associée à une réduction de la fonction du diaphragme mesurée par  $TF_{di}$  à effort maximal. (55) (figure 7) Outre la ventilation mécanique elle-même, d'autres facteurs tels que le sepsis, le polytraumatisme et l'inflammation systémique, souvent associés à la maladie critique, peuvent contribuer au développement de faiblesse diaphragmatique. (74)



**Figure 7. Évolution de  $T_{di,ee}$  selon  $TF_{di}$  et la durée de la ventilation mécanique**  
 Reproduit avec la permission de Goligher EC, Fan E, Herridge MS, et al. Evolution of Diaphragm Thickness during Mechanical Ventilation. Impact of Inspiratory Effort. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2015; 192: 1080–1088. (55)  
 $T_{di,ee}$  :Épaisseur expiratoire du diaphragme;  $T_{di,pi}$  : Épaisseur inspiratoire maximale du diaphragme;  $TF_{di}$  : Épaississement diaphragmatique

La dysfonction diaphragmatique est associée à une augmentation de la durée de ventilation mécanique. (10,56) Toutefois, l'effet de la faiblesse diaphragmatique dépasse l'épisode initial de ventilation mécanique. Une  $PI_{sniff}$  diminuée (<5<sup>e</sup> percentile) une semaine après le congé des soins intensifs est associée à une augmentation du risque de réadmission aux soins intensifs. (75) La dysfonction diaphragmatique définie par une  $P_{et,tw} < 11$  cm H<sub>2</sub>O est associée à une augmentation de la mortalité aux soins intensifs et intrahospitalière. (10) Une faiblesse des muscles respiratoires définie par une  $PI_{max} < 30$  cm H<sub>2</sub>O après un essai de ventilation spontanée réussi est associée à une augmentation du risque de réintubation et de mortalité à un an. (76)

### **1.3.3 La dysfonction diaphragmatique induite par la chirurgie cardiaque**

Les chirurgies impliquant le thorax et l'abdomen supérieur sont associées au développement de dysfonction diaphragmatique. (77,78) Bien que la douleur contribue probablement au phénomène, le soulagement de la douleur n'améliore pas significativement la fonction diaphragmatique. (79) La stimulation des voies afférentes phréniques viscérales ou somatiques pendant la chirurgie pourrait être impliquée dans le phénomène. (26) Plusieurs des agents pharmacologiques utilisés dans le contexte anesthésique ont été impliqués dans le développement de dysfonction diaphragmatique, incluant l'isoflurane, (80,81) le propofol (70,82), ainsi que le rocuronium. (83,84)

Certains risques propres à la chirurgie cardiaque ont également été décrits. L'utilisation de glace péricardique pour la protection myocardique a été associée à des lésions démyélinisantes thermo-induites des nerfs phréniques. (85,86) Le nerf phrénique gauche semble particulièrement affecté en raison de la proximité du ventricule gauche qui est ciblé par le refroidissement. (78,79) Plusieurs études ont démontré une augmentation de l'incidence de lésions du nerf phrénique et de dysfonction diaphragmatique avec l'utilisation de glace péricardique comparativement à des techniques de protection myocardique alternatives. (87-90) L'incidence de dysfonction diaphragmatique après la chirurgie cardiaque varie grandement, entre 1,2 et 60 %, selon la méthode diagnostique et la définition utilisée, ainsi que selon la méthode de protection myocardique employée. (87,91-98) Une diminution d'EX<sub>di</sub> est observée chez pratiquement tous les patients après une chirurgie cardiaque, même chez les sujets non compliqués. (29) Les nerfs phréniques peuvent également être atteints par traumatisme chirurgical direct. (99) Or, une augmentation marquée de l'incidence de lésions du nerf phrénique a été décrite lorsque l'artère mammaire était prélevée. (94,95,97,100,101) Les nerfs phréniques croisent l'artère mammaire interne ipsilatérale, à l'apex thoracique. Un étirement du nerf pourrait ainsi se produire lors du prélèvement de l'artère mammaire interne. (100) Une ischémie du nerf pourrait également être en cause. En effet, lors du prélèvement de l'artère mammaire interne pour effectuer un pontage mammo-coronarien, sa branche péricardophrénique est souvent sacrifiée. Dans un modèle animal (porc), un prélèvement de l'artère mammaire interne gauche avec ligature de l'artère péricardophrénique était associé à une diminution de la perfusion du nerf phrénique ainsi que du potentiel d'action mesuré. (102)

La présentation clinique des lésions des nerfs phréniques en postopératoire de chirurgie cardiaque varie grandement, allant d'une élévation radiographique asymptomatique d'une coupole diaphragmatique à une dépendance prolongée à la ventilation mécanique associée à une augmentation de la mortalité. Les lésions phréniques unilatérales sont souvent bénignes. Elles ont toutefois été associées à une augmentation du risque de complications pulmonaires (95) et, en présence d'une maladie pulmonaire sous-jacente, à une augmentation de la mortalité postopératoire. (103) Les lésions bilatérales produisent souvent une insuffisance respiratoire significative qui peut être associée à des difficultés de sevrage de la ventilation mécanique. (104) L'incidence de dysfonction diaphragmatique sévère est élevée, entre 29 % et 100 %, chez les patients avec une ventilation mécanique prolongée après la chirurgie cardiaque. (29,78)

Le taux de récupération à long terme est d'environ 68 % à 6 mois, 75 % à 1 an et 95 % à 2 ans. (87,89,105,106) Toutefois, il est à noter que ces études reflètent probablement le bon pronostic des lésions thermo-induites, qui étaient très fréquentes dans les années 80-90. Ceci avait bien été démontré avec les modèles animaux. (85,86) Le pronostic de lésions chirurgicales directes du nerf phénique est probablement moins bon.

### **1.3.4 Impact clinique de la dysfonction diaphragmatique**

Bien que certaines atteintes, telles qu'une section de la moelle cervicale, puissent mener à une paralysie complète du diaphragme, plusieurs des autres étiologies précédemment mentionnées peuvent causer une faiblesse relative du diaphragme. C'est le cas, par exemple, de la dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation mécanique.

Les manifestations cliniques de la dysfonction diaphragmatique varieront donc en fonction de la sévérité de l'atteinte. (7) Une paralysie complète des muscles inspiratoires peut causer une insuffisance respiratoire entretenant une dépendance à la ventilation mécanique. À l'inverse, il se peut bien qu'un individu avec une paralysie diaphragmatique unilatérale ou une faiblesse légère bilatérale puisse être complètement asymptomatique en temps normal. Il n'est pas pour dire, cependant, que cette faiblesse soit sans conséquence. En effet, la faiblesse diaphragmatique diminue la réserve physiologique de l'individu.



Il existe en fait tout un spectre de fonction diaphragmatique, et ce même chez les individus sains. Les haltérophiles, par exemple, sont capables de générer pratiquement le double de  $P_{di,max}$  que les sujets sains non entraînés. (48) Ceux-ci disposent donc d'une plus grande réserve. Ainsi, plus le diaphragme d'un individu est fort, le mieux celui-ci sera outillé pour faire face à un travail respiratoire augmenté. (107) Or, comme nous le verrons dans la section suivante, plusieurs facteurs conduisent à une augmentation de la charge du diaphragme suite à une intervention chirurgicale cardiaque. Les individus normalement asymptomatiques, mais avec une fonction diaphragmatique inférieure à la moyenne pourraient ainsi avoir un parcours post-opératoire plus difficile.

## **Chapitre 2. Complications respiratoires de la chirurgie cardiaque**

### **2.1 La chirurgie cardiaque**

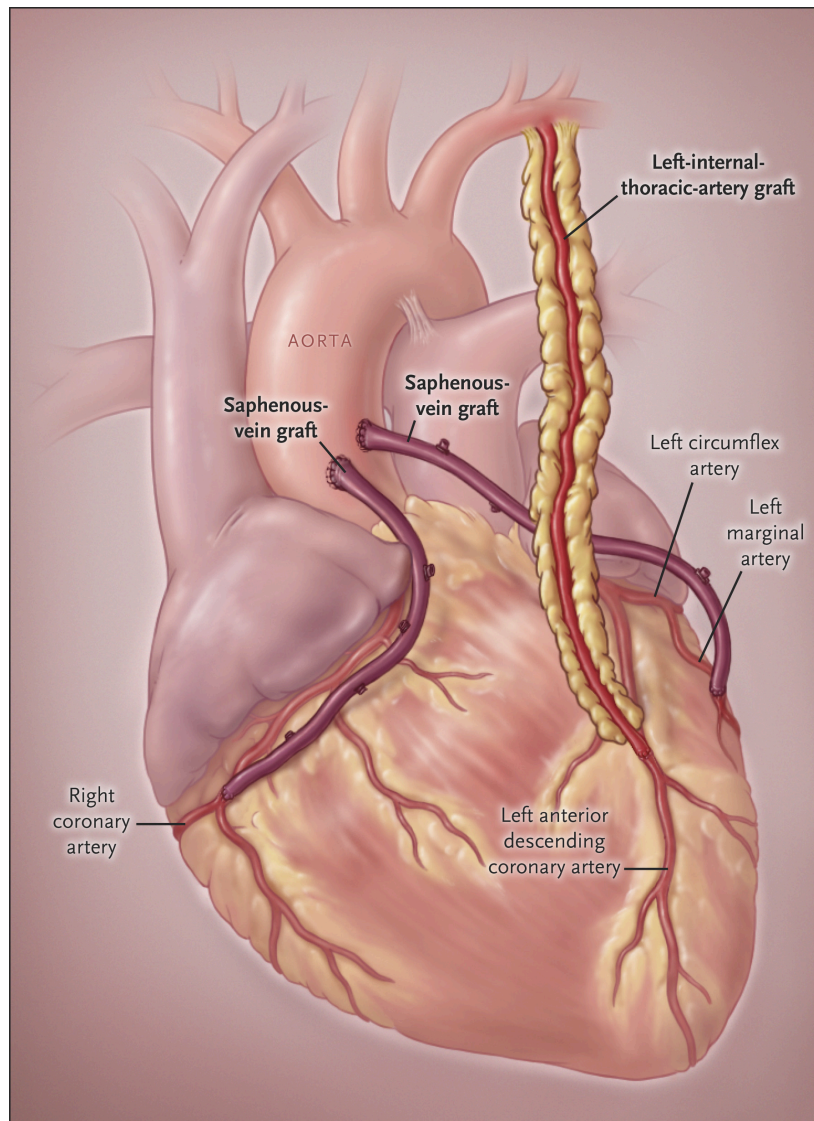
#### **2.1.1 Les interventions chirurgicales**

Il existe une très grande variété d'interventions chirurgicales cardiaques. Nous traiterons ici des trois interventions les plus fréquentes chez l'adulte, soit :

- La revascularisation coronarienne par pontage aortocoronarien
- Le remplacement ou la réparation d'une valve cardiaque
- Le remplacement ou la réparation de l'aorte thoracique

Le pontage aortocoronarien est utilisé pour traiter la maladie coronarienne athérosclérotique lorsque des lésions sténosantes au niveau des artères coronaires limitent la perfusion myocardique. L'intervention consiste à introduire un nouveau conduit entre l'aorte et une ou plusieurs des artères coronaires, en aval des sténoses. Deux techniques sont communément utilisées pour ce faire. La première consiste à prélever un segment de la veine saphène au niveau d'un des membres inférieurs et de l'anastomoser à l'aorte ascendante à l'une extrémité et à une artère coronaire à l'autre extrémité. La deuxième technique emploie plutôt une artère mammaire interne qui est anastomosée à l'artère coronaire ciblée en gardant son origine au niveau de l'artère sous-clavière ou en la réanastomosant directement à l'aorte comme pour un pontage veineux. (figure 8) La perméabilité à long terme des pontages mammo-coronariens est supérieure à celle des pontages veineux. (108-111) Toutefois, l'utilisation des deux artères mammaires internes est associée à une moins bonne guérison de la plaie chirurgicale. (112) Ainsi, lorsque plus d'un pontage est nécessaire, les deux techniques sont souvent combinées. La revascularisation coronarienne est le plus souvent réalisée avec le cœur arrêté, sous circulation extracorporelle (CEC), mais peut également être réalisée à cœur battant. Bien que

la chirurgie à cœur battant ait plusieurs avantages théoriques, ceux-ci ne se traduisent pas en bénéfices cliniques consistants dans la littérature (113-118) et elle est techniquement plus difficile. (119) L'approche chirurgicale est classiquement réalisée par sternotomie médiane, mais il est également possible d'utiliser une approche minimalement invasive par thoracotomie gauche. (120)



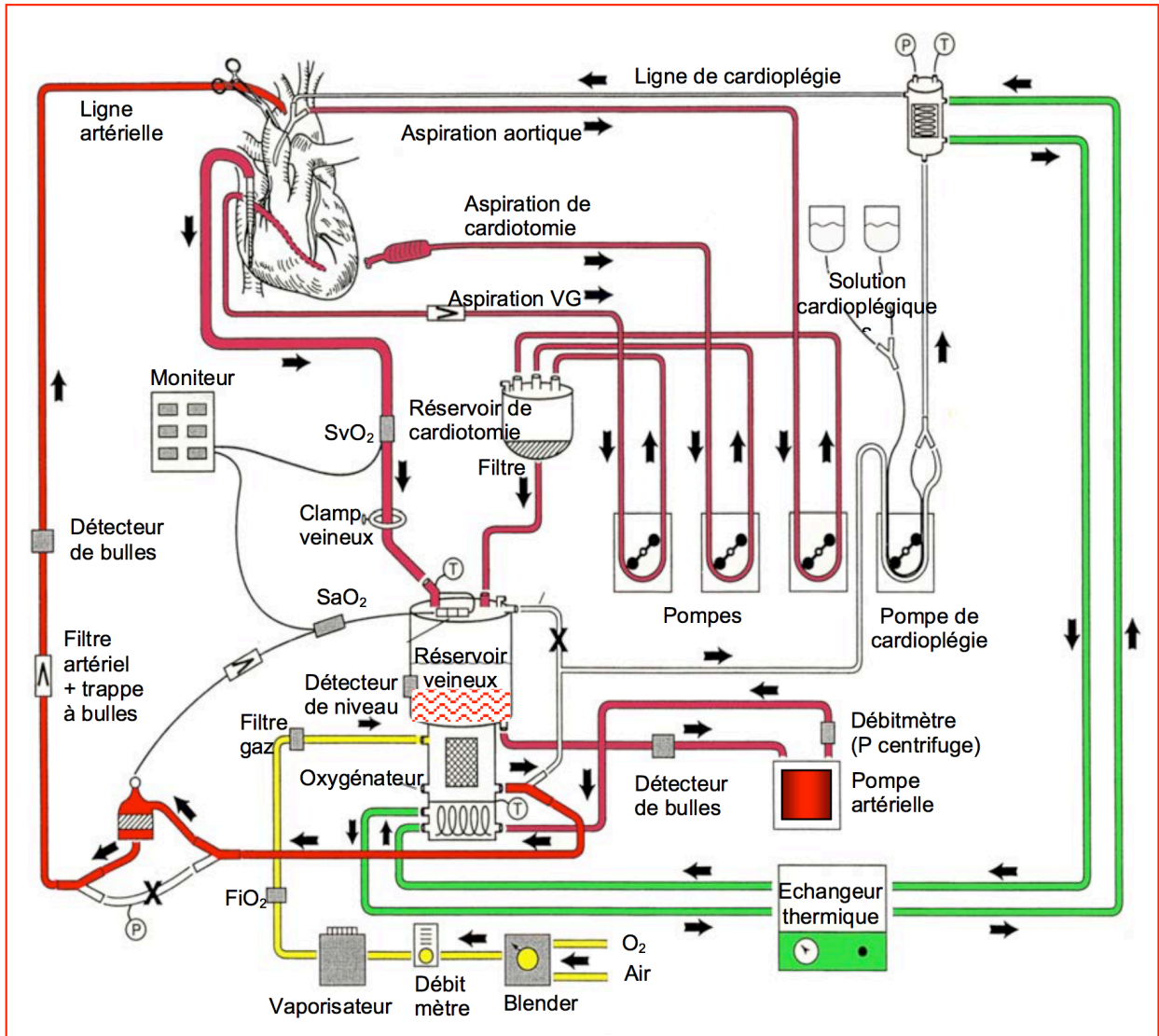
**Figure 8. Pontages aortocoronariens**

Reproduit avec la permission de Alexander JH, Smith PK. Coronary-Artery Bypass Grafting. N Engl J Med 2016 ; 374: 1954–1964. Copyright Massachusetts Medical Society.

Les chirurgies valvulaires sont effectuées lorsqu'il y a sténose, régurgitation ou infection de la valve (endocardite). Celles-ci doivent être effectuées sous CEC puisque le cœur est ouvert pour l'opération. L'approche classique est la sternotomie, mais la valve mitrale peut aussi être approchée par thoracotomie droite et la valve aortique par sternotomie partielle (mini-sternotomie). Finalement, les remplacements de l'aorte sont effectués lorsqu'il y a des anévrismes ou des dissections. Ces interventions sont réalisées sous CEC par sternotomie et peuvent nécessiter un arrêt circulatoire hypothermique lorsqu'elles impliquent l'aorte transverse.

### **2.1.2 La circulation extracorporelle**

Il est nécessaire d'arrêter le cœur pour réaliser plusieurs interventions chirurgicales cardiaques. Durant la période de l'arrêt cardiaque, une CEC est établie afin de maintenir la perfusion systémique, oxygéner le sang, éliminer le dioxyde de carbone, réguler la température et vider le cœur et le champ opératoire. Il existe plusieurs configurations possibles privilégiées dans différents contextes cliniques. Nous décrivons ici la configuration la plus communément utilisée, et ce de façon simplifiée. Le sang veineux est drainé par gravité à partir d'une canule avec ports d'aspiration multiétagés insérée dans l'oreillette droite et avancée jusque dans la veine cave inférieure. Le sang est récolté dans un réservoir veineux qui reçoit également ce qui est aspiré activement du champ opératoire. Le sang est aspiré du réservoir veineux par la pompe principale. Puis, il est poussé successivement à travers l'échangeur thermique, puis l'oxygénateur. Le sang oxygéné est alors renvoyé au patient via une canule artérielle insérée au niveau de l'aorte ascendante dirigée vers l'aorte transverse. Une fois la circulation extracorporelle établie, l'aorte ascendante est clampée entre la canule artérielle et l'ostium des coronaires. Une canule de cardioplégie à deux lumières est insérée entre le site de clampage et la valve aortique. Celle-ci permet alors de perfuser les coronaires avec une solution froide riche en potassium dont le but est d'arrêter le cœur en diastole et de diminuer sa consommation d'oxygène (cardioplégie). (figure 9) Durant la CEC, la ventilation des poumons est communément arrêtée et les gaz anesthésiants administrés via l'oxygénateur.



**Figure 9. La circulation extracorporelle**

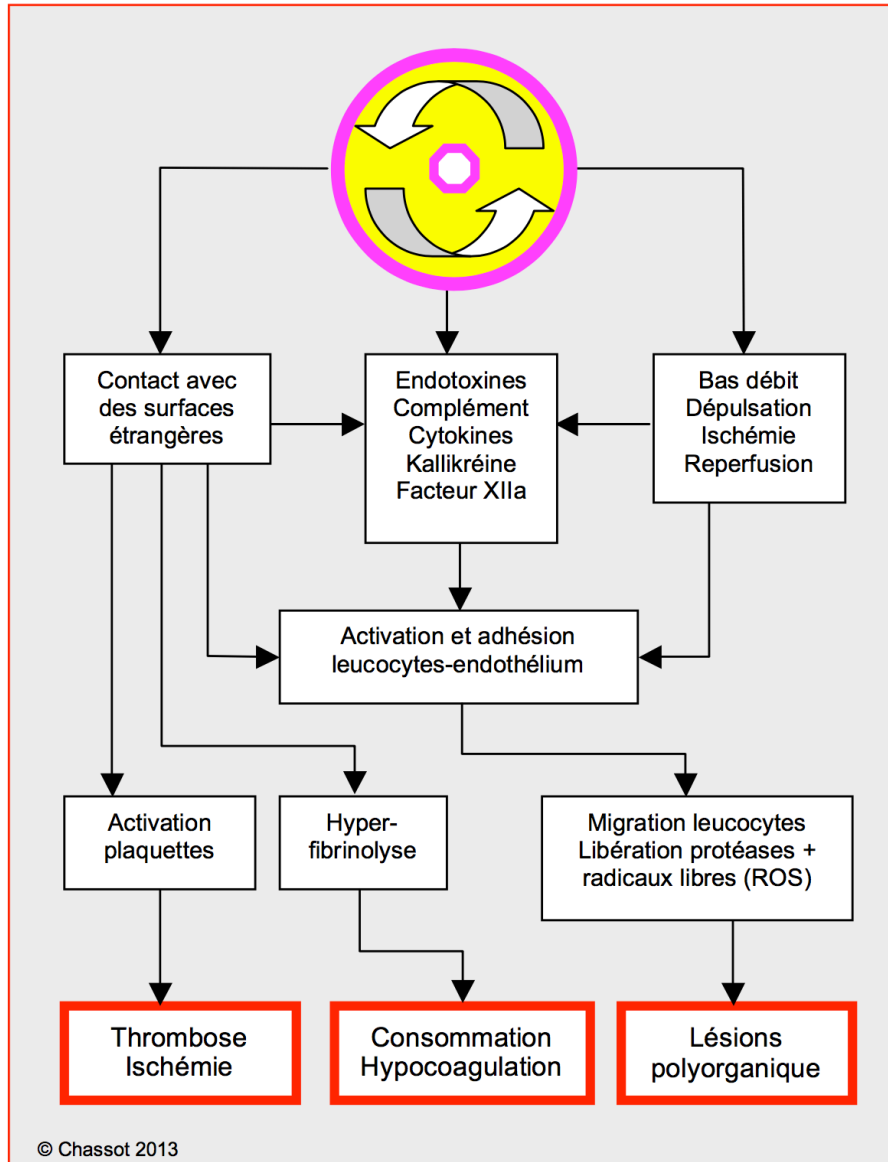
Reproduit avec permission de Marucci C et Chassot PG. Circulation extracorporelle dans : Chassot, PG. Précis d'anesthésie cardiaque. 4<sup>e</sup> édition, septembre 2013, Chapitre 7, Page 6, Figure 7.3 © Avril 2008 Marucci C et Chassot PG (121)

Le sang du patient entre en contact avec les tuyaux et l'oxygénateur. Les tuyaux sont en polychlorure de vinyle et en silicone. Les oxygénateurs modernes sont composés de tubes microporeux en polypropylène. Le sang circule autour de ces microtubes dans lesquels passe

le gaz frais à contre-courant. La CEC soumet donc le sang au contact de surfaces synthétiques, à l'hémodilution, au refroidissement, ainsi qu'à d'importantes forces de cisaillement. Ceci engendre une série de conséquences physiologiques importantes (figure 10) incluant :

- hémolyse (122)
- altération de l'hémostase : (123)
  - activation plaquettaire
  - activation de la cascade de coagulation
  - hyperfibrinolyse
- réaction inflammatoire systémique : (124)
  - activation du complément par la voie de contact
  - activation des neutrophiles
  - relâche de cytokines proinflammatoires
  - relâche d'endotoxine secondaire à une hypoperfusion splanchnique.

Le degré de ces atteintes est en partie relié à la durée, la température, la biocompatibilité et aux forces de cisaillement de la CEC. (124)



**Figure 10. Effets physiologiques de la circulation extracorporelle**

Reproduit avec permission de Marucci C et Chassot PG. Circulation extracorporelle dans : Chassot, PG. Précis d'anesthésie cardiaque. 4<sup>e</sup> édition, septembre 2013, Chapitre 7, Page 48, Figure 7.22 © Avril 2008 Marucci C et Chassot PG (121)

## **2.2 Physiopathologie pulmonaire en chirurgie cardiaque**

### **2.2.1 Effets de l'anesthésie**

Le simple fait de coucher le patient sur la table d'opération réduit sa CRF d'environ 1,0 L. L'induction de l'anesthésie réduit la CRF d'un autre 0,5 L. (125,126) Effectivement, la perte du tonus des muscles respiratoires induite par l'anesthésie semble causer un mouvement céphalique du diaphragme ainsi qu'une diminution du diamètre antéropostérieur du thorax. (127-129) Chez 90 % des patients anesthésiés, il y a également développement d'atélectasie. (130,131) En chirurgie cardiaque, l'atélectasie est particulièrement significative et atteint environ 20 % du volume pulmonaire total lorsque mesurée par tomodensitométrie axiale le premier jour après l'opération. (132) Le volume d'atélectasie corrèle avec la fraction de shunt observée. (130,133) De plus, le shunt semble localisé au sein du poumon atélectasié lorsqu'étudié par tomographie par émission monophotonique (*SPECT-CT*). (134) Outre la perte du tonus des muscles respiratoires, d'autres facteurs peuvent altérer la fonction pulmonaire. Une fraction inspirée d'oxygène élevée durant la chirurgie peut mener à de l'atélectasie de résorption (135) et à des dommages pulmonaires hyperoxiques. L'utilisation de gaz inhalés peut réduire la vasoconstriction hypoxique, (136) mais ceci a relativement peu d'importance durant la circulation extracorporelle, car les poumons ne sont ni perfusés, ni ventilés. Un phénomène de fermeture des voies respiratoires peut survenir, ce qui diminue la ventilation des régions non-atélectasiées du poumon. (137) Finalement, l'utilisation périopératoire de narcotiques cause une réduction de la commande respiratoire qui peut entraîner une hypoventilation, surtout lorsque le patient n'est plus ventilé mécaniquement.

### **2.2.2 Effets de la chirurgie**

Les patients développent un syndrome restrictif après la chirurgie cardiaque avec une diminution de plus de 50 % de la CV par rapport aux valeurs préopératoires. (138) Ceci peut persister plusieurs mois. (139) Cette diminution est probablement multifactorielle. Il semble y avoir une anomalie de la mécanique de la cage thoracique secondaire à la sternotomie



médiane. (140) Plusieurs facteurs peuvent causer de l'atélectasie et donc une diminution de la CV : la compression manuelle des poumons pour exposer la surface postérieure du cœur, pour accéder à la veine cave inférieure, ou durant la dissection de l'artère mammaire interne, la pleurotomie, la ventilation à un poumon durant les chirurgies minimalement invasives par thoracotomie, ainsi que l'arrêt complet de la ventilation mécanique durant la CEC. Le tableau restrictif observé peut également être accentué par le développement d'épanchements pleuraux ou de lésion du nerf phrénique causée par la chirurgie.

L'élastance (1/compliance) du système respiratoire augmente suite à la chirurgie cardiaque, ce qui augmente le travail respiratoire. (141-145) C'est à la fois l'élastance de la paroi thoracique et celle des poumons qui augmentent. (144) L'augmentation de l'élastance est plus importante lorsque les plèvres sont ouvertes, notamment par le développement d'épanchements pleuraux. (143,146) Un bilan liquidien positif durant l'opération est également associé à une plus grande augmentation de l'élastance. (143) Ceci pourrait être dû à de l'œdème pulmonaire (cardiogénique ou non cardiogénique) ou de l'anasarque avec des épanchements pleuraux, de l'œdème de la paroi thoracique et de l'ascite. La durée de la CEC semble aussi reliée à l'augmentation de l'élastance. (145) En effet, une interruption plus longue de la ventilation mécanique pourrait entraîner davantage d'atélectasie. Autrement, une prolongation de la CEC pourrait causer une réponse inflammatoire accrue, augmentant ainsi la fuite capillaire. Le pic d'élastance semblait être atteint 48 à 72 heures après l'opération. (145)

### **2.2.3 Effets de la circulation extracorporelle**

La CEC est associée à une augmentation de la perméabilité capillaire pulmonaire. (147-151) Ceci peut affecter la fonction pulmonaire par la formation d'œdème pulmonaire, l'accumulation de protéine au niveau des alvéoles, ainsi qu'une facilitation de la séquestration de neutrophiles. La CEC est également associée à une augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire, (152) ainsi qu'à une altération du surfactant qui pourrait être due à une ischémie de l'épithélium alvéolaire. (153-155)

Les neutrophiles sont activés par les forces de cisaillement mécaniques et le contact avec les surfaces artificielles imposées par la CEC. (156,157) La relâche de médiateurs proinflammatoires amplifie l'activation des neutrophiles. (158,159) Ceux-ci relâchent alors dans la circulation systémique et dans le parenchyme pulmonaire des enzymes protéolytiques, incluant des *matrix metalloproteinases* (160) et de l'élastase (161), ainsi que des radicaux libres. (156) Ceci provoque une destruction de l'ultrastructure pulmonaire et entraîne ainsi une augmentation de la perméabilité capillaire pulmonaire ainsi qu'une altération des échanges gazeux et de la mécanique pulmonaire. (161-163)

La CEC produit également des dommages pulmonaires par ischémie-reperfusion. (164) En effet, lorsque le cœur est arrêté, le débit de sang à travers l'artère pulmonaire est complètement interrompu. Les poumons ne sont alors perfusés que par la circulation bronchique. Les artères bronchiques ne fournissent habituellement qu'un à trois pourcent du débit sanguin total des poumons sous des conditions physiologiques normales. De plus, la ventilation est interrompue durant la CEC, ce qui diminue davantage l'apport en oxygène au parenchyme pulmonaire par diffusion alvéolaire. Il est donc possible que se développe alors une ischémie du poumon. En effet, une réduction de la relâche de cytokines pro-inflammatoires et une amélioration de la fonction pulmonaire ont été démontrées avec une perfusion de l'artère pulmonaire durant la circulation extracorporelle autant en modèle expérimental (165,166) que clinique. (167)

## **2.3 Épidémiologie des complications respiratoires**

### **2.3.1 Épanchement pleural**

De petits épanchements pleuraux à prédominance gauche se développent souvent chez les patients qui subissent une chirurgie cardiaque dans les premiers jours postopératoires. Dans une étude dans laquelle des échographies pleurales systématiques étaient effectuées après l'opération, la prévalence d'épanchements pleuraux était de 89 % à 7 jours, 77 % à 14 jours et 57 % à 30 jours. (168) Les patients qui subissent une chirurgie de revascularisation coronarienne développent plus d'épanchements pleuraux que ceux qui subissent une chirurgie valvulaire.

(169) Les revascularisations coronariennes qui impliquent le prélèvement d'une artère mammaire interne sont associées à une plus grande incidence d'épanchements pleuraux que celles se limitant à des pontages veineux (168 169) et ce particulièrement s'il y a eu pleurotomie.

(170) Les pontages à cœur battant sont associés à une réduction du risque d'épanchement pleural par rapport à ceux effectués sous CEC. Par ailleurs, la protection myocardique par glace péricardique a également été associée à une augmentation de l'incidence d'épanchement. (89,171)

La pathogenèse de l'épanchement pleural postopératoire de chirurgie cardiaque est incertaine. Il est probable que les petits épanchements gauches précoces soient simplement reliés au traumatisme chirurgical. (168) Les épanchements plus importants occupant plus de 25 % de l'hémithorax peuvent être divisés en précoces ( $\leq 30$  jours) et tardifs ( $> 30$  jours). (172,173) Les deux sont habituellement des exsudats. Les précoces sont plutôt sanguins avec un hémocrite d'environ 5 % et une prédominance éosinophilique. Ils sont probablement causés par le traumatisme chirurgical. Les épanchements tardifs sont séreux, avec une prédominance lymphocytaire. (172,173) Les biopsies pleurales des patients atteints démontrent initialement une pleurite lymphocytaire intense dans les premiers mois qui évolue progressivement vers de la fibrose à long terme. (174)

Outre ces deux entités, le diagnostic différentiel de ces épanchements pleuraux suite à une chirurgie cardiaque inclut le *postcardiac injury syndrome* (PCIS), l'insuffisance cardiaque, l'épanchement parapneumonique, l'empyème, l'embolie pulmonaire, l'hémithorax et le chylothorax. La présence de douleur thoracique et de fièvre dans le contexte postopératoire pourrait faire suspecter un PCIS. (175)

Ces épanchements sont souvent associés à de la dyspnée, surtout lorsqu'ils occupent plus de 25 % de l'hémithorax. (176) Ils peuvent contribuer à la diminution de la compliance du système respiratoire et à une altération des échanges gazeux s'ils causent de l'atélectasie passive.

### 2.3.2 Atélectasie

Les études ayant utilisé la tomодensitométrie axiale pulmonaire ont démontré que l'atélectasie survient chez 90 % de tous les patients (130) sous anesthésie générale et implique en moyenne 20 % du volume pulmonaire après la chirurgie cardiaque. (132) L'incidence avec la radiographie pulmonaire peut aller jusqu'à plus de 70 % et varie selon l'intervention chirurgicale. (177) Plusieurs facteurs intraopératoires peuvent être liés au développement d'atélectasie. Ceux-ci incluent : (178-180)

- l'anesthésie générale
- la compression manuelle des poumons pour exposer la surface postérieure du cœur, pour accéder à la veine cave inférieure, ou durant la dissection de l'artère mammaire interne
- la pleurotomie lors de cette dissection
- la ventilation à un poumon durant les chirurgies minimalement invasives par thoracotomie
- l'arrêt de la ventilation mécanique durant la circulation extracorporelle.

En effet, en modèle animal, il a été démontré que l'atélectasie était augmentée chez les sujets soumis à une CEC par rapport à ceux ayant eu une sternotomie sans CEC. (178) En postopératoire, la réexpansion du poumon atélectasié est compliquée par la douleur, qui réduit la capacité de prendre une inspiration profonde et l'efficacité de la toux. De plus, la présence d'épanchements pleuraux, de distension gastrique, ainsi que l'œdème interstitiel augmentent la charge des muscles inspiratoires peuvent également contribuer. (2) De toute évidence, une lésion du nerf phrénique peut également mener à la formation d'atélectasie ipsilatérale. La sévérité de l'atélectasie a été associée au nombre de pontages, à la durée de l'opération et de la CEC, à la pleurotomie, à la mise en place de drain au niveau de l'oreillette droite, à l'absence de protection thermique du nerf phrénique durant l'opération, ainsi qu'au degré d'hypothermie. (181) Bien que l'atélectasie soit le plus souvent bénigne, il y a des patients chez qui la rétention de sécrétions et la difficulté de réexpansion pulmonaire deviennent l'élément déclencheur d'une complication pulmonaire plus grave telle qu'une pneumonie. (182)

En outre, les besoins en oxygène semblent davantage corrélés avec le degré d'atélectasie qu'avec la quantité d'eau extravasculaire. (183) L'utilisation de pression positive continue (*continuous positive airway pressure*, CPAP) et de VNI en postopératoire semblait associée à une diminution de la fraction de shunt et une amélioration de la CV, ce qui pourrait représenter un recrutement de régions pulmonaires atélectasiées. (138)

### **2.3.3 Pneumonie**

L'incidence de pneumonie suivant une chirurgie cardiaque est relativement faible dans les cohortes récentes, soit d'environ 1,2 à 5,7 %. (184-189) Il s'agit de l'infection postopératoire la plus morbide et la plus létale après la chirurgie cardiaque. (190) Elle est associée à une augmentation de la durée de séjour hospitalier et de la mortalité hospitalière, qui se situe entre 6 et 46 %. (184-186,189,191)

La toux inefficace et la difficulté à prendre des respirations profondes en postopératoire pourraient prédisposer à la pneumonie. Ainsi, la douleur au site chirurgical et aux sites d'insertion des drains, couplée à la diminution de la compliance du système respiratoire et au développement de faiblesse des muscles inspiratoires, rendent l'expansion thoracique plus difficile et la toux moins efficace. Le développement de delirium ou de déficit neurologique en postopératoire pourrait également contribuer à la pathogenèse de la pneumonie en prédisposant aux microaspirations silencieuses. (192) Les facteurs de risque de pneumonie communément rapportés dans la littérature sont listés dans le tableau V.

**Tableau V. Facteurs de risque de pneumonie après une chirurgie cardiaque**

<b>Facteur de risque</b>	<b>Références</b>
Âge	(184,185,187,189)
Tabagisme actif	(188)
Antécédent de pneumonie	(188)
MPOC	(185,187-189)
Oxygénothérapie à domicile	(188)
Corticostéroïdes	(189)
Diabète	(188)
Maladie vasculaire périphérique	(184,187,188)
Maladie cérébrovasculaire	(188)
Hépatopathie chronique	(188)
FEVG < 60 %	(185)
Chirurgie urgente	(184,188)
Ballon intra-aortique	(187,188)
Durée de l'opération / de la CEC	(185,187,189)
Ventilation mécanique > 24 h	(184,189)
Transfusion de culots globulaires	(185,187,189-191)
Tube naso-gastrique	(189,190)

CEC : Circulation extracorporelle;  
FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche ;  
MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique.

L'âge, la maladie pulmonaire obstructive chronique et la transfusion de culots globulaires sont les facteurs de risque rapportés de façon plus consistante dans la littérature. (185,187-191) En plus de témoigner d'un stress opératoire plus grand, l'administration de culots globulaires pourrait exercer un effet immunomodulateur qui expliquerait le lien avec le développement de pneumonie en postopératoire. (193-195)

Ailawadi et collègues ont rapporté un temps médian entre la chirurgie et le diagnostic de pneumonie de 8 jours. Toutefois, 33 % des pneumonies surviennent après le congé de l'hôpital

initial. (189) La présentation clinique de la pneumonie postopératoire peut aller de plutôt frustrée, avec un peu de fièvre et d'expectorations épaisses, à l'insuffisance respiratoire décompensée prolongeant la ventilation mécanique ou nécessitant une réintubation. Par ailleurs, il est à noter que le diagnostic radiologique est compliqué par la présence d'atélectasie concomitante. Il est donc nécessaire de garder un indice de suspicion élevé pour ne pas retarder le diagnostic. Les germes les plus fréquemment isolés dans les spécimens respiratoires en ordre décroissant sont les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*. (184-186,189,191)

### **2.3.4 Pneumothorax**

L'incidence globale de pneumothorax après une chirurgie cardiaque est d'environ 1,4 %, (196) mais peut aller jusqu'à 5,3 % lorsque l'artère mammaire interne est prélevée. (197) Plusieurs mécanismes peuvent entraîner la formation de pneumothorax après la chirurgie cardiaque. Il peut y avoir un traumatisme direct du poumon lors de la chirurgie ou de l'insertion d'une voie centrale. Un pneumothorax spontané peut survenir chez des patients avec une condition pulmonaire préexistante favorisant la formation de bulle, telle que l'emphysème. Le pneumothorax peut également résulter d'un barotrauma causé par la ventilation mécanique. Les patients avec une condition chronique sous-jacente menant à de l'hyperinflation dynamique comme l'asthme et la MPOC sont particulièrement à risque de barotrauma. Les pressions de ventilation élevées utilisées dans le contexte de conditions aiguës telles que le SDRA peuvent également être à l'origine de ces pneumothorax. Ceux-ci sont particulièrement à risque de devenir sous tension si un drain thoracique n'est pas inséré.

Un pneumothorax d'un volume significatif peut entraîner de l'atélectasie et ainsi provoquer de l'hypoxémie. De plus, il cause une augmentation de la pression intrapleurale, ce qui augmente le travail respiratoire et peut causer une diminution du retour veineux avec compromis hémodynamique. Les pneumothorax peuvent également être accompagnés de pneumomédiastin, pneumopéricadre ou d'emphysème sous-cutané. Ceux-ci sont cependant habituellement sans conséquence clinique significative. (2)

La plupart des pneumothorax se résolvent après l'insertion d'un drain thoracique. D'ailleurs, des drains médiastinaux et pleuraux sont habituellement laissés en place après la chirurgie afin d'empêcher l'accumulation d'air et de sang après la fermeture du thorax. Toutefois, ces drains peuvent s'occlure à cause de caillots ou de coutures. Par ailleurs, il peut y avoir des loculations pleurales empêchant un drainage efficace. Finalement, le pneumothorax peut se développer après le retrait des drains ou dans une plèvre intacte où il n'y a pas de drain. L'insertion d'un nouveau drain permet habituellement de régler le problème, mais certains cas de fistules bronchopleurales réfractaires nécessitant une intervention chirurgicale, ont été décrits après la chirurgie cardiaque. (198)

### **2.3.5 Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)**

La chirurgie cardiaque est un facteur de risque de SDRA. (199) L'effet de la CEC sur les poumons a été discuté précédemment. En résumé, celle-ci déclenche une réaction inflammatoire (124) avec une activation des neutrophiles et la relâche d'enzymes protéolytiques et de radicaux libres au niveau des poumons qui sont rendus particulièrement susceptibles par l'insulte d'ischémie-reperfusion. (164) L'examen comparatif de biopsies pulmonaires réalisées avant la CEC et 20 min après son initiation révèle l'apparition de lésions importantes du parenchyme pulmonaire. (200) Le développement d'infiltrats diffus et d'hypoxémie sévère répondant à la définition du SDRA ne survient toutefois que dans une minorité des cas. Une prédisposition de l'individu ou des insultes supplémentaires sont probablement nécessaires au développement d'altérations plus marquées des échanges gazeux.

L'incidence du SDRA chez les patients qui subissent une chirurgie cardiaque varie entre 0,4 % et 20 %. (199,201-205) La grande variabilité de l'incidence dans la littérature est due aux différences de méthodologie des études, de populations sélectionnées et de définitions de SDRA utilisées. Les facteurs de risques les plus communément cités incluent : un antécédent de chirurgie cardiaque, la présence de choc, la complexité de la chirurgie, la chirurgie urgente, une faible fraction d'éjection, ainsi que la quantité de culots globulaires transfusés. (205-207) Le mécanisme de l'association robuste entre l'administration de culots globulaires et le



développement de complications pulmonaires demeure obscur. Les patients subissant une chirurgie cardiaque semblent particulièrement à risque de « transfusion related acute lung injury » (TRALI). (208) L'hypothèse pour expliquer cette association est que l'administration de culots globulaires amplifie l'activation des neutrophiles induite par la CEC. L'hypothermie et l'administration de protamine pourraient également contribuer à la pathogenèse du SDRA. (155)

Le développement d'un SDRA entraîne une hypoxémie et une augmentation du travail respiratoire, qui peuvent être très mal tolérées chez des patients avec une réserve cardiovasculaire et respiratoire déjà limitée. Le SDRA prolonge donc habituellement la ventilation mécanique et est associé à une augmentation marquée de la mortalité. Celle-ci varie de 15 % à 80 % selon les études. (205,207)

### **2.3.5 Ventilation mécanique prolongée**

Jusqu'à la fin des années 1990, la pratique était de garder les patients intubés pour environ 24 heures après une chirurgie cardiaque afin de réduire la demande métabolique et de s'assurer d'une stabilité parfaite avant l'extubation. La pratique actuelle est de tenter une extubation dans les 6 heures suivant l'opération. L'objectif est de réduire la morbidité associée à la ventilation mécanique, comme la pneumonie acquise sous ventilateur, et de réduire la durée et donc les coûts de l'hospitalisation. L'extubation rapide permet aux patients de se mobiliser précocement, de tousser leurs sécrétions et de recruter la région postérobasale de leurs poumons qui est souvent atelectasiée, comme discuté précédemment. En effet, la ventilation mécanique contrôlée entraîne une ventilation préférentielle des régions antéroapicales. L'objectif de promouvoir précocement l'activité du diaphragme est d'éviter une atrophie induite par ventilation mécanique et de rouvrir les régions postérobasales des poumons le plus le rapidement possible afin d'éviter la survenue de complications respiratoires. Une extubation précoce est effectivement associée à une réduction de l'atelectasie et du risque de pneumonie. (209,210) De plus, celle-ci est sécuritaire, car elle n'augmente pas le taux de complication, de réintubation, ou de mortalité. (211)

La *Society of Thoracic Surgeons* (STS) définit la ventilation mécanique prolongée dans le cadre de la chirurgie cardiaque par une durée de ventilation mécanique de plus de 24 heures. Dans leur registre, ceci survient chez 10 % des patients. (212) Par ailleurs, la définition, tout comme l'incidence de la ventilation mécanique prolongée, varie considérablement dans la littérature. Le tableau VI résume l'incidence rapportée dans la littérature récente.

**Tableau VI. Incidence de ventilation mécanique en fonction de la définition**

Définition	Incidence	Référence
>24 h	4,9 %	(213)
	10 %	(212)
	8,6 %	(214)
>48h	5,9 %	(215)
	9,0 %	(216)
	6,1 %	(217)
	6,2 %	(218)
	7,3 %	(218)
>72h	5,6 %	(219)
	5,5 %	(220)
	6,2 %	(221)
	2,0 %	(222)
>96h	2,6 %	(223)

L'incidence varie également en fonction de la population étudiée. Par exemple, dans une population de patients subissant une chirurgie complexe valvulaire combinée à une revascularisation coronarienne, l'incidence de ventilation mécanique pour >48h était de 33 %. (224) De plus, plusieurs facteurs organisationnels peuvent affecter la durée de la ventilation mécanique en postopératoire de chirurgie cardiaque. Ainsi, Hefner et collègues décrivent comment ils ont pu faire passer le taux de ventilation mécanique >24 h de 26,4 % à 8,6 % en

adoptant un protocole d'extubation standardisé et en facilitant la communication au sein de l'équipe traitante. (214)

La période de sevrage de la ventilation mécanique après la chirurgie cardiaque est caractérisée par l'émergence de la sédation, accompagnée d'anxiété et de douleur ainsi que par une augmentation du travail respiratoire. Ceci provoque une augmentation de la demande métabolique et un stress cardiovasculaire (225) proportionnels à la lourdeur de l'intervention chirurgicale. (226) Les difficultés d'extubation peuvent être dues à l'incapacité à fournir le travail respiratoire additionnel, comme c'est le cas avec la faiblesse des muscles inspiratoires. Elles peuvent également être causées par une difficulté du cœur à tolérer la relâche de catécholamines (227) ou les changements physiologiques qui en découlent. En effet, la perte de la ventilation à pression positive augmente la post-charge et la précharge du ventricule gauche et augmente la demande de débit cardiaque. Ceci peut amplement suffire pour faire défaillir un ventricule gauche avec une fonction systolique ou diastolique réduite. De plus, la bouffée catécholinergique peut souvent précipiter une fibrillation auriculaire avec réponse ventriculaire rapide (228) qui sera très mal tolérée dans le contexte, surtout s'il y a dysfonction diastolique.

Plusieurs autres facteurs peuvent mener à une ventilation mécanique prolongée. Bien entendu, les complications respiratoires telles que l'exacerbation de MPOC, la pneumonie, le SDRA et la dysfonction diaphragmatique sévère peuvent prolonger la dépendance au ventilateur en augmentant le travail respiratoire et en altérant les échanges gazeux. De plus, plusieurs événements non pulmonaires peuvent prévenir l'extubation précoce et ceux-ci sont associés à un moins bon pronostic. (229) La nécessité de réexploration pour saignement persistant est souvent associée à un retard dans le processus de sevrage de la ventilation mécanique. (2) Un déficit neurologique nouveau ou un délirium, (230) l'insuffisance rénale, (231) le sepsis (232,233) ou la dysfonction hépatique (234) peuvent également entraîner une ventilation mécanique prolongée. Plusieurs facteurs de risque pré- et intraopératoires ont été décrits dans la littérature. Ceux-ci sont listés dans le tableau VII.

**Tableau VII. Facteurs de risque de ventilation mécanique prolongée**

<b>Facteur de risque</b>	<b>Référence</b>
<b>Préopératoires</b>	
Âge	(213,219,222-224,235)
Maladie pulmonaire obstructive chronique	(213,218,224)
Tabagisme actif	(218)
Indice de masse corporelle	(218,222)
Diabète	(218)
Insuffisance rénale	(213,218,220,223,235,236)
Dialyse	(222)
Hypertension	(218,222)
Maladie cérébrovasculaire	(218,235)
Maladie vasculaire périphérique	(213,218,222)
Classe NYHA élevée	(218,222,223,236)
FEVG diminuée	(218,219,222,223)
Insuffisance cardiaque	(218,219)
Ballon intraaortique préopératoire	(218,219,222,223)
Choc	(218)
Antécédent de chx cardiaque	(218)
Chirurgie urgente	(213,220,223,224,235)
Chirurgie valvulaire	(213,218)
Chirurgie de l'aorte ascendante	(213,218,220,223)
Nombre de vaisseaux atteints par MCAS	(218,222)
<b>Intraopératoire</b>	
Durée de la CEC	(213,218,219,222,223,236)
Arrêt circulatoire	(218,220)
Transfusion de culots globulaires	(213,224)
Ballon intraaortique peropératoire	(218)

CEC :Circulation extracorporelle ; MCAS : Maladie coronarienne athérosclérotique;  
 NYHA : New York Heart Association

La mortalité associée à la ventilation mécanique prolongée varie en fonction de la définition utilisée et de la population sous-jacente, mais est invariablement plus élevée que chez les patients extubés promptement. (tableau VIII)

**Tableau VIII. Mortalité**

<b>Définition de ventilation mécanique prolongée</b>	<b>Type de mortalité</b>	<b>Mortalité</b>	<b>Référence</b>
>24 h	Hospitalière	27 %	(213)
	1 an	34 %	(213)
>48 h	Hospitalière	45,7 %	(236)
	30 jours	33 %	(221)
	Hospitalière	42 %	(221)
	2 ans	37,9 %	(215)
>72 h	30 jours	34 %	(220)
	1 an	51 %	(220)
	5 ans	67 %	(220)
	Hospitalière	28 %	(222)
	5 ans	49 %	(222)
>96 h	Hospitalière	22 %	(223)

## **2.4 Prévention des complications pulmonaires de la chirurgie cardiaque**

La prévention des complications pulmonaires postopératoires pourrait être plus efficace que des mesures thérapeutiques pour réduire la morbidité et la mortalité suite à une intervention chirurgicale. Ces interventions peuvent être initiées avant, pendant ou immédiatement après l'intervention chirurgicale.

## 2.4.1 Interventions préopératoires

La réadaptation respiratoire préopératoire inclut plusieurs techniques :

- Exercices de respiration profonde
- Physiothérapie thoracique
- Spirométrie incitative
- Entraînement des muscles inspiratoires

Les données cliniques les plus robustes concernent l'entraînement des muscles inspiratoires. (237) En effet, la faiblesse des muscles inspiratoires pourrait prédisposer aux complications pulmonaires. (238) Ceci est probablement dû au développement de fatigue musculaire dans le contexte d'un travail respiratoire augmenté en postopératoire. De plus, un effort inspiratoire insuffisant empêche de générer une toux efficace et d'expectorer adéquatement. (239) Ensemble, ces éléments pourraient prédisposer au développement d'atélectasie et de pneumonies. L'entraînement des muscles inspiratoires peut être réalisé à domicile à l'aide d'un petit appareil portatif peu coûteux (POWERbreathe, POWERbreathe International Ltd., Southam, Royaume Uni) suite à une brève démonstration. L'appareil est muni d'un embout buccal et d'une valve que l'on peut régler à la pression désirée. Le patient doit prendre des inspirations à travers l'appareil, ce qui le forcera à surmonter la résistance inspiratoire imposée par la valve. Des séances de 15 minutes d'exercice réalisées deux fois par jour pendant deux semaines avant la chirurgie étaient associées à une augmentation statistiquement significative de la  $PI_{max}$  en préopératoire. Le bénéfice au niveau de la  $PI_{max}$  était maintenu en postopératoire et ceci se traduisait par un maintien de la capacité vitale en postopératoire. (239) Hulzebos et collègues ont réalisé un essai clinique randomisé contrôlé chez des patients en attente de chirurgie de revascularisation coronarienne à haut risque de complications pulmonaires postopératoires. (4) Les 279 patients recrutés étaient divisés aléatoirement en un groupe contrôle ou un groupe recevant un programme de réadaptation respiratoire personnalisée impliquant un entraînement des muscles respiratoires avec une séance quotidienne de 20 minutes durant au moins 2 semaines. La  $PI_{max}$  des patients passait en moyenne de 81 cm H<sub>2</sub>O à 96 cm H<sub>2</sub>O avec l'entraînement. De façon importante, l'entraînement des muscles respiratoires était associé à

une diminution du risque de complications pulmonaires postopératoires, de pneumonies et de la durée de séjour hospitalier. (4) Une méta-analyse a confirmé cette association autant en chirurgie cardiaque qu'en chirurgie abdominale majeure. (237)

## **2.4.2 Interventions intraopératoires**

La chirurgie à cœur battant a suscité beaucoup d'intérêt pour la prévention des complications pulmonaires puisqu'elle permet d'éviter complètement la CEC avec les effets qu'on lui connaît. Toutefois, la chirurgie à cœur battant est associée à peu de bénéfices au niveau des échanges gazeux. (240,241) Il semble y avoir une fraction de shunt moins élevée qu'avec la CEC. (240-242) Toutefois, la chirurgie à cœur battant résulte en un bilan liquidien plus positif et une élastance pulmonaire plus augmentée par rapport à la CEC. (243)

Plusieurs études expérimentales et cliniques soutiennent le maintien de la perfusion pulmonaire durant la CEC par la méthode de Drew-Anderson. (167,244-247) Celle-ci consiste à utiliser un double-circuit sans oxygénateur durant la période d'arrêt cardiaque. Ainsi, le sang prélevé au niveau l'oreillette droite est renvoyé dans l'artère pulmonaire. Puis, le sang oxygéné par les poumons natifs est récupéré dans l'oreillette gauche et renvoyé dans l'aorte. La ventilation et la perfusion pulmonaire sont maintenues durant le processus et le sang n'a pas à entrer en contact avec un oxygénateur. L'utilisation de cette technique n'est pas répandue. Elle est plus complexe et comporte un risque d'embolisation gazeuse.

Des résultats équivoques ont été obtenus dans les études ayant évalué le maintien d'une pression positive continue (248-251) ou d'une ventilation (251-253) durant la CEC pour prévenir la formation d'atélectasie. Il en est de même pour les manœuvres de recrutement. (179,254-257) L'utilisation de volumes courants entre 6 et 10 ml/kg améliore la fraction de shunt et la mécanique respiratoire postopératoire, réduit la survenue de ventilation mécanique prolongée, d'instabilité hémodynamique, d'insuffisance rénale et la durée de séjour aux soins intensifs et à l'hôpital. (258,259)

Limiter l'administration de culots globulaires en gardant un seuil transfusionnel plus bas est sécuritaire (260,261) et pourrait probablement éviter leurs effets pulmonaires indésirables. L'amorce de la CEC avec des solutés colloïdes pourrait potentiellement limiter la formation d'œdème pulmonaire et a été associée à une diminution de la durée de séjour à l'hôpital. (262) L'ultrafiltration permet de retirer le volume d'amorce et peut-être d'éliminer certaines cytokines, ce qui pourrait être bénéfique au niveau respiratoire. (263) De plus, une augmentation de la biocompatibilité des circuits ainsi que l'utilisation de filtres permettant une déplétion leucocytaire pourraient être des avenues intéressantes pour réduire la réponse inflammatoire. (263)

### **2.4.3 Interventions postopératoires**

L'utilisation de la ventilation non-invasive (VNI) après l'extubation a été proposée pour réduire le travail respiratoire et rouvrir les régions pulmonaires atelectasiées (264) tout en réduisant la précharge et la postcharge du ventricule gauche, ce qui pourrait prévenir la formation d'œdème pulmonaire cardiogénique. Les bénéfices de la VNI sont maximaux lorsqu'elle est utilisée de façon préemptive chez les patients à haut risque, plutôt qu'en sauvetage. (265-270) Les bénéfices en termes de sauvetage d'une insuffisance respiratoire qui s'installe seraient maximisés lorsque celle-ci est utilisée le plus précocement possible. (271) Un APACHE II élevé ou une pneumonie étaient les facteurs de risque les plus significatifs d'échec de VNI. (272) L'utilisation de la VNI en postopératoire de chirurgie cardiaque est associée à une amélioration de l'oxygénation (6,138,273-275) et à une réduction de l'atelectasie, (6,257,275) des complications pulmonaires, (6,276), du taux de réintubation, (277) de la durée de séjour aux soins intensifs et à l'hôpital (275-277) ainsi que de la mortalité. (272,277)

Autrement, la physiothérapie postopératoire est communément utilisée pour accélérer la récupération fonctionnelle des patients et prévenir les complications respiratoires. La mobilisation précoce des patients en postopératoire semble sécuritaire, mais la technique à utiliser ainsi que les bénéfices associés demeurent mal définis dans la littérature. (278) Les bénéfices de la réadaptation respiratoire postopératoire sont également imprécis. Les résultats



les plus positifs semblent être obtenus avec l'entraînement des muscles inspiratoires. Toutefois, il n'y a pas d'étude de qualité méthodologique comparable à celles réalisées en préopératoire.  
(279)

## Chapitre 3. Méthodologie

### 3.1 Objectifs

Le développement d'atélectasie, de pneumonie et de ventilation mécanique prolongée pourrait être relié à la force des muscles respiratoires. (262,263) Or le diaphragme est le principal muscle de la respiration.  $TF_{di}$  peut être utilisé pour en évaluer la fonction. Il s'agit d'un indicateur fiable, (8) bien validé, (33) qui peut être mesuré au chevet sans équipement spécialisé et qui prédit le succès du sevrage de la ventilation mécanique. (20,54) Une diminution de  $TF_{di}$  pourrait donc être associée à une augmentation du risque de complications pulmonaires. Si c'est le cas,  $TF_{di}$  pourrait être utilisé pour identifier les patients qui bénéficieraient le plus des interventions telles que l'entraînement préopératoire des muscles inspiratoires, qui ont été associées à une réduction du risque de complications pulmonaires. (3,4) Toutefois, comme la masse musculaire du diaphragme est normalement proportionnelle à la masse musculaire globale d'un individu, (15) il est possible que des mesures générales de sarcopénie et de la fragilité, déjà étudiées pour la stratification du risque opératoire, (12,14) soient suffisantes pour identifier les patients à risque de complications respiratoires.

L'objectif primaire de l'étude était de déterminer si un faible taux d'épaississement diaphragmatique maximal préopératoire ( $TF_{di,max}$ ) est associé à une augmentation du risque de complications pulmonaires de la chirurgie cardiaque, indépendamment des facteurs de risque préopératoires connus et des indicateurs généraux de sarcopénie et de fragilité chez les adultes subissant une chirurgie cardiaque élective.

L'objectif secondaire était de déterminer l'effet de l'intervention chirurgicale sur les valeurs de  $TF_{di,max}$  et de déterminer si  $TF_{di,max}$  post-opératoire est également associé au risque de complications respiratoires.

## 3.2 Hypothèse

Notre hypothèse était qu'un  $TF_{di,max}$  préopératoire inférieur à 40% serait indépendamment associé au risque de complications pulmonaires postopératoires. De plus, nous supposons que le  $TF_{di,max}$  diminuerait en postopératoire chez l'ensemble des patients en post-opératoire. Cette diminution serait plus marquée chez les patients avec complications pulmonaires et la valeur de  $TF_{di,max}$  demeurerait associée au risque de complications pulmonaires en post-opératoire.

## 3.3 Population à l'étude

Les patients âgés de 18 ans ou plus subissant une chirurgie cardiaque élective or semi-élective étaient éligibles pour inclusion dans l'étude. Les critères d'exclusion étaient les suivants : une chirurgie urgente, la nécessité de support mécanique ou extracorporel avant l'opération, ainsi que la transplantation cardiaque.

## 3.4 Devis de recherche

Nous avons réalisé une étude de cohorte prospective à l'Institut de cardiologie de Montréal, un centre académique de chirurgie cardiaque, entre novembre 2015 et juin 2016. Les participants étaient recrutés le soir avant leur chirurgie. Un consentement libre et éclairé a été obtenu pour une participation à une étude observationnelle prospective à plusieurs composantes étudiant le monitoring multimodal des patients subissant une chirurgie cardiaque (TECHNO-PERIOP, [clinicaltrials.org](http://clinicaltrials.org), NCT02658006). Notre sous-étude sur le  $TF_{di}$  était nichée à l'intérieur de cette étude dont les autres composantes visaient l'évaluation de la pulsatilité de la veine porte, de la courbe de pression ventriculaire droite ainsi que de la spectrométrie proche infrarouge (NIRS) dans le monitoring périopératoire. L'étude a été réalisée en accord avec la Déclaration d'Helsinki. Le protocole (# 2015-1903) a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal.

## 3.5 Collecte de données

### 3.5.1 Covariables

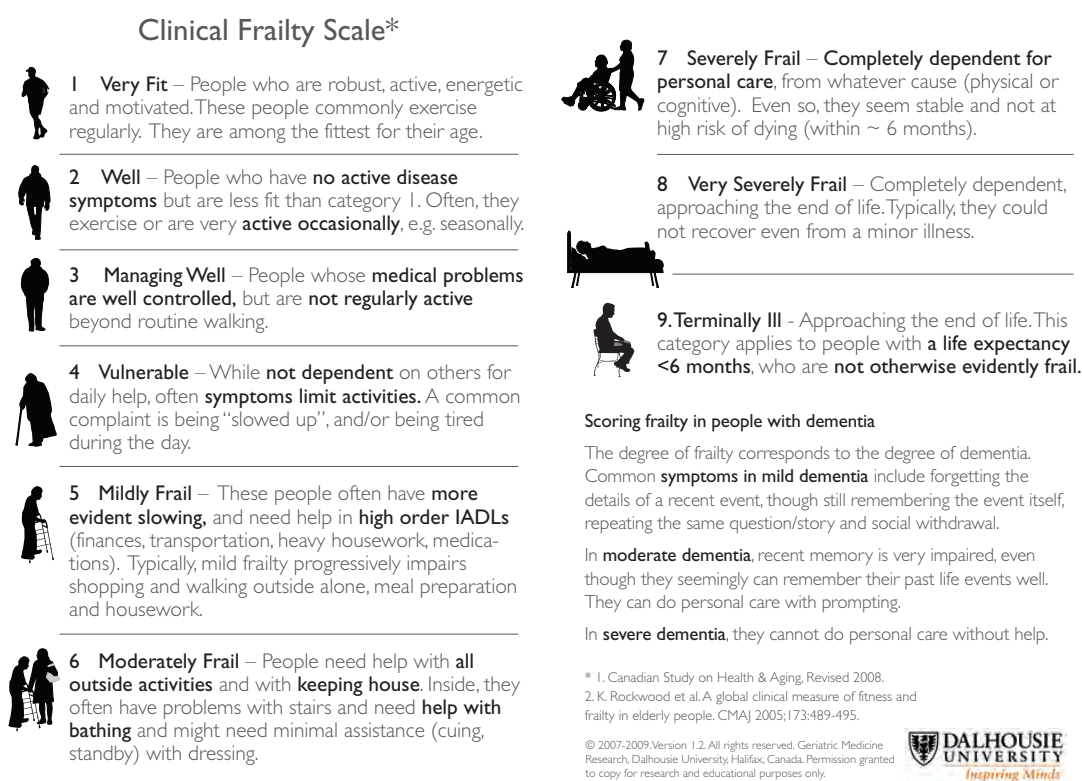
Nous avons collecté les paramètres préopératoires suivants :

- Âge et sexe
- Poids, taille et IMC
- Antécédents médicaux :
  - Tabagisme actif
  - MPOC
  - Asthme
  - Utilisation de bronchodilatateurs
  - Apnée du sommeil
  - Infarctus du myocarde / Angine instable
  - Maladie vasculaire périphérique
  - Diabète
- Symptômes respiratoires :
  - Dyspnée (oui/non)
  - Expectorations (oui/non)
  - Toux (oui/non)
- Tests de fonction respiratoire incluant la CV forcée et le Volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS)
- Les signes vitaux (SpO<sub>2</sub> à l'air ambiant, fréquence respiratoire)
- Classe de la New York Heart Association (NYHA)
- Données échocardiographiques : Fraction d'éjection
- Dilatation ventriculaire gauche
- Taux de filtration glomérulaire estimé par l'équation de Cockcroft-Gault
- Échelle de fragilité clinique de Rockwood : *Clinical Frailty Scale* (CFS)
- Force de préhension
- Vitesse de locomotion mesurée par le test de marche de 5 mètres
- EuroScore II

Toutes les mesures ont été effectuées par un membre entraîné de l'équipe de recherche.

## L'échelle de fragilité Clinique

La fragilité peut être définie comme une diminution de la réserve physiologique liée au vieillissement. La CFS est une échelle visuelle se basant sur le jugement du clinicien pour classer l'individu sur une échelle de 1 à 9 allant de robuste à la maladie terminale. (280,281) (figure 11) Un score de  $\leq 3$  est considéré comme robuste, un score de 4 comme pré-fragile et un score  $\geq 5$  comme fragile. La CFS corrèle bien avec l'index de fragilité développé à partir de la *Canadian Study of Health and Aging*. (267,269,270) La CFS a déjà été utilisée dans le contexte de la chirurgie cardiaque et était associée à une augmentation de la mortalité postopératoire. (12)



**Figure 11. Clinical Frailty Scale**

Reproduit avec la permission de l'Université de Dalhousie(281)

© 2007-2009 Geriatric Medicine Research, Dalhousie University, Halifax Canada.

## **La force de préhension**

La force de préhension de la main est utilisée comme indicateur de la forme physique globale et est associée au risque de mortalité dans la population générale. (282) Une faible force de préhension est associée à une diminution de la survie à un an suite à un remplacement de valve aortique transcathéter. (283) Nous avons mesuré la force de préhension de la main dominante, en position assise, avec le coude en flexion (90°), l'avant-bras en supination et le poignet en position neutre. Un dynamomètre hydraulique (Jamar® hydraulic hand dynamometer, Performance Health, Warrenville, IL, USA) a été utilisé. La mesure a été répétée trois fois et la moyenne a été calculée. La valeur obtenue a été comparée à la moyenne pour l'âge et le sexe. (284)

## **Le test de marche de 5 mètres**

Ce test mesure le temps nécessaire pour parcourir 5 mètres en marchant. Une vitesse de locomotion diminuée mesurée par ce test est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité après une chirurgie cardiaque. (285,286) Pour effectuer les mesures, un couloir bien éclairé, sans obstruction avec des marques à 0 et 5 mètres a été utilisé. Les patients débutaient à la marque 0 et recevaient l'instruction de marcher à vitesse confortable jusqu'à la ligne de 5 mètres. Ils pouvaient utiliser leur canne ou leur marchette si nécessaire. Le temps requis pour parcourir la distance était mesuré à l'aide d'un chronomètre. Ceci était répété à trois reprises et la moyenne des 3 temps était calculée.

## **Tests de fonctions pulmonaires**

Les tests de fonction pulmonaire standards servent à mesurer les volumes pulmonaire (CV) et les limitations du débit expiratoires (VEMS). Une CV diminuée avant la chirurgie a été associée à une augmentation de la mortalité postopératoire. (287) Les tests de fonction respiratoire ont été effectués par des inhalothérapeutes expérimentés à l'aide d'un spiromètre électronique (Jaeger Masterscope, Jaeger Toennies, Hoechberg, Germany).

## Euroscore II

L'Euroscore II est un score de sévérité bien validé prédisant la mortalité périopératoire en chirurgie cardiaque à partir des variables préopératoires suivantes : (288)

- Âge
- Sexe
- Fonction rénale
- Maladie vasculaire périphérique
- Mobilité sévèrement réduite
- Antécédent de chirurgie cardiaque
- Maladie pulmonaire chronique
- Endocardite active
- État critique préopératoire
  - Défini par la présence en préopératoire de l'un des éléments suivants :  
tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque, ventilation mécanique, inotropes, ballon intra-aortique (BIA), insuffisance rénale aiguë  
oligoanurique
- Diabète insulino-traité
- Classe NYHA
- Angine au repos
- Fraction d'éjection du ventricule gauche
- Infarctus récent
- Hypertension pulmonaire
- Degré d'urgence de l'intervention
- Complexité de la chirurgie
- Chirurgie de l'aorte thoracique

Ces paramètres ont été collectés avant la chirurgie, mais le score n'a été calculé qu'au moment de l'analyse des données.

### 3.5.2 Échographie du diaphragme

Une échographie diaphragmatique a été effectuée avant l'opération, puis répétée dans les 24 heures suivant l'extubation. Le patient était placé en position semi-assise avec la tête de lit à 45 degrés. La mesure de  $TF_{di,max}$  était effectuée aux zones d'apposition droite et gauche le long de la ligne mid-axillaire telle que décrite au chapitre 1. Une sonde d'échographie linéaire à haute fréquence (13-6 MHz) a été utilisée (Sonosite X-Porte, Fujifilm SonoSite Inc., Bothell, Washington, United States). Un clip bidimensionnel a été acquis alors que le patient prenait une inspiration maximale depuis sa CRF. (figure 5) L'épaisseur du diaphragme en fin d'expiration ( $T_{di,ee}$ ) et l'épaisseur maximale en inspiration ( $T_{di,pi}$ ) ont été mesurées sur le clip. Les images ont été acquises par l'un des trois résidents de soins intensifs formés en échographie pulmonaire et diaphragmatique qui participaient au projet. Pour les dix premiers patients, les mesures ont été acquises par les trois résidents ensemble afin de standardiser la technique. Tous les clips ont été enregistrés et revus par l'auteur principal afin de s'assurer de la qualité de la mesure. Aucune mesure n'a dû être modifiée. Tel que discuté au chapitre 1, la technique a une excellente fiabilité inter-observateur. (8,9)  $TF_{di}$  a été calculé au moment de l'analyse des données en utilisant la formule suivante :  $(T_{di,pi}-T_{di,ee})/T_{di,ee}$ . (9) L'équipe traitante n'était pas avisée des résultats de l'examen.

### 3.5.4 Issues cliniques

L'issue primaire de l'étude était le développement de complications respiratoires. Il s'agissait d'un paramètre composite défini par la survenue de pneumonie, d'atélectasie cliniquement significative ou de ventilation mécanique prolongée. Le dossier médical des patients a été révisé pour déterminer si le diagnostic de pneumonie avait été posé par l'équipe traitante. Les cliniciens n'étaient au courant d'aucun des paramètres mesurés dans le cadre de l'étude. Le diagnostic de



pneumonie était confirmé par l'équipe de recherche selon la définition du Center for Disease Control. (289) L'atélectasie était définie comme une nouvelle consolidation pulmonaire postopératoire en l'absence de critères de pneumonie. La consolidation devait être décrite au rapport officiel de la radiographie pulmonaire lue par un radiologue. L'atélectasie était définie comme cliniquement significative si elle était associée à un besoin de  $\geq 2L$  d'oxygène via lunette nasale ou  $\geq 30\%$  de fraction inspirée d'oxygène pour maintenir une  $SpO_2 \geq 90\%$  à 48 heures de l'opération. La ventilation mécanique était définie comme prolongée si elle durait plus de 24 heures après l'opération, telle que définie par la STS. (290)

### 3.4 Analyses statistiques

Les variables continues normalement distribuées sont présentées sous forme de la moyenne et de l'écart-type et celles qui ne sont pas normalement distribuées sont présentées à l'aide de médiane et de l'écart interquartile. La distribution des données a été inspectée visuellement à l'aide d'histogrammes et soumise au test de Shapiro-Wilk. Les variables catégorielles sont présentées sous forme de décomptes et pourcentages. Les comparaisons de groupes ont été effectuées avec le test T de Student pour les variables continues normalement distribuées et le test U de Mann-Whitney pour les variables continues non normalement distribuées. Pour les variables catégorielles, le test de chi-carré, le test exact de Fischer, ainsi que le test de Kruskal-Wallis ont été utilisés de façon appropriée. La corrélation entre  $T_{di,ee}$  à droite et à gauche a été analysée avec le coefficient de corrélation de Spearman. Des régressions logistiques simples ont été effectuées afin d'identifier les facteurs potentiellement associés aux complications respiratoires de la chirurgie cardiaque. Puis, une régression logistique multiple avec sélection à rebours a été réalisée. La variable  $TF_{di}$  a été forcée dans le modèle et les variables ayant une valeur de  $p < 0,1$  en analyses simples ont été incorporées au modèle multiple. La moyenne entre  $TF_{di}$  droit et gauche a été utilisée dans le but de refléter la fonction diaphragmatique globale. Celle-ci a été catégorisée comme  $<40\%$  ou  $\geq 40\%$ . Un seuil de  $TF_{di} < 30\%$  a été décrit pour le diagnostic de dysfonction diaphragmatique importante. (33) De façon similaire, un  $TF_{di} < 20-34\%$  a été décrit comme prédicteur d'échec de sevrage de la ventilation mécanique. (11) Un

seuil à 40 % a donc été utilisé afin d'être conservateur. Des analyses en considérant  $TF_{di}$  comme variable continue ont également été réalisées. Les résultats sont présentés en annexe de l'article (Appendix 3). La colinéarité entre les variables du modèle multiple a été vérifiée. En supposant une incidence de 30 % de complications pulmonaires, (291) une distribution normale et une corrélation de 0,2 avec les autres variables, une taille d'échantillon de 115 patients était requise pour détecter un ratio de cotes de 2,0 associé à  $TF_{di}$  avec une puissance de 80 % et une erreur alpha de 0,05. Aucune imputation n'a été réalisée pour les valeurs manquantes. Les analyses ont été réalisées avec IBM SPSS Statistics for Mac, version 24.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

## **Chapitre 4. Article**

# **Preoperative diaphragm function is associated with postoperative pulmonary complications after cardiac surgery**

## **Authors**

Yiorgos Alexandros Cavayas, MD<sup>1,2</sup>

Roberto Eljaiek, MD MSc<sup>3</sup>

Élise Rodrigue, MD<sup>4</sup>

Han Ting Wang, MD MSc<sup>5</sup>

Martin Girard, MD<sup>6</sup>

Sylvie Levesque, MSc<sup>7</sup>

Yoan Lamarche, MD MSc<sup>1,2</sup>

André Denault, MD PhD<sup>1,5</sup>

## **Affiliations**

1. Intensive Care Unit, Department of Cardiac Surgery, Montreal Heart Institute, Montreal, Qc, Canada
2. Department of Critical Care, Hôpital Sacré-Coeur de Montréal, Montreal, Qc, Canada
3. Department of Medicine, Hôpital Legardeur, Montreal, Qc, Canada
4. Department of Medicine, Centre Hospitalier Régional de Trois-Rivières, Trois-Rivières, Qc, Canada
5. Department of Medicine, Hôpital Maisonneuve Rosemont, Montreal, Qc, Canada
6. Department of Anesthesia, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Qc, Canada
7. Biostatistics, Montreal Health Innovations Coordinating Center, Montreal, Qc, Canada

## **Conflict of interest**

None

## **Funding**

The authors have reported that no funding was received for this study.

Word Count = 2487/2500

## **ABBREVIATIONS LIST**

**5MWT:**

5-meter walk test

**ARDS:**

Acute Respiratory Distress Syndrome

**CABG:**

Coronary artery bypass graft

**CFS:**

Clinical Frailty Scale

**COPD:**

Chronic obstructive pulmonary disease

**O<sub>2</sub>:**

Oxygen

**FEV<sub>1</sub>:**

Forced expiratory volume in the first second

**FVC:**

Forced vital capacity

**ICU:**

Intensive care unit

**IQR:**

Interquartile range

**IMT:**

Inspiratory muscle training

**NYHA:**

New York Heart Association

**PFT:**

Pulmonary function tests

**PMV:**

Prolonged mechanical ventilation

**PPC:**

Post-operative pulmonary complication

**TF<sub>di</sub>:**

Thickening fraction of the diaphragm during inspiration

**T<sub>di,ee</sub>:**

Thickness of the diaphragm at end-expiration

**T<sub>di,pi</sub>:**

Thickness of the diaphragm at peak-inspiration

**STS:**

Society of Thoracic Surgeons

## **ABSTRACT**

### **Background**

Post-operative pulmonary complications (PPC) increase mortality, length and cost of hospitalization. A multifactorial reduction of respiratory system compliance occurs after cardiac surgery. The strength of the diaphragm may help patients face this increased work of breathing postoperatively. We therefore sought to determine if preoperative diaphragm thickening fraction (TF<sub>di</sub>) determined by ultrasonography was associated with the incidence of PPCs after cardiac surgery.

### **Methods**

We conducted a single center prospective cohort study from November 2015 to April 2016, including adults undergoing cardiac surgery. We evaluated the preoperative TF<sub>di</sub> as well as other potential risk factors including indicators of frailty, sarcopenia and pulmonary function. We repeated TF<sub>di</sub> measurements following extubation to characterize its evolution. The primary composite outcome of this study was the occurrence of PPC, defined as pneumonia or clinically significant atelectasis or prolonged mechanical ventilation (PMV) (>24 h).

### **Results**

Of the 115 patients included, 34 (29.6%) developed PPCs, including 2 pneumonias, 4 PMVs and 32 clinically significant atelectasis. Patients that developed PPCs had a lower TF<sub>di</sub> (37 % [31-45 %] vs 44 % [33-58 %]; p=0.026). In multiple logistic regression, a TF<sub>di</sub> < 40% was associated with PPCs (OR 2.84 [1.14-7.07]; p=0.02). All patients who developed pneumonia or PMV had a TF<sub>di</sub> < 40%. TF<sub>di</sub> decreased significantly after surgery (-17%; 95%CI (13-21 %); p<0.001), but similarly in patients with and without PPCs.

### **Conclusions**

A low preoperative TF<sub>di</sub> was associated with an increased incidence of PPCs after cardiac surgery. Patients who developed these complications had prolonged intensive care unit and hospital length of stays.

### **Clinical Trial Registration**

Clinicaltrials.gov NCT02658006

### **Keywords**

Thickening fraction of the diaphragm  
Postoperative pulmonary complications  
Diaphragm  
Ultrasonography  
Cardiac surgery

Word count: 247/250

## MANUSCRIPT

### Introduction

Post-operative pulmonary complications (PPC) increase mortality, length and cost of hospitalization.<sup>1</sup> PPCs after cardiac surgery include cardiogenic pulmonary edema, acute respiratory distress syndrome (ARDS), pneumothorax, pleural effusion, pneumonia, atelectasis, prolonged mechanical ventilation (PMV), and phrenic nerve injury.<sup>2</sup> Most complications are caused by intra- and postoperative events. However, pneumonia, atelectasis and PMV could be linked to the strength of the respiratory muscles.<sup>3,4</sup> Indeed, patients face an increased work of breathing, need to re-expand their lungs and generate good cough to mobilize secretions postoperatively. Interventions that strengthen the inspiratory muscles preoperatively such as inspiratory muscle training (IMT)<sup>3,4</sup> and those that unload them postoperatively such as non-invasive ventilation<sup>5,6</sup> have been shown to decrease the incidence of PPCs after cardiac surgery.

The diaphragm is the principal muscle of respiration. Its function can be characterized by its thickening fraction ( $TF_{di}$ ) at the zone of apposition,<sup>7</sup> measured with bedside ultrasonography using a linear probe.  $TF_{di}$  is reliable<sup>8</sup> and well validated against transdiaphragmatic pressure measurement.<sup>9</sup> It is a robust predictor of mechanical ventilation weaning outcomes.<sup>10,11</sup> However, it has never been studied in the perioperative setting to predict PPCs. On the other hand, indicators of sarcopenia, the loss of muscle mass, and frailty, a “diminished capability to recover from pathological or iatrogenic stressors due to aging-related impairments”, have been recently demonstrated to predict adverse outcomes in the aging cardiac surgical population.<sup>12,13,14</sup> Although the diaphragm mass is thought to be proportional to the overall muscle mass of in healthy individuals,<sup>15</sup> weakness of the diaphragm may not be proportional to weakness of the limbs.<sup>11</sup> It is therefore unclear if specifically measuring diaphragm function has incremental value over cardiac surgical risk scores and indicators of sarcopenia and frailty.

Our primary objective was to determine if a low preoperative  $TF_{di}$  is associated with an increased risk of PPCs after cardiac surgery independently of standard predictors of outcomes in cardiac surgery and of frailty and sarcopenia. A secondary objective was to describe the evolution of  $TF_{di}$  after cardiac surgery. Identifying individuals at high risk of PPC could help



clinicians initiate preventive measures such as preoperative IMT in patients who are most likely to benefit from them.

## **Material and Methods**

### Study design

We conducted a prospective cohort study in an academic cardiac surgery center in Canada, from November 2015 to April 2016. Adults undergoing non-emergent cardiac surgery were eligible for inclusion. Patients planned to undergo heart transplantation and those on mechanical circulatory support were excluded. Written informed consent was obtained for participation into a multifaceted prospective observational study evaluating perioperative multimodal monitoring of patients undergoing cardiac surgery (TECHNO-PERIOP, [clinicaltrials.org](http://clinicaltrials.org), NCT02658006) in which our study on TF<sub>di</sub> was nested. The study was conducted in accordance with the amended Declaration of Helsinki. The protocol (#2015-1903) was approved by the Institutional Review Board and Research Ethics and New Technology Development Committee of our institution. The study results are presented in accordance with the STROBE recommendations.

### Variables and definitions

We evaluated multiple parameters to assess the preoperative condition of patients: the Clinical Frailty Scale (CFS), the grip strength, the five meter walk test (5MWT), and basic bedside pulmonary function tests (PFT) including the forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>) and the forced vital capacity (FVC). All measurements were made by trained members of the research team. Frailty was measured using the CFS. This simple instrument has been well validated in multiple clinical settings.<sup>16</sup> The CFS was measured using the visual scale developed by the Dalhousie University.<sup>17</sup> The scale ranges from 1 to 9, where 1 indicates a robust patient and 9 a terminal illness. (Appendix 1) Sarcopenia was assessed by gait speed and grip strength. Slow gait speed assessed by the 5MWT is associated with increased mortality and major morbidity after cardiac surgery.<sup>18,19</sup> The 5MWT was performed as described in the literature.<sup>18</sup> The average of three values was used for the analyses. A low grip strength is also associated with a decreased one-year survival in patients undergoing transcatheter aortic valve

replacement.<sup>20</sup> The grip strength of the dominant hand was measured with a hydraulic dynamometer (Jamar® hydraulic hand dynamometer, Performance Health, Warrenville, IL, USA). The average of three values was used to calculate the percentage of the predicted value for age and gender.<sup>21</sup> Standard PFTs were used to assess lung volumes and flow limitations. A low FVC has been associated with a decreased survival after cardiac surgery.<sup>22</sup> The PFTs were measured at the bedside with an electronic spirometer (Jaeger Masterscope, Jaeger Toennies, Hoechberg, Germany) by experienced respiratory therapists. Finally, we also collected the age, gender, comorbidities, cardiac function, vital signs, respiratory symptoms and Euroscore II, a well validated and widely used tool to predict the hospital mortality after cardiac surgery.<sup>23</sup> (Appendix 2)

#### Ultrasonography of the diaphragm

TF<sub>di</sub> was measured before surgery and within 24 hours after extubation. To measure TF<sub>di</sub>, the patient was placed in a semi-recumbent position with the head of bed at 45 degrees. The right and left diaphragm zones of apposition were localized along the mid-axillary line with a 13-6 MHz linear transducer (Sonosite X-Porte, Fujifilm SonoSite Inc., Bothell, Washington, United States). A 2D-clip was acquired while the patient was instructed to perform a maximal inspiration. (Figure 1) The diaphragm thickness at end-expiration (T<sub>di,ee</sub>) and at peak inspiration (T<sub>di,pi</sub>) were measured on the clip. Images were acquired by one of three critical care fellows trained in lung and diaphragmatic ultrasound. Technique standardization was achieved by having the three examiners collectively perform the measurements of the first ten patients. All clips were stored and reviewed by the first author to ensure proper measurement. The technique has good inter-observer and intra-observer reliability.<sup>8,9</sup> TF<sub>di</sub> was calculated at the time of data analysis using the following formula:  $(T_{di,pi} - T_{di,ee}) / T_{di,ee}$ .<sup>9</sup>

#### Outcomes

The primary composite outcome of PPC was defined as the occurrence of pneumonia, clinically significant atelectasis or PMV. Patient charts were screened for pneumonias during the index hospitalization as diagnosed by treating physicians. The diagnosis was then confirmed by the research team as per Center for Disease Control definition.<sup>24</sup> Atelectasis was defined as a new consolidation in the absence of pneumonia on postoperative day 1 described on the radiologist's

report of chest radiograms. Atelectasis was classified as clinically significant if associated with a supplemental oxygen requirement  $> 2.0$  L of or  $\geq 30\%$  of fraction of inspired oxygen to maintain a pulsed-oximetry saturation  $\geq 90\%$  for  $\geq 48$  hours after surgery. Prolonged mechanical ventilation was defined as a duration of mechanical ventilation  $\geq 24$  hours after the end of the index surgery, as per Society of Thoracic Surgeons (STS) definition.<sup>25</sup>

### Statistical analyses

Normally distributed continuous variables are presented as means with standard deviations (SD), and non-normally distributed continuous variables as medians with interquartile ranges. Categorical variables are presented as counts and percentages. Group comparisons of continuous variables were made using Student's T-test or Mann-Whitney U test, as appropriate. Chi-square, Fischer's exact test, and Kruskal-Wallis test were used where appropriate for categorical variables. Correlation between the right and left  $T_{di,ee}$  was analyzed with Spearman correlation coefficient. Simple logistic regression models were performed to find the factors associated with PPC. Then, multiple backward logistic regression analysis was performed with preoperative  $TF_{di}$  forced into the model along with other covariables with a p-value  $< 0.1$  in simple analyses. The mean  $TF_{di}$  was averaged from the right and left  $TF_{di}$  to reflect global diaphragm function and categorized as  $<40\%$  or  $\geq 40\%$ . A cut-off of  $TF_{di} < 30\%$  has been described for the diagnosis of overt diaphragm dysfunction.<sup>26</sup> Similarly a  $TF_{di} < 20-34\%$  predicts mechanical ventilation weaning failure.<sup>10</sup> We thus established a cut-off of  $40\%$  to be conservative. An alternative analysis with preoperative  $TF_{di}$  as a continuous variable can be found in the Appendix.(Appendix 3) Collinearity between variables in the model was assessed. Assuming a  $30\%$  incidence of PPC,<sup>27</sup> a normal distribution and correlation of  $0.2$  with other variables, a sample size of  $115$  patients was required to detect an OR  $2.0$  for a low  $TF_{di}$  with  $80\%$  power and a two-sided alpha of  $0.05$ . No imputation was performed for missing variables. Analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Mac, version  $24.0$  (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

## Results

During the study period, 806 surgeries were performed, 120 patients were enrolled, 115 of which were included for analysis. The recruitment rate could not exceed two patients per day because of data collection burden. One patient was excluded after enrolment for logistical issues leading to large amounts of missing data and four others because their surgery was cancelled. Participants' median age was 65 (57-70) years old and 90 (78%) of them were male patients. Their median Euroscore II was 1.52% (0.96-2.74%). Only 7 patients had chronic obstructive pulmonary disease (6.1%).(Table 1) Surgeries performed included: 55 coronary artery bypass grafts (CABG) only, 36 single valve replacements or repairs, 9 aortic root replacements (with and without CABG and valve replacement) and 14 other combined surgeries. There were 11 “redo” surgeries and 16 minimally invasive surgeries.

The mean percentage of predicted value of grip strength was 93.4% ( $\pm$  24.0), the median 5-meter walk test was 4.4 seconds (3.5-5.2) and 21 patients (18%) had a CFS  $\geq$  4. The median  $T_{di,ee}$  was 0.24 cm (0.19-0.27 cm) on the right and 0.21 cm (0.17-0.24 cm) on the left with a moderate correlation ( $r=0.517$ ;  $p<0.001$ ). The median thickening fraction of the diaphragm on inspiration was 36% (23-53%) on the right and 43% (29-61%) on the left.(Table 2)

Overall, 34 patients (29.6%) developed the composite outcome of PPCs. Only 2 patients developed pneumonias (1.7%) and 4 PMV (3.5%). Atelectasis occurred in 41 participants (35.7%) and 32 (27.8%) were classified as clinically significant. One patient died. (Table 3) The postoperative intensive care unit (ICU) and hospital length of stays were significantly longer in patients with PPCs (ICU: 70 (32-101) vs 28 (22-68) hours,  $p=0.001$ ; Hospital: 7 (5-9) vs 5 (4-7) days,  $p=0.001$ ).

There was no significant difference between patients with PPCs and those without in terms of CFS ( $p=0.101$ ), 5-meter walk test (4.2 (3.4-4.9) vs 4.6 (3.8-5.9) sec;  $p=0.069$ ), and percentage of predicted grip strength ( $92.8\pm 23.3$  vs  $95.1\pm 26.0$  %;  $p=0.842$ ), FVC ( $93\pm 19$  vs  $89\pm 18$  %;  $p=0.297$ ), and FEV<sub>1</sub> ( $94\pm 19$  vs  $92\pm 20$  %;  $p=0.754$ ) (Table 1). However, patients with PPCs had a significantly lower preoperative  $TF_{di}$  compared to patients without PPCs (37 (31-45) vs 44

(33-58)%;  $p=0.026$ ) (Table 2), but there was no difference in terms of  $T_{di,ee}$ . Overall, there was a significant decrease in the  $TF_{di}$  after surgery (-17%; 95%CI 13-21;  $p<0.001$ ) The decrease was similar in patients with and without PPCs. As a result, the postoperative  $TF_{di}$  remained lower in the patients who developed PPCs (28 % (19 - 35 %) vs 22 % (17-26 %);  $p=0.006$ ) Other factors associated with PPC were a higher median preoperative respiratory rate (16 (14-18) vs 14 (13-16);  $p=0.006$ ), NYHA class ( $p=0.030$ ), and diabetes mellitus (16 (47.1 %) vs 19 (23.8 %);  $p=0.014$ ) (see Table 1).

In the multiple logistic regression model, preoperative factors independently associated with PPCs were the presence of diabetes mellitus (OR 3.88; 95%CI 1.51-9.94), a higher resting respiratory rate (OR1.25; 95%CI 1.06-1.47) and a low preoperative  $TF_{di}$  (OR 2.84; 95%CI 1.14-7.07). Frailty, sarcopenia and pulmonary function indicators were not associated with PPCs. (Table 4) All patients who developed pneumonias or PMV had a preoperative  $TF_{di}$  below 40%.

## **Discussion**

In our prospective cohort of elective cardiac surgeries, 34 of the 115 patients (29.6%) developed PPCs. A preoperative  $TF_{di}$  below 40% significantly increased the odds of PPC (OR 2.84; 95%CI 1.14-7.07). This prospectively defined composite outcome was found to be associated with significant increases in ICU and hospital length of stays.  $TF_{di}$  decreased postoperatively and remained lower in patients with PPCs.

There are wide variations in the rate of PPCs reported in the literature in the absence of a uniform definition. Rates of individual complications are more easily compared. The incidence of PMV in the STS database for isolated CABG is 10%,<sup>28</sup> much higher than the 3.5% rate in our cohort. Similarly, we found an incidence of pneumonia of 1.7%, which is in the lower end of the incidences described in recent cohorts (1.2-5.7%).<sup>29-31</sup> These differences may be explained in part by the exclusion of the most severely ill patients requiring mechanical support or emergency surgery, or by the early extubation, early mobilisation and intensive postoperative chest physiotherapy used in our institution.

Multiple elements may explain why preoperative diaphragm contractile reserve may be an important asset to prevent PPCs. Respiratory system compliance has been consistently shown to decrease significantly after cardiac surgery.<sup>32-36</sup> Ventilation of the lungs is interrupted for prolonged periods during cardiopulmonary bypass(CBP).<sup>37</sup> Sternal and thoracic pain limit chest expansion and the use of accessory inspiratory muscles postoperatively. Moreover, CBP-induced pulmonary capillary leak<sup>38</sup> and surfactant alterations<sup>39-43</sup> have been described with cardiopulmonary bypass. Patients may also develop pleural effusions.<sup>44</sup> All these factors can lead to atelectasis,<sup>45,46</sup> which is thought to be a significant risk factor for the development of other PPCs.<sup>47</sup> Thus, the diaphragm contractile force is of paramount importance to re-expand the lungs and allow effective ventilation when faced with an increased work of breathing postoperatively.<sup>35</sup> As for the postoperative decrease in  $TF_{di}$ , it is analogous with the previously described decrease in diaphragm excursion.<sup>48</sup> Direct or thermal injury of the phrenic nerves can lead to diaphragmatic paresis after cardiac surgery.<sup>49</sup> Moreover, mechanical ventilation quickly induces diaphragm dysfunction.<sup>50,51</sup> A decreased effort in the context of postoperative pain could also explain the decrease in  $TF_{di}$ .

Pre-operative resting respiratory rate and diabetes were also found to be associated with an increased risk of PPCs in our cohort. A higher resting respiratory rate may indicate a lower respiratory physiological reserve which could explain its association with PPCs. As for diabetes, it has been associated with a higher risk of respiratory failure, re-intubation and PMV.<sup>50-52</sup> This may be due to pre-existing diabetic microvascular injury of the lung.<sup>52</sup>

The main strength of our study is the description of an easily accessible marker of inspiratory muscle weakness which could help identify vulnerable patients who could benefit from preventive strategies. One of the limitations of our study is a possible spectrum bias in the assessment of frailty as a risk factor for PPCs. Indeed, only 6 patients (5%) were classified as frail ( $CFS \geq 5$ ) in our cohort. Another limitation is that, in our experience, the absolute thickness of the diaphragm varies depending on the exact location of the probe along the zone of apposition. This could explain why we could not find an association between  $T_{di,ee}$  and PPCs. Marking the skin allows to compare repeated measurements in the same patient at different time points.<sup>53</sup> However, it does not help between-patient comparisons at a given time point. Finally,

postoperative  $TF_{di}$  measurements may have been affected by a decreased inspiratory effort in the context of postoperative pain.

### **Conclusions**

A low preoperative  $TF_{di}$  was independently associated with an increased incidence of the composite outcome of pneumonias, PMV or clinically significant atelectasis after cardiac surgery. Patients who developed PPCs had prolonged ICU and hospital length of stays. In contrast with previously described risk factors, diaphragm function is potentially modifiable with IMT.

### **Acknowledgements**

YAC takes responsibility for the content of the manuscript, including the data and analysis.

YAC had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. YAC, RE, ER, SL and AD contributed to study design and data collection. YAC, RE, ER, YL, MG, HTW, SL and AD contributed to data analysis and interpretation, and the writing of the manuscript.

The authors wish to thank Denis Babin, research assistant, for his help with data validation.

## REFERENCES

1. Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications. *British Journal of Anaesthesia* 2017;118(3):317–334.
2. Weissman C. Pulmonary complications after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;8(3):185–211.
3. Hulzebos EHJ, Helders PJM, Favié NJ, De Bie RA, Brutel de la Riviere A, Van Meeteren NLU. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296(15):1851–1857.
4. Hulzebos EHJ, Smit Y, Helders PPJM, Van Meeteren NLU. Preoperative physical therapy for elective cardiac surgery patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11(4):CD010118.
5. García-Delgado M, Navarrete-Sánchez I, Colmenero M. Preventing and managing perioperative pulmonary complications following cardiac surgery. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2014;27(2):146–152.
6. Zarbock A, Mueller E, Netzer S, Gabriel A, Feindt P, Kindgen-Milles D. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure following cardiac surgery protects from postoperative pulmonary complications: a prospective, randomized, controlled trial in 500 patients. *Chest* 2009;135(5):1252–1259.
7. McCool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the diaphragm. *N Engl J Med* 2012;366(10):932–942.
8. Matamis D, Soilemezi E, Tsagourias M, et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med* 2013;39(5):801–810.



9. Goligher EC, Laghi F, Detsky ME, et al. Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med* 2015;41(4):642–649.
10. Llamas-Álvarez AM, Tenza-Lozano EM, Latour-Pérez J. Diaphragm and Lung Ultrasound to Predict Weaning Outcome: Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2017;152(6):1140–1150.
11. Dres M, Dubé B-P, Mayaux J, et al. Coexistence and Impact of Limb Muscle and Diaphragm Weakness at Time of Liberation from Mechanical Ventilation in Medical Intensive Care Unit Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017;195(1):57–66.
12. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(6):689–700.
13. Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G, et al. Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project. 2013. p. 62–67.
14. Lytwyn J, Stammers AN, Kehler DS, et al. The impact of frailty on functional survival in patients 1 year after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154(6):1990–1999.
15. Arora NS, Rochester DF. Effect of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass, thickness, and area. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1982;52(1):64–70.
16. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173(5):489–495.
17. Dalhousie University. Clinical Frailty Scale [Internet]. Geriatric Medicine Research. 2009 [cited 2018 Mar 21];:1–1. Available from: <http://geriatricresearch.medicine.dal.ca/pdf/Clinical%20Frailty%20Scale.pdf>

18. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, et al. Gait Speed as an Incremental Predictor of Mortality and Major Morbidity in Elderly Patients Undergoing Cardiac Surgery. *JAC* 2010;56(20):1668–1676.
19. Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet] 2012;5(2):222–228. Available from: <http://circoutcomes.ahajournals.org/content/5/2/222.full.pdf>
20. Forcillo J, Condado JF, Ko Y-A, et al. Assessment of Commonly Used Frailty Markers for High- and Extreme-Risk Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg* 2017;104(6):1939–1946.
21. Bohannon RW, Peolsson A, Massy-Westropp N, Desrosiers J, Bear-Lehman JB. Reference values for adult grip strength measured with a Jamar dynamometer: a descriptive meta-analysis. *Physiotherapy* 2006;92(1):11–15.
22. Nissinen J, Biancari F, Wistbacka JO, et al. Pulmonary function and immediate and late outcome after coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2010;51(6):915–921.
23. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(4):734–44– discussion 744–5.
24. National Healthcare Safety Network Team. Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated Pneumonia [PNEU]) Event. In: National Healthcare Safety Network Team, editor. National Healthcare Safety Network NHSN Patient Safety Component Manual. Center for Disease Control and Prevention; 2018. p. 6–1 to 6–15.
25. Society of Thoracic Surgeons. STS National Database [Internet]. [cited 2018 Apr 1]; Available from: <https://www.sts.org/quality-safety/performance-measures/descriptions#ProlongedIntubation>

26. Dubé B-P, Dres M, Mayaux J, Demiri S, Similowski T, Demoule A. Ultrasound evaluation of diaphragm function in mechanically ventilated patients: comparison to phrenic stimulation and prognostic implications. *Thorax* 2017;72(9):811–818.
27. Ubben JFH, Lance MD, Buhre WF, Schreiber JU. Clinical strategies to prevent pulmonary complications in cardiac surgery: an overview. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29(2):481–490.
28. Lobdell KW, Whitman G, Cain WT. STS Prolonged Ventilation Webinar [Internet]. Society of Thoracic Surgeons; 2014. Available from: <https://www.sts.org/learning-center/webinars>
29. Kilic A, Ohkuma R, Grimm JC, et al. A novel score to estimate the risk of pneumonia after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151(5):1415–1420.
30. Strobel RJ, Liang Q, Zhang M, et al. A Preoperative Risk Model for Postoperative Pneumonia After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 2016;102(4):1213–1219.
31. Ailawadi G, Chang HL, O'Gara PT, et al. Pneumonia after cardiac surgery: Experience of the National Institutes of Health/Canadian Institutes of Health Research Cardiothoracic Surgical Trials Network. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153(6):1384–1391.e3.
32. Polese G, Lubli P, Mazzucco A, Luzzani A, Rossi A. Effects of open heart surgery on respiratory mechanics. *Intensive Care Med* 1999;25(10):1092–1099.
33. Babik B, Asztalos T, Peták F, Deak ZI, Hantos Z. Changes in respiratory mechanics during cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003;96(5):1280–1287.
34. Gilbert TB, Barnas GM, Sequeira AJ. Impact of pleurotomy, continuous positive airway pressure, and fluid balance during cardiopulmonary bypass on lung mechanics and oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10(7):844–849.

35. Roosens C, Heerman J, De Somer F, Caes F, Van Belleghem Y, Poelaert JI. Effects of off-pump coronary surgery on the mechanics of the respiratory system, lung, and chest wall: Comparison with extracorporeal circulation. *Critical Care Medicine* 2002;30(11):2430–2437.
36. Albu G, Babik B, Késmárky K, Balázs M, Hantos Z, Peták F. Changes in airway and respiratory tissue mechanics after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* [Internet] 2010;89(4):1218–1226. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497509026162>
37. Bignami E, Guarnieri M, Saglietti F, et al. Mechanical Ventilation During Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30(6):1668–1675.
38. Ng CSH, Wan S, Yim APC, Arifi AA. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2002;121(4):1269–1277.
39. Sobonya RE, Kleinerman J, Primiano F, Chester ED. Pulmonary changes in cardiopulmonary bypass: short-term effects on granular pneumocytes. *Chest* 1972;61(2):154–158.
40. Griese M, Wilnhammer C, Jansen S, Rinker C. Cardiopulmonary bypass reduces pulmonary surfactant activity in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118(2):237–244.
41. Agostoni P, Banfi C, Brioschi M, et al. Surfactant protein B and RAGE increases in the plasma during cardiopulmonary bypass: a pilot study. *Eur Respir J* 2011;37(4):841–847.
42. Friedrich B, Schmidt R, Reiss I, et al. Changes in biochemical and biophysical surfactant properties with cardiopulmonary bypass in children. *Critical Care Medicine* 2003;31(1):284–290.
43. Matthay MA, Wiener-Kronish JP. Respiratory management after cardiac surgery. *Chest* 1989;95(2):424–434.

44. Light RW. Pleural effusions after coronary artery bypass graft surgery. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8(4):308–311.
45. Tenling A, Hachenberg T, Tyden H, Wegenius G, Hedenstierna G. Atelectasis and gas exchange after cardiac surgery. *Anesthesiology* 1998;89(2):371–378.
46. Verheij J, van Lingen A, Raijmakers PGHM, et al. Pulmonary abnormalities after cardiac surgery are better explained by atelectasis than by increased permeability oedema. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(9):1302–1310.
47. Duggan M, Kavanagh BP. Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology* 2005;102(4):838–854.
48. Lerolle N, Guerot E, Dimassi S, et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2009;135(2):401–407.
49. Cohen AJ, Katz MG, Katz R, Mayerfeld D, Hauptman E, Schachner A. Phrenic nerve injury after coronary artery grafting: is it always benign? *ATS* 1997;64(1):148–153.
50. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011;183(3):364–371.
51. Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 2008;358(13):1327–1335.
52. Lauruschkat AH, Arnrich B, Albert AA, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for pulmonary complications after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(5):1047–1053.
53. Goligher EC, Fan E, Herridge MS, et al. Evolution of Diaphragm Thickness during Mechanical Ventilation. Impact of Inspiratory Effort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015;192(9):1080–1088.

**Table 1 – Patient characteristics**

Variable	All patients (n=115)		No pulmonary complications (n=81)		Pulmonary complications (n=34)		Uni- variate p-value
	Mean, Median or n	SD, IQR, or %	Mean, Media n or n	SD, IQR, or %	Mean, Media n or n	SD, IQR, or %	
Age (years)*	65	(57-70)	64	(57-70)	66	(61-72)	0.132
Gender (mâle)	90	(78.3%)	63	(77.8%)	27	(79.4%)	0.846
BMI*	28.0	(24.3-31.0)	27.7	(23.5-30.4)	29.2	(26.1-34.6)	0.088
Active tobacco use <sup>+</sup>	15	(13.1 %)	11	(13.8 %)	4	(11.8 %)	0.999
COPD <sup>+</sup>	7	(6.1%)	5	(6.2%)	2	(5.9%)	0.999
Asthma <sup>+</sup>	5	(4.3%)	3	(3.7%)	2	(5.9%)	0.631
Sleep apnea	15	(13.0%)	10	(12.3%)	5	(15.2%)	0.688
Dyspnea	58	(50.4%)	39	(48.1%)	19	(55.9%)	0.449
Sputum production <sup>+</sup>	10	(8.7%)	9	(11.8%)	1	(2.9%)	0.170
Cough	18	(15.7%)	13	(17.1%)	5	(14.7%)	0.753
Bronchodilators	13	(11.3%)	7	(8.6%)	6	(17.6%)	0.164
FVC (L)	3.39	(± 1.03)	3.44	(± 1.05)	3.27	(± 0.98)	0.429
FVC (% predicted)	91.3	(± 18.5)	92.5	(± 18.7)	88.5	(± 18.1)	0.297
FEV <sub>1</sub> (L)	2.65	(± 0.79)	2.68	(± 0.81)	2.57	(± 0.74)	0.475
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	93.2	(± 19.5)	93.6	(± 19.1)	92.3	(± 20.4)	0.754
FEV <sub>1</sub> /FVC ratio (%)	78.7	(± 6.9)	78.5	(± 6.9)	79.2	(± 6.9)	0.638
SpO <sub>2</sub> on RA (%)*	97	(96-98)	97	(96-98)	97	(96-97)	0.064
Respiratory Rate*	15	(14-16)	14	(13-16)	16	(14-18)	0.006
NYHA class							0.030
	1	43 (37.4%)	33 (40.7%)	10 (29.4%)			
	2	54 (47.0%)	40 (49.4%)	14 (41.2%)			
	3	18 (15.6%)	8 (9.9%)	10 (29.4%)			
LVEF (%)*	60	(47-60)	60	(45-60)	60	(50-60)	0.778
LV dilatation <sup>+</sup>	21	(18.3 %)	17	(24.6 %)	4	(13.8 %)	0.289
Myocardial Infarction	30	(26.1%)	20	(24.7%)	10	(29.4%)	0.599
Unstable angina	19	(16.5%)	12	(14.8%)	7	(20.6%)	0.447
Peripheral vascular disease	14	(12.2%)	9	(11.1%)	5	(14.7%)	0.591
Diabetes Mellitus	35	(30.4%)	19	(23.8%)	16	(47.1%)	0.014
eGFR (Cockroft-Gault)*	90	(81-97)	87	(81-97)	95	(73-101)	0.946
Clinical Frailty Scale <sup>#</sup>							0.101
	1	16 (14.2%)	13 (16.0%)	3 (9.4%)			
	2	30 (26.5%)	23 (28.4%)	7 (21.9%)			
	3	46 (40.7%)	33 (40.7%)	13 (40.6%)			
	4	15 (13.3%)	8 (9.9%)	7 (21.9%)			
	5	5 (4.4%)	3 (3.7%)	2 (6.3%)			
	6	1 (0.9)	1 (1.2%)	0 (0%)			
Grip Strength (lbs)	79	(± 30)	79	(± 30)	80	(± 30)	0.845
Grip Strength (% predict)	93.4	(± 24.0)	92.8	(± 23.3)	95.1	(± 26.0)	0.842
5-meter walk test*(sec)	4.4	(3.5-5.2)	4.2	(3.4-4.9)	4.6	(3.8-5.9)	0.069
EuroScore II*	1.52	(0.96-2.74)	1.46	(0.96-2.24)	1.85	(0.96-5.19)	0.088

\* not normally distributed, median and interquartile range(IQR) provided, Man-Whitney U test used for p-value; <sup>+</sup> Fisher's Exact Test used; <sup>#</sup> Kruskal-Wallis Test used; Abbreviations used: BMI: Body Mass Index; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate; FEV<sub>1</sub>: Forced Expiratory Volume in the first second; FVC: Forced Vital Capacity; LV: Left Ventricle; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction; NYHA: New York Heart Association; SD: Standard deviation; SpO<sub>2</sub>: Oxygen Hemoglobin Saturation determined by pulse oximetry.

**Table 2 – Diaphragm assessment and pulmonary complications**

Variable	Total (n=115)	No pulmonary complication (n=81)	Pulmonary complication (n=34)	MWU p-value
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	
Preoperative right diaphragm end-expiratory thickness (cm)	0.24 (0.19-0.27)	0.24 (0.19-0.27)	0.22 (0.19-0.27)	0.778
Preoperative left diaphragm end-expiratory thickness (cm)	0.21 (0.17-0.24)	0.20 (0.16-0.24)	0.21 (0.18-0.24)	0.801
Preoperative mean diaphragm end-expiratory thickness (cm)	0.22 (0.19-0.26)	0.22 (0.19-0.25)	0.22 (0.19-0.26)	0.898
Preoperative right Thickening Fraction	36% (23-53%)	38% (23-54%)	31% (20-52%)	0.218
Preoperative left Thickening fraction	43% (29-61%)	48% (31-63%)	36% (27-50%)	0.088
Preoperative mean Thickening fraction	40% (33-52%)	44% (33-58%)	37% (31-45%)	0.026
Post-operative mean thickening fraction	25% (18-33%)	28% (19 - 35%)	22% (17-26%)	0.006
Mean change in thickening fraction*	-17% (13-21%)	-17% (12-22%)	-16 (10-21%)	0.786

\*Mean difference with paired and 95% confidence interval between brackets.

IQR: Interquartile range;

**Table 3 – Post-operative Pulmonary Complications**

Complication	Total (n=115)		Preoperative TF <sub>di</sub> < 40 % (n=57)		Preoperative TF <sub>di</sub> ≥ 40 % (n=58)		p-value
	n	%	n	%	n	%	
Pneumonia*	2	1.7%	2	3.5%	0	0%	0.243
ARDS	0	0%	0	0	0	0%	-
Prolonged Mechanical Ventilation*	4	3.5%	4	7.0%	0	0%	0.057
Atelectasis	41	35.7%	24	42.1%	17	29.3%	0.152
Clinically Significant Atelectasis	32	27.8%	21	36.8%	11	19.0%	0.032
Respiratory complications (composite)	34	29.6%	23	40.4%	11	19.0%	0.012
Death	1	0.9%	1	1.7%	0	0%	-

\*Fisher's Exact Test used

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; TF<sub>di</sub>: Thickening fraction of the diaphragm



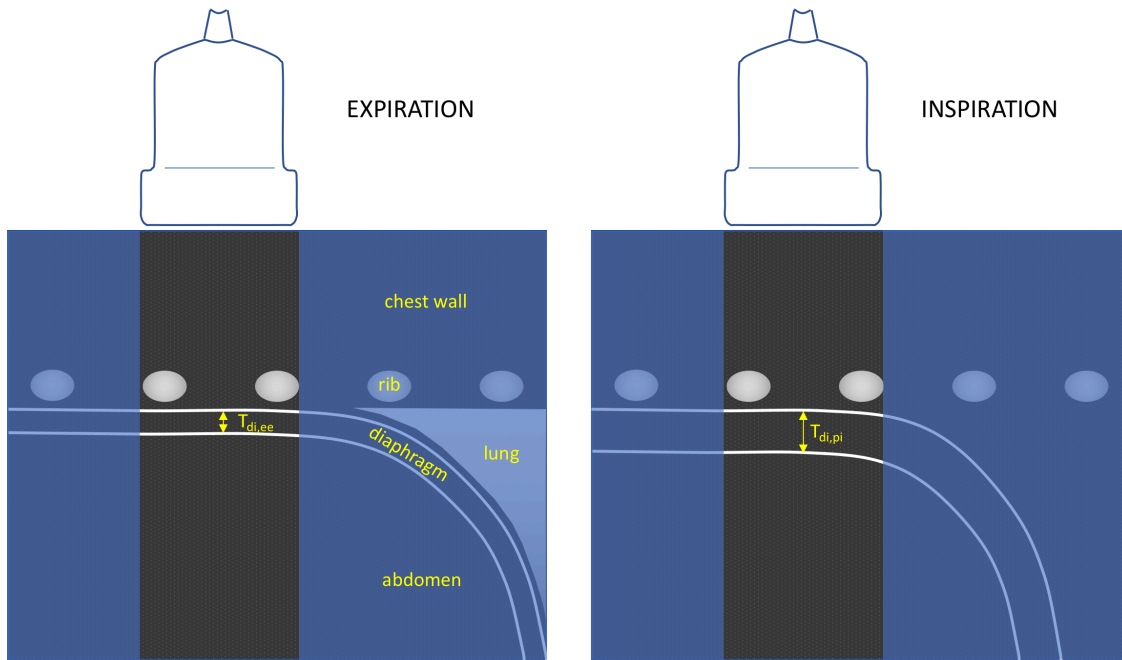
**Table 4 – Preoperative risk factors of respiratory complications**

Variable	Simple regression			Multiple regression		
	OR	95%CI	p-value	OR	95%CI	p-value
Age	1.03	0.99-1.08	0.136	-	-	-
BMI	1.06	0.99-1.14	0.103	-	-	-
Diabetes Mellitus*	2.85	1.22-6.66	0.015	3.88	1.51-9.94	0.005
COPD	0.95	0.18-5.15	0.953	-	-	-
Active smoking	0.84	0.25-2.84	0.774	-	-	-
Resting preoperative respiratory rate*	1.23	1.05-1.43	0.009	1.25	1.06-1.47	0.008
FVC (% predicted)	0.99	0.97-1.01	0.295	-	-	-
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	1.00	0.98-1.02	0.752	-	-	-
NYHA Class $\geq$ 3*	3.80	1.36-10.73	0.012	-	-	-
EuroScore II*	1.18	1.03-1.36	0.020	-	-	-
CFS $\geq$ 4	2.25	0.84-6.03	0.107	-	-	-
5-meter walk test	1.61	0.90-1.50	0.250	-	-	-
Grip strength (% predicted)	1.49	0.28-8.00	0.643	-	-	-
Pre-operative TF <sub>di</sub> <0.4*	2.89	1.24-6.71	0.014	2.84	1.14-7.07	0.024

\*Entered in the backward selection model

BMI: Body Mass Index; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; FVC: Forced Vital Capacity; FEV<sub>1</sub>: Forced Expiratory Volume in 1 second; NYHA: New York Heart Association; TF<sub>di</sub>: Thickening Fraction of the diaphragm

## FIGURE LEGENDS



### Figure 1 – Thickening fraction of the diaphragm measurement method

A linear high frequency probe is placed along the mid-axillary line. The depth is set at approximately 15 cm. The zone of apposition of the diaphragm with the chest wall is located caudal to costodiaphragmatic recess. A good acoustic window is found between two ribs and a 2D-clip is acquired while the patient is asked to perform a maximal inspiratory effort, starting from functional residual capacity. The thickness of the diaphragm is measured at end-expiration ( $T_{di,ee}$ ) and at peak-inspiration ( $T_{di,pi}$ ).  $TF_{di}$  is calculated with the following formula:  $TF_{di} = (T_{di,pi} - T_{di,ee}) / T_{di,ee}$ .

## APPENDIX

### Preoperative risk factors of respiratory complications (Logistic regression)

With TF<sub>di</sub> analyzed as a continuous variable

Variable	Simple variable			Multivariable		
	OR	CI <sub>.95</sub>	p-value	OR	CI <sub>.95</sub>	p-value
Age	1.03	0.99-1.08	0.136	-	-	-
BMI	1.06	0.99-1.14	0.103	-	-	-
Diabetes Mellitus	2.85	1.22-6.66	0.015	3.83	1.51-9.71	0.005
COPD	0.95	0.18-5.15	0.953	-	-	-
Active smoking	0.84	0.25-2.84	0.774	-	-	-
Resting pre-operative respiratory rate*	1.23	1.05-1.43	0.009	1.25	1.06-1.47	0.009
FVC (% predicted)	0.99	0.97-1.01	0.295	-	-	-
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	1.00	0.98-1.02	0.752	-	-	-
NYHA Class $\geq$ 3*	3.80	1.36-10.73	0.012	-	-	-
EuroScore II*	1.18	1.03-1.36	0.020	-	-	-
CFS $\geq$ 4*	2.25	0.84-6.03	0.107	-	-	-
5-meter walk test	1.61	0.90-1.50	0.250	-	-	-
Grip strength (% predicted)	1.49	0.28-8.00	0.643	-	-	-
Pre-operative TF <sub>di</sub> (continuous)*	0.040	0.003-0.630	0.022	0.039	0.002-0.872	0.041

\*Entered in the backward selection model

## **Chapitre 5. Discussion**

### **5.1 Résumé des résultats**

Dans notre étude de cohorte prospective réalisée chez des adultes subissant une intervention chirurgicale cardiaque, 34 des 115 patients ont développé des complications pulmonaires postopératoires. Comme nous l'avions supposé, un  $TF_{di}$  inférieur à 40 % en préopératoire était associé à une augmentation du risque de complications pulmonaires (Ratio de cote 2.84;  $IC_{95\%}$  1,14-7,07), défini *a priori* comme le développement de pneumonie, d'atélectasie cliniquement significative ou de ventilation mécanique prolongée. La survenue de ces complications était associée à une augmentation significative de la durée de séjour aux soins intensifs et à l'hôpital. Les six patients qui ont développé des pneumonies ou qui ont nécessité une ventilation mécanique prolongée avaient un  $TF_{di}$  inférieur à 40 % en préopératoire. Le  $TF_{di}$  diminuait significativement en postopératoire et demeurait inférieur chez les patients avec complications pulmonaires.

### **5.2 Les complications pulmonaires postopératoires de la chirurgie cardiaque**

L'incidence de complications pulmonaires postopératoires de la chirurgie cardiaque varie grandement dans la littérature. Ceci est dû aux multiples définitions qui ont été utilisées. Les taux de complications individuelles sont plus faciles à comparer. Ainsi, l'incidence de ventilation mécanique prolongée de plus de 24 heures dans le registre de la STS pour des pontages est de 10 %, (212) ce qui est bien plus haut que le taux de 3,5 % dans notre cohorte. De façon similaire, nous avons constaté une incidence de pneumonie dans notre cohorte de 1,7 %, ce qui est près de la limite inférieure de l'incidence rapportée dans les cohortes récentes (1,2-5,7 %). (184-189) Ces différences pourraient être dues à l'exclusion des patients les plus malades nécessitant un support mécanique ou une chirurgie urgente. Ces facteurs ont été associés à un risque accru de pneumonie et de ventilation mécanique prolongée dans la

littérature. (184,187,188,213,218-220,222-224,235) Tel que discuté au chapitre 2, l'incidence d'atélectasie à la radiographie pulmonaire peut aller jusqu'à plus de 70 % et varie selon l'intervention chirurgicale. (177) L'incidence d'atélectasie dans notre cohorte était de 36 %, ce qui est inférieur aux taux rapportés. Sans compter que l'ajout de l'échographie pulmonaire aurait pu augmenter notre sensibilité. (292,293) L'application d'un protocole d'extubation et de mobilisation précoce avec une durée médiane de ventilation mécanique de 5 heures ainsi que l'utilisation systématique la physiothérapie respiratoire intensive à l'Institut de Cardiologie de Montréal peuvent également avoir contribué aux bas taux d'atélectasie observés.

### **5.3 La fonction diaphragmatique préopératoire**

Une faiblesse relative du diaphragme était très commune chez les patients inclus dans l'étude. En effet, la valeur moyenne de  $TF_{di,max}$  chez des sujets sains est d'environ 80 à 100 % avec le 5<sup>e</sup> percentile de 20 à 30 %. (46) (Voir tableau III) En comparaison, la médiane du  $TF_{di,max}$  préopératoire des patients de notre étude était de 40 %, soit la moitié de la normale. Un patient sur cinq avait un  $TF_{di,max}$  inférieur au 5<sup>e</sup> percentile de la normale. De plus, la médiane de  $T_{di,ee}$  préopératoire était 0,23 cm chez les hommes et de 0,19 cm chez les femmes alors que les valeurs normales sont de 0,38 cm et de 0,27 cm respectivement. (46) (Voir tableau II) L'atrophie et la faiblesse du diaphragme dans notre cohorte pourraient être expliquées par une diminution de l'activité physique dans le contexte de symptômes cardiaques à l'effort ou dans le contexte d'une fatigue secondaire à un travail respiratoire chroniquement augmenté. Il y avait un seul patient avec une paralysie hémidiaphragmatique complète à droite en préopératoire avec un  $TF_{di,max}$  de 6 % à droite alors qu'il était de 67 % à gauche avec une absence de mouvement du dôme diaphragmatique droit. Celui-ci a développé une atélectasie cliniquement significative et une ventilation mécanique prolongée en postopératoire.

Plusieurs éléments peuvent expliquer pourquoi la réserve contractile diaphragmatique préopératoire serait un atout important dans la prévention des complications pulmonaires postopératoire de la chirurgie cardiaque. Il est bien démontré que la compliance du système respiratoire diminue significativement après une intervention chirurgicale cardiaque, ce qui a

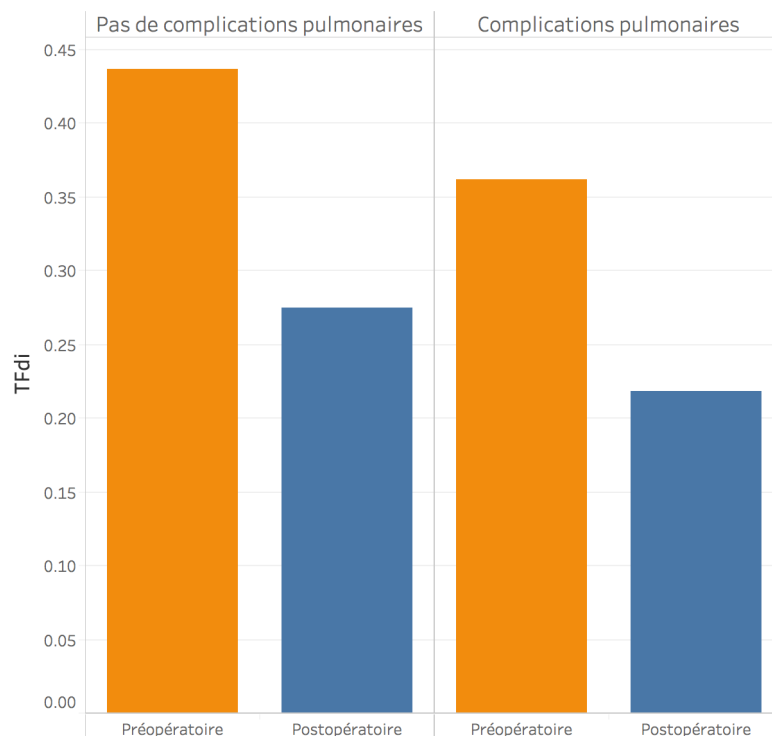
pour effet d'augmenter le travail respiratoire. (141-145) De plus, la ventilation des poumons est suspendue pour une période prolongée durant la CEC. (294) La douleur au site chirurgical, l'expansion thoracique et l'utilisation des muscles chirurgicaux, en plus de rendre plus difficile la mobilisation des sécrétions. La CEC entraîne également une fuite capillaire pulmonaire (164) and ainsi que des altérations du surfactant. (154,155,295-297) En outre, jusqu'à 89 % des patients développent des épanchements pleuraux après l'opération. (176) Tous ces facteurs contribuent à la formation d'atélectasie et à une augmentation du travail respiratoire. (132,183) L'atélectasie serait un facteur de risque important pour le développement des autres complications pulmonaires. (131) Ainsi, la contractilité diaphragmatique est d'une importance capitale pour rouvrir les zones de poumon collabées et permettre une ventilation efficace face à l'augmentation du travail respiratoire. (144)

## **5.4 La fonction diaphragmatique postopératoire**

La diminution de  $TF_{di}$  suite à l'intervention chirurgicale était attendue. (Figure 12) Il a déjà été démontré dans le passé qu' $EX_{di}$  diminuait après la chirurgie cardiaque, même chez les patients avec une évolution postopératoire normale. (29) Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette diminution. La ventilation mécanique, surtout en mode contrôlé, induit rapidement une dysfonction diaphragmatique. (68,69) De plus, les nerfs phréniques peuvent être lésés durant l'intervention chirurgicale. (103) Il est toutefois important de noter que  $TF_{di}$  à effort maximal est affecté par l'effort de l'individu. Ainsi, la diminution observée de  $TF_{di}$  peut également être expliquée par une diminution de l'effort secondaire à la douleur postopératoire. Cependant, le changement post-opératoire de  $TF_{di}$  observé dans notre étude (tableau 2 du manuscrit et figure 12) était similaire chez les individus avec ou sans complications respiratoires. Ainsi, il semblerait que la différence de  $TF_{di}$  observée en préopératoire entre les deux groupes soit le principal déterminant de la différence de  $TF_{di}$  observée en postopératoire.

L'association constatée entre  $TF_{di}$  postopératoire et les complications respiratoires était également attendue. Il est logique de croire que la fonction du diaphragme en post-opératoire est plus directement reliée au développement de complications que la fonction préopératoire.

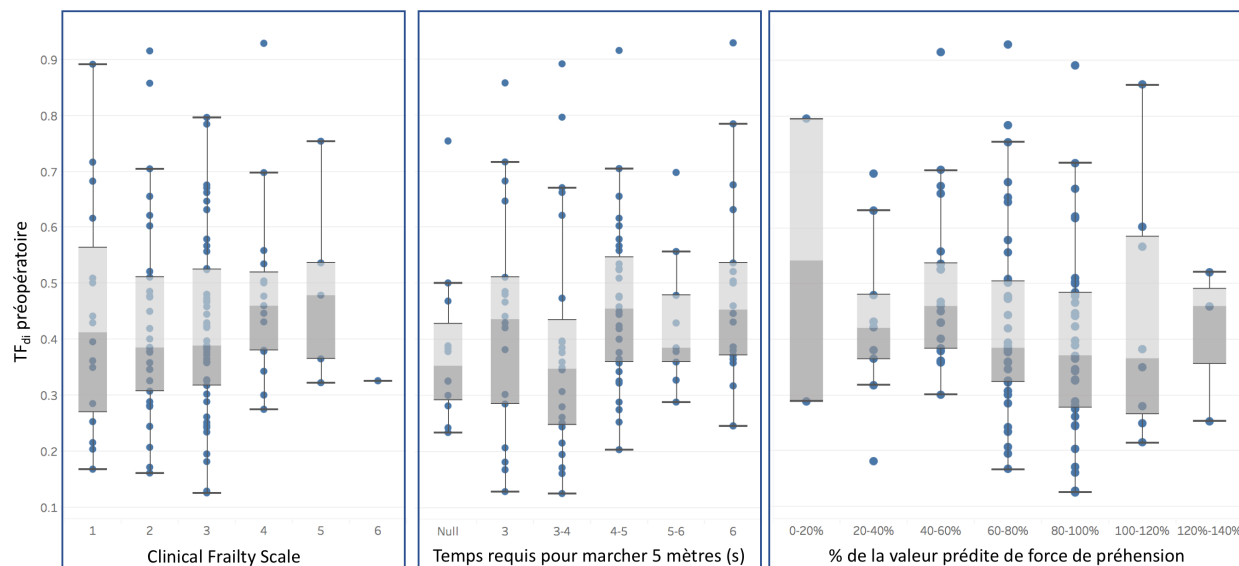
Ainsi un événement intraopératoire pourrait avoir entraîné une détérioration marquée de la fonction diaphragmatique d'un individu. Toutefois, il est possible que ce signal soit perdu dans une diminution généralisée de l'effort en postopératoire qui affecte  $TF_{di,max}$  même chez ceux avec une contractilité intrinsèque préservée. De plus, contrairement au  $TF_{di}$  préopératoire, la relation entre  $TF_{di}$  et le développement de complications respiratoires peut aller dans les deux sens. La faiblesse du diaphragme peut être à l'origine des complications, mais elle peut aussi en être la conséquence. Ainsi, un individu ventilé pendant plus longtemps peut avoir développé une dysfonction diaphragmatique secondaire à la ventilation mécanique. L'évaluation de la fonction diaphragmatique préopératoire apparaît donc comme un marqueur plus intéressant de susceptibilité aux complications respiratoires, d'autant plus qu'elle pourrait permettre d'instaurer précocement des mesures préventives



**Figure 12. Évolution de  $TF_{di}$  médian chez les patients avec et sans complications pulmonaires**  
 $TF_{di}$  : Épaississement du diaphragme

## 5.5 La fragilité et la sarcopénie

La CFS, la vitesse de locomotion et la force de préhension n'étaient pas associées avec le risque de complications pulmonaires de la chirurgie cardiaque dans notre cohorte. Toutefois, seulement 6 patients (5 %) ont été classifiés comme fragiles ( $CFS \geq 5$ ). Ceci pourrait être dû à une sélection restrictive des candidats chirurgicaux par les chirurgiens et les cardiologues, surtout avec la disponibilité d'alternatives telles que les interventions coronariennes et valvulaires percutanées. Une vitesse de locomotion anormale et une force de préhension  $< 70\%$  de la valeur prédite étaient plus fréquentes, étant présente chez 30 patients (26 %) et 21 (18 %) des patients respectivement. Bien que ces indicateurs aient été associés à une augmentation de la morbidité et de la mortalité postopératoire, leur association spécifique avec les complications pulmonaires n'avait jamais été évaluée dans le contexte de la chirurgie cardiaque. Dans notre cohorte, il n'y avait pas d'association significative entre ces indicateurs (CFS, force de préhension et vitesse de locomotion) et  $TF_{di}$ . (figure 13) Ainsi, il est possible que la faiblesse du diaphragme et la faiblesse périphérique se développent indépendamment l'une de l'autre, tel que démontré chez les patients sous ventilation mécanique. (10)



**Figure 13.  $TF_{di}$  en fonction des indicateurs de fragilité et de sarcopénie**



## **5.6 Les autres facteurs préopératoires associés aux complications pulmonaires**

Une fréquence respiratoire préopératoire élevée et la présence de diabète étaient également associées à une augmentation du risque de complications pulmonaires dans notre cohorte. La tachypnée peut être une manifestation d'une multitude de problèmes telle qu'une augmentation de la demande métabolique, de l'espace mort, du travail respiratoire, ou une faiblesse des muscles respiratoires. Dans tous les cas, ceci entraîne une diminution de la réserve physiologique respiratoire de l'individu. Il n'est donc pas surprenant que ce soit associé à la survenue de complications pulmonaires. De façon analogue, une association entre une fréquence respiratoire préopératoire > 15 par minute et le risque de ventilation mécanique prolongée suite à une chirurgie cardiaque a déjà été décrite. (298) Pour ce qui est du diabète, il a déjà été associé à une augmentation du risque d'insuffisance respiratoire, de réintubation et de ventilation mécanique prolongée. (288,298,299) Ceci pourrait être dû à une atteinte microvasculaire préexistante du poumon. (299)

## **5.7 Limites de l'étude**

Les résultats de cette étude sont à interpréter avec prudence. D'abord, il est possible que l'étude ait manqué de puissance pour détecter des changements moins importants, mais significatifs du risque de complications pulmonaires associées aux indicateurs de fragilité et de sarcopénie. De plus, dans notre expérience,  $T_{di,ee}$  variait significativement selon la localisation exacte de la sonde échographique au niveau de la zone d'apposition du diaphragme. La trop grande variabilité intra-individuelle pourrait expliquer l'absence d'association entre  $T_{di,ee}$  et l'incidence de complications pulmonaires. Nous n'avons pas marqué la peau des patients, ceci aurait pu permettre d'améliorer la fiabilité de la mesure répétée de  $T_{di,ee}$  après l'opération. (55) Toutefois, marquer la peau n'aurait pas eu d'impact sur notre capacité à comparer les patients entre eux. Afin d'augmenter la précision de la mesure, nous aurions pu les mesurer à plusieurs endroits et en faire la moyenne. Heureusement, étant donné que l'épaississement ( $TF_{di}$ ) est une variable

relative, la variabilité de l'épaisseur absolue ne devrait pas l'avoir affectée en théorie. Finalement, la limite principale de l'étude concerne la mesure de  $TF_{di,max}$  postopératoire. En effet, la douleur postopératoire doit avoir considérablement limité l'effort qu'ont pu fournir les patients comparativement à celui qu'ils ont fourni en préopératoire. Ainsi,  $TF_{di,max}$  postopératoire représente probablement moins fidèlement les propriétés contractiles intrinsèques du patient, mais plutôt l'effort maximal qu'ils sont capables de fournir dans le contexte de la douleur. Ceci n'est toutefois pas dénié d'intérêt. Même si le diaphragme est demeuré aussi fort après la chirurgie, si la douleur limite l'utilisation complète de sa force, cela a probablement un effet significatif sur le travail respiratoire qu'il est en mesure de fournir et sur sa capacité à rouvrir les zones atelectasiées. Afin de contourner ce problème, il pourrait être intéressant d'étudier  $TF_{di}$  en réponse à une stimulation magnétique transcutanée des nerfs phréniques avant et après l'opération. En terminant, il est toutefois important de noter qu'aucune des limitations mentionnées ne devrait avoir affecté la relation entre le  $TF_{di,max}$  préopératoire et l'incidence de complications pulmonaires, ce qui était notre analyse principale.

## Conclusion

Dans cette étude de cohorte prospective réalisée chez des adultes subissant une intervention chirurgicale cardiaque, nous avons démontré une association significative entre une faiblesse préopératoire du diaphragme, déterminée par un épaissement ( $TF_{di}$ ) inférieur à 40 %, et une augmentation du risque de complications pulmonaires, soit le développement de pneumonie, d'atélectasie cliniquement significative ou de ventilation mécanique prolongée (> 24 h). L'ensemble des patients ayant développé une pneumonie ou ayant nécessité une ventilation mécanique prolongée avaient un  $TF_{di}$  inférieur à 40 % en préopératoire. Le  $TF_{di}$  diminuait significativement en postopératoire et demeurait inférieur chez les patients avec complications pulmonaires. Ce marqueur facilement accessible de faiblesse diaphragmatique pourrait donc aider à identifier les patients vulnérables qui bénéficieraient le plus de stratégies préventives telles que l'entraînement préopératoire des muscles inspiratoires.

## Bibliographie

1. Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications. *British Journal of Anaesthesia*. 2017 Mar 1;118(3):317–34.
2. Weissman C. Pulmonary complications after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004 Sep;8(3):185–211.
3. Hulzebos EHJ, Smit Y, Helders PPJM, Van Meeteren NLU. Preoperative physical therapy for elective cardiac surgery patients. Hulzebos EH, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012;11(4):CD010118.
4. Hulzebos EHJ, Helders PJM, Favié NJ, De Bie RA, Brutel de la Riviere A, Van Meeteren NLU. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006 Oct 18;296(15):1851–7.
5. García-Delgado M, Navarrete-Sánchez I, Colmenero M. Preventing and managing perioperative pulmonary complications following cardiac surgery. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2014 Apr;27(2):146–52.
6. Zarbock A, Mueller E, Netzer S, Gabriel A, Feindt P, Kindgen-Milles D. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure following cardiac surgery protects from postoperative pulmonary complications: a prospective, randomized, controlled trial in 500 patients. *Chest*. American College of Chest Physicians; 2009 May;135(5):1252–9.
7. McCool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the diaphragm. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8;366(10):932–42.
8. Matamis D, Soilemezi E, Tsagourias M, Akoumianaki E, Dimassi S, Boroli F, et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med*. Springer-Verlag; 2013 Jan 24;39(5):801–10.
9. Goligher EC, Laghi F, Detsky ME, Farias P, Murray A, Brace D, et al. Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med*. 2015 Apr;41(4):642–9.
10. Dres M, Dubé B-P, Mayaux J, Delemazure J, Reuter D, Brochard L, et al. Coexistence and Impact of Limb Muscle and Diaphragm Weakness at Time of Liberation from Mechanical Ventilation in Medical Intensive Care Unit Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017 Jan 1;195(1):57–66.

11. Llamas-Álvarez AM, Tenza-Lozano EM, Latour-Pérez J. Diaphragm and Lung Ultrasound to Predict Weaning Outcome: Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2017 Dec;152(6):1140–50.
12. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K, et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug 8;70(6):689–700.
13. Lytwyn J, Stammers AN, Kehler DS, Jung P, Alexander B, Hiebert BM, et al. The impact of frailty on functional survival in patients 1 year after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Dec;154(6):1990–9.
14. Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G, Viña J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, et al. Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project. 2013. pp. 62–7.
15. Arora NS, Rochester DF. Effect of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass, thickness, and area. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982 Jan;52(1):64–70.
16. Qureshi A. Diaphragm paralysis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009 Jun;30(3):315–20.
17. Polla B, D'Antona G, Bottinelli R, Reggiani C. Respiratory muscle fibres: specialisation and plasticity. *Thorax*. 2004 Sep;59(9):808–17.
18. Nason LK, Walker CM, McNeeley MF, Burivong W, Fligner CL, Godwin JD. Imaging of the diaphragm: anatomy and function. *Radiographics*. 2012 Mar;32(2):E51–70.
19. Pinet C. [Structure, action and recruitment of the respiratory muscles during exercise]. *Rev Mal Respir*. 2005 Feb;22(1 Pt 2):2S9–18.
20. Laghi F, Shaikh H. Expiratory Diaphragmatic Recruitment in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Happy Coincidence or Much More? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 3rd ed. 2017 Jun 15;195(12):1548–50.
21. Pellegrini M, Hedenstierna G, Roneus A, Segelsjö M, Larsson A, Perchiazzi G. The Diaphragm Acts as a Brake during Expiration to Prevent Lung Collapse. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017 Jun 15;195(12):1608–16.
22. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. Vol. 166, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002. pp. 518–624.

23. Laroche CM, Mier AK, Moxham J, Green M. Diaphragm strength in patients with recent hemidiaphragm paralysis. *Thorax*. BMJ Publishing Group; 1988 Mar;43(3):170–4.
24. Mier-Jedrzejowicz A, Brophy C, Moxham J, Green M. Assessment of diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis*. American Lung Association; 1988 Apr;137(4):877–83.
25. Laroche CM, Carroll N, Moxham J, Green M. Clinical significance of severe isolated diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis*. American Lung Association; 1988 Oct;138(4):862–6.
26. Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003 Jul 1;168(1):10–48.
27. Davis J, Goldman M, Loh L, Casson M. Diaphragm function and alveolar hypoventilation. *Q J Med*. 1976 Jan;45(177):87–100.
28. Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest*. 2009 Feb;135(2):391–400.
29. Lerolle N, Guerot E, Dimassi S, Zegdi R, Faisy C, Fagon JY, et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest*. 2009 Feb;135(2):401–7.
30. Houston JG, Fleet M, Cowan MD, McMillan NC. Comparison of ultrasound with fluoroscopy in the assessment of suspected hemidiaphragmatic movement abnormality. *Clin Radiol*. 1995 Feb;50(2):95–8.
31. Cohen E, Mier A, Heywood P, Murphy K, Boulton J, Guz A. Excursion-volume relation of the right hemidiaphragm measured by ultrasonography and respiratory airflow measurements. *Thorax*. BMJ Publishing Group; 1994 Sep;49(9):885–9.
32. Umbrello M, Formenti P, Longhi D, Galimberti A, Piva I, Pezzi A, et al. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. *Crit Care*. 2015 Apr 13;19(1):161.
33. Dubé B-P, Dres M, Mayaux J, Demiri S, Similowski T, Demoule A. Ultrasound evaluation of diaphragm function in mechanically ventilated patients: comparison to phrenic stimulation and prognostic implications. *Thorax*. 2017 Sep;72(9):811–8.
34. Haji K, Royse A, Green C, Botha J, Canty D, Royse C. Interpreting diaphragmatic movement with bedside imaging, review article. *Journal of Critical Care*. 2016 Aug;34:56–65.

35. Multz AS, Aldrich TK, Prezant DJ, Karpel JP, Hendler JM. Maximal inspiratory pressure is not a reliable test of inspiratory muscle strength in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*. American Lung Association; 1990 Sep;142(3):529–32.
36. Aldrich TK, Spiro P. Maximal inspiratory pressure: does reproducibility indicate full effort? *Thorax*. BMJ Publishing Group; 1995 Jan;50(1):40–3.
37. Dubé B-P, Dres M. Diaphragm Dysfunction: Diagnostic Approaches and Management Strategies. *JCM*. 2016 Dec;5(12):113–20.
38. Polkey MI, Green M, Moxham J. Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax*. BMJ Publishing Group; 1995 Nov;50(11):1131–5.
39. Steier J, Kaul S, Seymour J, Jolley C, Rafferty G, Man W, et al. The value of multiple tests of respiratory muscle strength. *Thorax*. 2007 Nov;62(11):975–80.
40. Hamnegård CH, Wragg S, Kyroussis D, Mills G, Bake B, Green M, et al. Mouth pressure in response to magnetic stimulation of the phrenic nerves. *Thorax*. BMJ Publishing Group; 1995 Jun;50(6):620–4.
41. Sinderby CA, Beck JC, Lindström LH, Grassino AE. Enhancement of signal quality in esophageal recordings of diaphragm EMG. *Journal of Applied Physiology*. 1997 Apr;82(4):1370–7.
42. Bellani G, Mauri T, Coppadoro A, Grasselli G, Patroniti N, Spadaro S, et al. Estimation of patient's inspiratory effort from the electrical activity of the diaphragm. *Critical Care Medicine*. 2013 Jun;41(6):1483–91.
43. Dres M, Schmidt M, Ferre A, Mayaux J, Similowski T, Demoule A. Diaphragm electromyographic activity as a predictor of weaning failure. *Intensive Care Med*. 2012 Dec;38(12):2017–25.
44. Wait JL, Nahormek PA, Yost WT, Rochester DP. Diaphragmatic thickness-lung volume relationship in vivo. *Journal of Applied Physiology*. 1989 Oct;67(4):1560–8.
45. Cohn D, Benditt JO, Eveloff S, McCool FD. Diaphragm thickening during inspiration. *Journal of Applied Physiology*. 1997 Jul;83(1):291–6.
46. Boon AJ, Harper CJ, Ghahfarokhi LS, Strommen JA, Watson JC, Sorenson EJ. Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: quantitative values in normal subjects. *Muscle Nerve*. 2013 Jun;47(6):884–9.
47. Hellyer NJ, Andreas NM, Bernstetter AS, Cieslak KR, Donahue GF, Steiner EA, et al. Comparison of Diaphragm Thickness Measurements Among Postures Via Ultrasound Imaging. *PM R*. 2017 Jan;9(1):21–5.

48. McCool FD, Conomos P, Benditt JO, Cohn D, Sherman CB, Hoppin FG. Maximal inspiratory pressures and dimensions of the diaphragm. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997 Apr;155(4):1329–34.
49. Grosu HB, Lee YI, Lee J, Eden E, Eikermann M, Rose KM. Diaphragm muscle thinning in patients who are mechanically ventilated. *Chest*. 2012 Dec;142(6):1455–60.
50. Ferrari G, De Filippi G, Elia F, Panero F, Volpicelli G, Aprà F. Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation. *Crit Ultrasound J*. 2014;6(1):8.
51. Baldwin CE, Paratz JD, Bersten AD. Diaphragm and peripheral muscle thickness on ultrasound: intra-rater reliability and variability of a methodology using non-standard recumbent positions. *Respirology*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2011 Oct;16(7):1136–43.
52. Summerhill EM, El-Sameed YA, Glidden TJ, McCool FD. Monitoring recovery from diaphragm paralysis with ultrasound. *Chest*. 2008 Mar;133(3):737–43.
53. Gottesman E, McCool FD. Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997 May;155(5):1570–4.
54. De Bruin PF, Ueki J, Bush A, Khan Y, Watson A, Pride NB. Diaphragm thickness and inspiratory strength in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Thorax*. BMJ Publishing Group; 1997 May;52(5):472–5.
55. Goligher EC, Fan E, Herridge MS, Murray A, Vorona S, Brace D, et al. Evolution of Diaphragm Thickness during Mechanical Ventilation. Impact of Inspiratory Effort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015 Nov 1;192(9):1080–8.
56. Goligher EC, Dres M, Fan E, Rubenfeld GD, Scales DC, Herridge MS, et al. Mechanical Ventilation–induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018 Jan 15;197(2):204–13.
57. Baria MR, Shahgholi L, Sorenson EJ, Harper CJ, Lim KG, Strommen JA, et al. B-mode ultrasound assessment of diaphragm structure and function in patients with COPD. *Chest*. 2014 Sep;146(3):680–5.
58. DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, McCool FD. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax*. BMJ Publishing Group Ltd; 2014 May;69(5):423–7.



59. Zambon M, Greco M, Bocchino S, Cabrini L, Beccaria PF, Zangrillo A. Assessment of diaphragmatic dysfunction in the critically ill patient with ultrasound: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2017 Jan;43(1):29–38.
60. Vivier E, Mekontso Dessap A, Dimassi S, Vargas F, Lyazidi A, Thille AW, et al. Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during non-invasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2012 Apr 5;38(5):796–803.
61. Ueki J, De Bruin PF, Pride NB. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax.* BMJ Publishing Group; 1995 Nov;50(11):1157–61.
62. Crausman RS, Summerhill EM, McCool FD. Idiopathic diaphragmatic paralysis: Bell's palsy of the diaphragm? *Lung.* 2009 May;187(3):153–7.
63. Blumhof S, Wheeler D, Thomas K, McCool FD, Mora J. Change in Diaphragmatic Thickness During the Respiratory Cycle Predicts Extubation Success at Various Levels of Pressure Support Ventilation. *Lung.* 2016 Aug;194(4):519–25.
64. Similowski T, Yan S, Gauthier AP, Macklem PT, Bellemare F. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Engl J Med.* Massachusetts Medical Society; 1991 Sep 26;325(13):917–23.
65. Laghi F, Cattapan SE, Jubran A, Parthasarathy S, Warshawsky P, Choi Y-SA, et al. Is weaning failure caused by low-frequency fatigue of the diaphragm? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2003 Jan 15;167(2):120–7.
66. Demoule A, Jung B, Prodanovic H, Molinari N, Chanques G, Coirault C, et al. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact—a prospective study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2013 Jul 15;188(2):213–9.
67. Jung B, Moury PH, Mahul M, De Jong A, Galia F, Prades A, et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive Care Med.* Springer Berlin Heidelberg; 2016 May;42(5):853–61.
68. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet J-P, Rabuel C, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2011 Feb 1;183(3):364–71.
69. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med.* 2008 Mar 27;358(13):1327–35.
70. Hermans G, Agten A, Testelmans D, Decramer M, Gayan-Ramirez G. Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14(4):R127.

71. Schepens T, Verbrugghe W, Dams K, Corthouts B, Parizel PM, Jorens PG. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study. *Crit Care. BioMed Central*; 2015 Dec 7;19(1):422.
72. Le Bourdelles G, Viirès N, Boczkowski J, Seta N, Pavlovic D, Aubier M. Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. American Public Health Association*; 1994 Jun;149(6):1539–44.
73. Sassoon CSH, Caiozzo VJ, Manka A, Sieck GC. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *Journal of Applied Physiology. American Physiological Society Bethesda, MD*; 2002 Jun;92(6):2585–95.
74. Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. American Thoracic Society*; 2004 Feb 1;169(3):336–41.
75. Adler D, Dupuis-Lozeron E, Richard J-C, Janssens J-P, Brochard L. Does inspiratory muscle dysfunction predict readmission after intensive care unit discharge? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. American Thoracic Society*; 2014 Aug 1;190(3):347–50.
76. Medrinal C, Prieur G, Frenoy É, Robledo Quesada A, Poncet A, Bonnevie T, et al. Respiratory weakness after mechanical ventilation is associated with one-year mortality - a prospective study. *Crit Care. BioMed Central*; 2016 Jul 31;20(1):231.
77. Dureuil B, Viirès N, Cantineau JP, Aubier M, Desmonts JM. Diaphragmatic contractility after upper abdominal surgery. *Journal of Applied Physiology*. 1986 Nov;61(5):1775–80.
78. Diehl JL, Lofaso F, Deleuze P, Similowski T, Lemaire F, Brochard L. Clinically relevant diaphragmatic dysfunction after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994 Feb;107(2):487–98.
79. Simonneau G, Vivien A, Sartene R, Kunstlinger F, Samii K, Noviant Y, et al. Diaphragm dysfunction induced by upper abdominal surgery. Role of postoperative pain. *Am Rev Respir Dis*. 1983 Nov;128(5):899–903.
80. Bouhemad B, Langeron O, Orliaguet G, Coriat P, Riou B. Effects of halothane and isoflurane on the contraction, relaxation and energetics of rat diaphragmatic muscle. *British Journal of Anaesthesia*. 2002 Sep;89(3):479–85.
81. Veber B, Dureuil B, Viirès N, Aubier M, Pariente R, Desmonts JM. Effects of isoflurane on contractile properties of diaphragm. *Anesthesiology*. 1989 Apr;70(4):684–8.

82. Shaw IC, Mills GH, Turnbull D. The effect of propofol on airway pressures generated by magnetic stimulation of the phrenic nerves. *Intensive Care Med.* Springer-Verlag; 2002 Jul;28(7):891–7.
83. Testelmans D, Maes K, Wouters P, Gosselin N, Deruisseau K, Powers S, et al. Rocuronium exacerbates mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction in rats. *Critical Care Medicine.* Critical Care Medicine; 2006 Dec;34(12):3018–23.
84. Testelmans D, Maes K, Wouters P, Powers SK, Decramer M, Gayan-Ramirez G. Infusions of rocuronium and cisatracurium exert different effects on rat diaphragm function. *Intensive Care Med.* Springer Berlin Heidelberg; 2007 May;33(5):872–9.
85. Marco JD, Hahn JW, Barner HB. Topical cardiac hypothermia and phrenic nerve injury. *ATS.* 1977 Mar;23(3):235–7.
86. Robicsek F, Duncan GD, Hawes AC, Rice HE, Harrill S, Robicsek SA. Biological thresholds of cold-induced phrenic nerve injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990 Jan;99(1):167–70.
87. Efthimiou J, Butler J, Woodham C, Benson MK, Westaby S. Diaphragm paralysis following cardiac surgery: role of phrenic nerve cold injury. *ATS.* 1991 Oct;52(4):1005–8.
88. Maccherini M, Davoli G, Sani G, Rossi P, Giani S, Lisi G, et al. Warm heart surgery eliminates diaphragmatic paralysis. *Journal of Cardiac Surgery.* 1995 May;10(3):257–61.
89. Nikas DJ, Ramadan FM, Eleftheriades JA. Topical hypothermia: ineffective and deleterious as adjunct to cardioplegia for myocardial protection. *ATS.* 1998 Jan;65(1):28–31.
90. Cassese M, Martinelli G, Nasso G, Anselmi A, De Filippo CM, Braccio M, et al. Topical cooling for myocardial protection: the results of a prospective randomized study of the "shallow technique". *Journal of Cardiac Surgery.* Wiley/Blackwell (10.1111); 2006 Jul;21(4):357–62.
91. Zhao HX, D'Agostino RS, Pitlick PT, Shumway NE, Miller DC. Phrenic nerve injury complicating closed cardiovascular surgical procedures for congenital heart disease. *ATS.* 1985 May;39(5):445–9.
92. Abd AG, Braun NM, Baskin MI, O'Sullivan MM, Alkaitis DA. Diaphragmatic dysfunction after open heart surgery: treatment with a rocking bed. *Ann Intern Med.* 1989 Dec 1;111(11):881–6.
93. Dimopoulou I, Daganou M, Dafni U, Karakatsani A, Khoury M, Geroulanos S, et al. Phrenic nerve dysfunction after cardiac operations: electrophysiologic evaluation of risk factors. *Chest.* 1998 Jan;113(1):8–14.

94. Deng Y, Byth K, Paterson HS. Phrenic nerve injury associated with high free right internal mammary artery harvesting. *ATS*. 2003 Aug;76(2):459–63.
95. Deng Y, Sun Z, Ma J, Paterson HS. Semi-skeletonized internal mammary grafts and phrenic nerve injury: cause-and-effect analysis. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2006;26(4):455–9.
96. Wheeler WE, Rubis LJ, Jones CW, Harrah JD. Etiology and prevention of topical cardiac hypothermia-induced phrenic nerve injury and left lower lobe atelectasis during cardiac surgery. *Chest*. 1985 Nov;88(5):680–3.
97. DeVita MA, Robinson LR, Rehder J, Hattler B, Cohen C. Incidence and natural history of phrenic neuropathy occurring during open heart surgery. *Chest*. 1993 Mar;103(3):850–6.
98. Fedullo AJ, Lerner RM, Gibson J, Shayne DS. Sonographic measurement of diaphragmatic motion after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 1992 Dec;102(6):1683–6.
99. Merino-Ramirez MA, Juan G, Ramón M, Cortijo J, Rubio E, Montero A, et al. Electrophysiologic evaluation of phrenic nerve and diaphragm function after coronary bypass surgery: prospective study of diabetes and other risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Sep;132(3):530–6–536.e1–2.
100. Yamazaki K, Kato H, Tsujimoto S, Kitamura R. Diabetes mellitus, internal thoracic artery grafting, and risk of an elevated hemidiaphragm after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1994 Aug;8(4):437–40.
101. Tripp HF, Sees DW, Lisagor PG, Cohen DJ. Is phrenic nerve dysfunction after cardiac surgery related to internal mammary harvesting? *Journal of Cardiac Surgery*. 2001 May;16(3):228–31.
102. O'Brien JW, Johnson SH, VanSteyn SJ, Craig DM, Sharpe RE, Mauney MC, et al. Effects of internal mammary artery dissection on phrenic nerve perfusion and function. *ATS*. 1991 Aug;52(2):182–8.
103. Cohen AJ, Katz MG, Katz R, Mayerfeld D, Hauptman E, Schachner A. Phrenic nerve injury after coronary artery grafting: is it always benign? *ATS*. 1997 Jul;64(1):148–53.
104. Chandler KW, Rozas CJ, Kory RC, Goldman AL. Bilateral diaphragmatic paralysis complicating local cardiac hypothermia during open heart surgery. *Am J Med*. 1984 Aug;77(2):243–9.
105. Dajee A, Pellegrini J, Cooper G, Karlson K. Phrenic nerve palsy after topical cardiac hypothermia. *Int Surg*. 1983 Oct;68(4):345–8.

106. Curtis JJ, Nawarawong W, Walls JT, Schmaltz RA, Boley T, Madsen R, et al. Elevated hemidiaphragm after cardiac operations: incidence, prognosis, and relationship to the use of topical ice slush. *ATS*. 1989 Dec;48(6):764–8.
107. Dres M, Goligher EC, Heunks LMA, Brochard LJ. Critical illness-associated diaphragm weakness. *Intensive Care Med*. Springer Berlin Heidelberg; 2017 Oct;43(10):1441–52.
108. ElBardissi AW, Aranki SF, Sheng S, O'Brien SM, Greenberg CC, Gammie JS. Trends in isolated coronary artery bypass grafting: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Feb;143(2):273–81.
109. Hlatky MA, Boothroyd DB, Reitz BA, Shilane DA, Baker LC, Go AS. Adoption and effectiveness of internal mammary artery grafting in coronary artery bypass surgery among Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jan;63(1):33–9.
110. Tabata M, Grab JD, Khalpey Z, Edwards FH, O'Brien SM, Cohn LH, et al. Prevalence and variability of internal mammary artery graft use in contemporary multivessel coronary artery bypass graft surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Circulation*. American Heart Association, Inc; 2009 Sep 15;120(11):935–40.
111. Alexander JH, Hafley G, Harrington RA, Peterson ED, Ferguson TB, Lorenz TJ, et al. Efficacy and safety of edifoligide, an E2F transcription factor decoy, for prevention of vein graft failure following coronary artery bypass graft surgery: PREVENT IV: a randomized controlled trial. *JAMA*. American Medical Association; 2005 Nov 16;294(19):2446–54.
112. Dai C, Lu Z, Zhu H, Xue S, Lian F. Bilateral internal mammary artery grafting and risk of sternal wound infection: evidence from observational studies. *Ann Thorac Surg*. 2013 Jun;95(6):1938–45.
113. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2009 Nov 5;361(19):1827–37.
114. 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*. Massachusetts Medical Society; 2012 Apr 19;366(16):1489–97.
115. Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, Breuer M, Böning A, Ursulescu A, et al. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2013 Mar 28;368(13):1189–98.
116. 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*. Massachusetts Medical Society; 2013 Mar 28;368(13):1179–88.

117. 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 Dec 15;375(24):2359–68.
118. 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 Aug 17;377(7):623–32.
119. Alexander JH, Smith PK. Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Engl J Med*. 2016 May 19;374(20):1954–64.
120. McGinn JT, Usman S, Lapierre H, Pothula VR, Mesana TG, Ruel M. Minimally invasive coronary artery bypass grafting: dual-center experience in 450 consecutive patients. *Circulation*. American Heart Association, Inc; 2009 Sep 15;120(11 Suppl):S78–84.
121. Chassot P, Marcucci C. La circulation extracorporelle. In: *Précis d'anesthésie cardiaque*. 4 ed. Lausanne; 2013.
122. Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm. *J Extra Corpor Technol*. American Society of Extra-Corporeal Technology; 2008 Dec;40(4):257–67.
123. Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. *Anesthesia & Analgesia*; 2011 Dec;113(6):1319–33.
124. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DCH. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002 Jul;97(1):215–52.
125. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Airway closure, atelectasis and gas exchange during general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 1998 Nov;81(5):681–6.
126. Westbrook PR, Stubbs SE, Sessler AD, Rehder K, Hyatt RE. Effects of anesthesia and muscle paralysis on respiratory mechanics in normal man. *Journal of Applied Physiology*. 1973 Jan;34(1):81–6.
127. Hedenstierna G, Edmark L. The effects of anesthesia and muscle paralysis on the respiratory system. *Intensive Care Med*. 2005 Oct;31(10):1327–35.
128. Froese AB, Bryan AC. Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. *Anesthesiology*. 1974 Sep;41(3):242–55.
129. Reber A, Nylund U, Hedenstierna G. Position and shape of the diaphragm: implications for atelectasis formation. *Anaesthesia*. 1998 Nov;53(11):1054–61.

130. Gunnarsson L, Tokics L, Gustavsson H, Hedenstierna G. Influence of age on atelectasis formation and gas exchange impairment during general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 1991 Apr;66(4):423–32.
131. Duggan M, Kavanagh BP. Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology*. 2005 Apr;102(4):838–54.
132. Tenling A, Hachenberg T, Tyden H, Wegenius G, Hedenstierna G. Atelectasis and gas exchange after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 1998 Aug;89(2):371–8.
133. Hachenberg T, Brüssel T, Roos N, Lenzen H, Möllhoff T, Gockel B, et al. Gas exchange impairment and pulmonary densities after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992 Nov;36(8):800–5.
134. Tokics L, Hedenstierna G, Svensson L, Brismar B, Cederlund T, Lundquist H, et al. V/Q distribution and correlation to atelectasis in anesthetized paralyzed humans. *J Appl Physiol*. American Physiological Society Bethesda, MD; 1996 Oct;81(4):1822–33.
135. Benoît Z, Wicky S, Fischer J-F, Frascarolo P, Chapuis C, Spahn DR, et al. The effect of increased FIO<sub>2</sub> before tracheal extubation on postoperative atelectasis. *Anesth Analg*. 2002 Dec;95(6):1777–81–tableofcontents.
136. Marshall BE. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1990;94:37–41.
137. Hedenstierna G. Alveolar collapse and closure of airways: regular effects of anaesthesia. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2003 May;23(3):123–9.
138. Matte P, Jacquet L, Van Dyck M, Goenen M. Effects of conventional physiotherapy, continuous positive airway pressure and non-invasive ventilatory support with bilevel positive airway pressure after coronary artery bypass grafting. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000 Jan;44(1):75–81.
139. Shenkman Z, Shir Y, Weiss YG, Bleiberg B, Gross D. The effects of cardiac surgery on early and late pulmonary functions. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Oct;41(9):1193–9.
140. Locke TJ, Griffiths TL, Mould H, Gibson GJ. Rib cage mechanics after median sternotomy. *Thorax*. BMJ Publishing Group; 1990 Jun;45(6):465–8.
141. Polese G, Lubli P, Mazzucco A, Luzzani A, Rossi A. Effects of open heart surgery on respiratory mechanics. *Intensive Care Med*. 1999 Oct;25(10):1092–9.
142. Babik B, Asztalos T, Peták F, Deak ZI, Hantos Z. Changes in respiratory mechanics during cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2003 May;96(5):1280–7.

143. Gilbert TB, Barnas GM, Sequeira AJ. Impact of pleurotomy, continuous positive airway pressure, and fluid balance during cardiopulmonary bypass on lung mechanics and oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996 Dec;10(7):844–9.
144. Roosens C, Heerman J, De Somer F, Caes F, Van Belleghem Y, Poelaert JI. Effects of off-pump coronary surgery on the mechanics of the respiratory system, lung, and chest wall: Comparison with extracorporeal circulation. *Critical Care Medicine*. 2002 Nov;30(11):2430–7.
145. Albu G, Babik B, Késmárky K, Balázs M, Hantos Z, Peták F. Changes in airway and respiratory tissue mechanics after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2010 Apr;89(4):1218–26. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497509026162>
146. Kollef MH, Peller T, Knodel A, Cragun WH. Delayed pleuropulmonary complications following coronary artery revascularization with the internal mammary artery. *Chest*. 1988 Jul;94(1):68–71.
147. Royston D, Minty BD, Higenbottam TW, Wallwork J, Jones GJ. The effect of surgery with cardiopulmonary bypass on alveolar-capillary barrier function in human beings. *ATS*. 1985 Aug;40(2):139–43.
148. Haslam PL, Baker CS, Hughes DA, MacNaughton PD, Moat NE, Dewar A, et al. Pulmonary surfactant composition early in development of acute lung injury after cardiopulmonary bypass: prophylactic use of surfactant therapy. *Int J Exp Pathol*. Wiley-Blackwell; 1997 Aug;78(4):277–89.
149. Zimmerman GA, Amory DW. Transpulmonary polymorphonuclear leukocyte number after cardiopulmonary bypass. *Am Rev Respir Dis*. 1982 Dec;126(6):1097–8.
150. Raijmakers PG, Groeneveld AB, Schneider AJ, Teule GJ, van Lingen A, Eijssman L, et al. Transvascular transport of <sup>67</sup>Ga in the lungs after cardiopulmonary bypass surgery. *Chest*. 1993 Dec;104(6):1825–32.
151. Groeneveld AB. Radionuclide assessment of pulmonary microvascular permeability. *Eur J Nucl Med*. 1997 Apr;24(4):449–61.
152. Türköz R, Yörükoğlu K, Akcay A, Yılık L, Baltalarlı A, Karahan N, et al. The effect of pentoxifylline on the lung during cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1996;10(5):339–46.
153. McGowan FX, Ikegami M, del Nido PJ, Motoyama EK, Kurland G, Davis PJ, et al. Cardiopulmonary bypass significantly reduces surfactant activity in children. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993 Dec;106(6):968–77.



154. Griese M, Wilnhammer C, Jansen S, Rinker C. Cardiopulmonary bypass reduces pulmonary surfactant activity in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999 Aug;118(2):237–44.
155. Matthay MA, Wiener-Kronish JP. Respiratory management after cardiac surgery. *Chest.* 1989 Feb;95(2):424–34.
156. Tanita T, Song C, Kubo H, Hoshikawa Y, Chida M, Suzuki S, et al. Superoxide anion mediates pulmonary vascular permeability caused by neutrophils in cardiopulmonary bypass. *Surg Today.* 1999;29(8):755–61.
157. Gu YJ, Boonstra PW, Graaff R, Rijnsburger AA, Mungroop H, van Oeveren W. Pressure drop, shear stress, and activation of leukocytes during cardiopulmonary bypass: a comparison between hollow fiber and flat sheet membrane oxygenators. *Artif Organs.* 2000 Jan;24(1):43–8.
158. Brismar B, Hedenstierna G, Lundquist H, Strandberg A, Svensson L, Tokics L. Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation--a proposal of atelectasis. *Anesthesiology.* 1985 Apr;62(4):422–8.
159. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *ATS.* 1997 Jan;63(1):269–76.
160. Faymonville ME, Pincemail J, Duchateau J, Paulus JM, Adam A, Deby-Dupont G, et al. Myeloperoxidase and elastase as markers of leukocyte activation during cardiopulmonary bypass in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991 Aug;102(2):309–17.
161. Tönz M, Mihaljevic T, Segesser von LK, Fehr J, Schmid ER, Turina MI. Acute lung injury during cardiopulmonary bypass. Are the neutrophils responsible? *Chest.* 1995 Dec;108(6):1551–6.
162. Carney DE, Lutz CJ, Picone AL, Gatto LA, Ramamurthy NS, Golub LM, et al. Matrix metalloproteinase inhibitor prevents acute lung injury after cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 1999 Jul 27;100(4):400–6.
163. Sakamaki F, Ishizaka A, Urano T, Sayama K, Nakamura H, Terashima T, et al. Effect of a specific neutrophil elastase inhibitor, ONO-5046, on endotoxin-induced acute lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* American Public Health Association; 1996 Jan;153(1):391–7.
164. Ng CSH, Wan S, Yim APC, Arifi AA. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest.* 2002 Apr;121(4):1269–77.
165. Chai PJ, Williamson JA, Lodge AJ, Daggett CW, Scarborough JE, Meliones JN, et al. Effects of ischemia on pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass. *ATS.* 1999 Mar;67(3):731–5.

166. Friedman M, Sellke FW, Wang SY, Weintraub RM, Johnson RG. Parameters of pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 1994 Nov;90(5 Pt 2):II262–8.
167. Richter JA, Meisner H, Tassani P, Barankay A, Dietrich W, Braun SL. Drew-Anderson technique attenuates systemic inflammatory response syndrome and improves respiratory function after coronary artery bypass grafting. *ATS*. 2000 Jan;69(1):77–83.
168. Vargas FS, Cukier A, Hueb W, Teixeira LR, Light RW. Relationship between pleural effusion and pericardial involvement after myocardial revascularization. *Chest*. 1994 Jun;105(6):1748–52.
169. 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2002 Dec 15;166(12 Pt 1):1567–71.
170. Landymore RW, Howell F. Pulmonary complications following myocardial revascularization with the internal mammary artery graft. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1990;4(3):156–61–discussion161–2.
171. Allen BS, Buckberg GD, Rosenkranz ER, Plested W, Skow J, Mazzei E, et al. Topical cardiac hypothermia in patients with coronary disease. An unnecessary adjunct to cardioplegic protection and cause of pulmonary morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992 Sep;104(3):626–31.
172. Light RW, Rogers JT, Cheng D, Rodriguez RM. Large pleural effusions occurring after coronary artery bypass grafting. Cardiovascular Surgery Associates, PC. *Ann Intern Med*. 1999 Jun 1;130(11):891–6.
173. Sadikot RT, Rogers JT, Cheng DS, Moyers P, Rodriguez M, Light RW. Pleural fluid characteristics of patients with symptomatic pleural effusion after coronary artery bypass graft surgery. *Arch Intern Med*. 2000 Sep 25;160(17):2665–8.
174. Lee YC, Vaz MA, Ely KA, McDonald EC, Thompson PJ, Nesbitt JC, et al. Symptomatic persistent post-coronary artery bypass graft pleural effusions requiring operative treatment : clinical and histologic features. *Chest*. 2001 Mar;119(3):795–800.
175. Kim YK, Mohsenifar Z, Koerner SK. Lymphocytic pleural effusion in postpericardiotomy syndrome. *American Heart Journal*. 1988 May;115(5):1077–9.
176. Light RW. Pleural effusions after coronary artery bypass graft surgery. *Curr Opin Pulm Med*. 2002 Jul;8(4):308–11.

177. Jain U, Rao TL, Kumar P, Kleinman BS, Belusko RJ, Kanuri DP, et al. Radiographic pulmonary abnormalities after different types of cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1991 Dec;5(6):592–5.
178. Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tyden H, Thelin S, Hedenstierna G. Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Anesthesiology*. 1997 Nov;87(5):1153–63.
179. Magnusson L, Zemgulis V, Tenling A, Wernlund J, Tyden H, Thelin S, et al. Use of a vital capacity maneuver to prevent atelectasis after cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Anesthesiology*. 1998 Jan;88(1):134–42.
180. Lim E, Callaghan C, Motaleb-Zadeh R, Wallard M, Misra N, Ali A, et al. A prospective study on clinical outcome following pleurotomy during cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York; 2002 Oct;50(5):287–91.
181. Wilcox P, Baile EM, Hards J, Müller NL, Dunn L, Pardy RL, et al. Phrenic nerve function and its relationship to atelectasis after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 1988 Apr;93(4):693–8.
182. van Kaam AH, Lachmann RA, Herting E, De Jaegere A, van Iwaarden F, Noorduyin LA, et al. Reducing atelectasis attenuates bacterial growth and translocation in experimental pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2004 May 1;169(9):1046–53.
183. Verheij J, van Lingen A, Raijmakers PGHM, Spijkstra JJ, Girbes ARJ, Jansen EK, et al. Pulmonary abnormalities after cardiac surgery are better explained by atelectasis than by increased permeability oedema. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Oct;49(9):1302–10.
184. 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 Sep;35(9):1518–25.
185. Allou N, Bronchard R, Guglielminotti J, Dilly MP, Provenchere S, Lucet JC, et al. Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery and development of a preoperative risk score\*. *Critical Care Medicine*. 2014 May;42(5):1150–6.
186. Ibañez J, Riera M, Amezaga R, Herrero J, Colomar A, Campillo-Artero C, et al. Long-Term Mortality After Pneumonia in Cardiac Surgery Patients: A Propensity-Matched Analysis. *Journal of Intensive Care Medicine*. SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA; 2016 Jan;31(1):34–40.
187. Kilic A, Ohkuma R, Grimm JC, Magruder JT, Sussman M, Schneider EB, et al. A novel score to estimate the risk of pneumonia after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 May;151(5):1415–20.

188. Strobel RJ, Liang Q, Zhang M, Wu X, Rogers MAM, Theurer PF, et al. A Preoperative Risk Model for Postoperative Pneumonia After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg*. 2016 Oct;102(4):1213–9.
189. Ailawadi G, Chang HL, O'Gara PT, O'Sullivan K, Woo YJ, DeRose JJ, et al. Pneumonia after cardiac surgery: Experience of the National Institutes of Health/Canadian Institutes of Health Research Cardiothoracic Surgical Trials Network. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Jun;153(6):1384–1391.e3.
190. Leal-Noval SR, Marquez-Vacaro JA, Garcia-Curiel A, Camacho-Larana P, Rincon-Ferrari MD, Ordonez-Fernandez A, et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Critical Care Medicine*. 2000 Apr;28(4):935–40.
191. Hortal J, Muñoz P, Cuerpo G, Litvan H, Rosseel PM, Bouza E, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients undergoing major heart surgery: an incidence study in Europe. *Crit Care*. 2009;13(3):R80.
192. Harrington OB, Duckworth JK, Starnes CL, White P, Fleming L, Kritchevsky SB, et al. Silent aspiration after coronary artery bypass grafting. *ATS*. 1998 Jun;65(6):1599–603.
193. Murphy PJ, Connery C, Hicks GL, Blumberg N. Homologous blood transfusion as a risk factor for postoperative infection after coronary artery bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992 Oct;104(4):1092–9.
194. Landers DF, Hill GE, Wong KC, Fox IJ. Blood transfusion-induced immunomodulation. *Anesth Analg*. 1996 Jan;82(1):187–204.
195. Shorr AF, Duh M-S, Kelly KM, Kollef MH, CRIT Study Group. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: A potential link? *Critical Care Medicine*. 2004 Mar;32(3):666–74.
196. Urschel JD, Parrott JC, Horan TA, Unruh HW. Pneumothorax complicating cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1992 Jul;33(4):492–5.
197. Daganou M, Dimopoulou I, Michalopoulos N, Papadopoulos K, Karakatsani A, Geroulanos S, et al. Respiratory complications after coronary artery bypass surgery with unilateral or bilateral internal mammary artery grafting. *Chest*. 1998 May;113(5):1285–9.
198. Barenbrug PJ, Morshuis WJ, van den Bosch JM, Knaepen PJ. Closure of a bronchopleural fistula by midsternal approach in three patients with previous aortocoronary bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997 Jul;12(1):141–3.
199. Kor DJ, Lingineni RK, Gajic O, Park PK, Blum JM, Hou PC, et al. Predicting risk of postoperative lung injury in high-risk surgical patients: a multicenter cohort study. *Anesthesiology*. 2014 May;120(5):1168–81.

200. Wasowicz M, Sobczyński P, Biczysko W, Szulc R. Ultrastructural changes in the lung alveoli after cardiac surgical operations with the use of cardiopulmonary bypass (CPB). *Pol J Pathol*. 1999;50(3):189–96.
201. Asimakopoulos G, Taylor KM, Smith PL, Ratnatunga CP. Prevalence of acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Mar;117(3):620–1.
202. Fowler AA, Hamman RF, Good JT, Benson KN, Baird M, Eberle DJ, et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med*. 1983 May;98(5 Pt 1):593–7.
203. Gajic O, Dabbagh O, Park PK, Adesanya A, Chang SY, Hou P, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2011 Feb 15;183(4):462–70.
204. Messent M, Sullivan K, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence and prediction. *Anaesthesia*. 1992 Mar;47(3):267–8.
205. Milot J, Perron J, Lacasse Y, Létourneau L, Cartier PC, Maltais F. Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. *Chest*. 2001 Mar;119(3):884–8.
206. Kogan A, Preisman S, Levin S, Raanani E, Sternik L. Adult respiratory distress syndrome following cardiac surgery. *Journal of Cardiac Surgery*. 2014 Jan;29(1):41–6.
207. Rong LQ, Di Franco A, Gaudino M. Acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery. *J Thorac Dis*. 2016 Oct;8(10):E1177–86.
208. Vlaar APJ, Binnekade JM, Prins D, van Stein D, Hofstra JJ, Schultz MJ, et al. Risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill: a nested case-control study. *Critical Care Medicine*. *Critical Care Medicine*; 2010 Mar;38(3):771–8.
209. Johnson D, Thomson D, Mycyk T, Burbridge B, Mayers I. Respiratory outcomes with early extubation after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997 Jun;11(4):474–80.
210. London MJ, Shroyer AL, Jernigan V, Fullerton DA, Wilcox D, Baltz J, et al. Fast-track cardiac surgery in a Department of Veterans Affairs patient population. *ATS*. 1997 Jul;64(1):134–41.
211. Zhu F, Lee A, Chee YE. Fast-track cardiac care for adult cardiac surgical patients. Lee A, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 Oct 17;10(2):CD003587.

212. Lobdell KW, Whitman G, Cain WT. STS Prolonged Ventilation Webinar [Internet]. Society of Thoracic Surgeons; 2014. Available from: <https://www.sts.org/learning-center/webinars>
213. Widyastuti Y, Stenseth R, Pleym H, Wahba A, Videm V. Pre-operative and intraoperative determinants for prolonged ventilation following adult cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2012 Feb;56(2):190–9.
214. Hefner JL, Tripathi RS, Abel EE, Farneman M, Galloway J, Moffatt-Bruce SD. Quality Improvement Intervention to Decrease Prolonged Mechanical Ventilation After Coronary Artery Bypass Surgery. *American Journal of Critical Care*. 2016 Sep 1;25(5):423–30.
215. Cohen AJ, Katz MG, Frenkel G, Medalion B, Geva D, Schachner A. Morbid results of prolonged intubation after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 2000 Dec;118(6):1724–31.
216. Kern H, Redlich U, Hotz H, Heymann von C, Grosse J, Konertz W, et al. Risk factors for prolonged ventilation after cardiac surgery using APACHE II, SAPS II, and TISS: comparison of three different models. *Intensive Care Med*. 2001 Feb;27(2):407–15.
217. Totonchi Z, Baazm F, Chitsazan M, Seifi S, Chitsazan M. Predictors of prolonged mechanical ventilation after open heart surgery. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2014;6(4):211–6.
218. Sharma V, Rao V, Manlhiot C, Boruvka A, Fremes S, Wąsowicz M. A derived and validated score to predict prolonged mechanical ventilation in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Jan;153(1):108–15.
219. Canver CC, Chanda J. Intraoperative and postoperative risk factors for respiratory failure after coronary bypass. *ATS*. 2003 Mar;75(3):853–7–discussion857–8.
220. Murthy SC, Arroliga AC, Walts PA, Feng J, Yared J-P, Lytle BW, et al. Ventilatory dependency after cardiovascular surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Aug;134(2):484–90.
221. Trouillet J-L, Combes A, Vaissier E, Luyt C-E, Ouattara A, Pavie A, et al. Prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery: Outcome and predictors. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2009 Oct;138(4):948–53. Available from: [http://www.jtcvsonline.org/article/S0022-5223\(09\)00812-5/pdf](http://www.jtcvsonline.org/article/S0022-5223(09)00812-5/pdf)
222. Saleh HZ, Shaw M, Al-Rawi O, Yates J, Pullan DM, Chalmers JAC, et al. Outcomes and predictors of prolonged ventilation in patients undergoing elective coronary surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Jul;15(1):51–6.

223. Rajakaruna C, Rogers CA, Angelini GD, Ascione R. Risk factors for and economic implications of prolonged ventilation after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Nov;130(5):1270–7.
224. Bartz RR, Ferreira RG, Schroder JN, Davies J, Liu W-W, Camara A, et al. Prolonged pulmonary support after cardiac surgery: incidence, risk factors and outcomes: a retrospective cohort study. *Journal of Critical Care.* 2015 Oct;30(5):940–4.
225. De Backer D, Haddad El P, Preiser JC, Vincent JL. Hemodynamic responses to successful weaning from mechanical ventilation after cardiovascular surgery. *Intensive Care Med.* 2000 Sep;26(9):1201–6.
226. Calzia E, Koch M, Stahl W, Radermacher P, Brinkmann A. Stress response during weaning after cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia.* 2001 Sep;87(3):490–3.
227. Conti J, Smith D. Haemodynamic responses to extubation after cardiac surgery with and without continued sedation. *British Journal of Anaesthesia.* 1998 Jun;80(6):834–6.
228. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwal A, Moritz TE, Henderson WG, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg.* Lippincott, Williams, and Wilkins; 1997 Oct;226(4):501–11–discussion511–3.
229. Wahl GW, Swinburne AJ, Fedullo AJ, Lee DK, Bixby K. Long-term outcome when major complications follow coronary artery bypass graft surgery. Recovery after complicated coronary artery bypass graft surgery. *Chest.* 1996 Dec;110(6):1394–8.
230. Stransky M, Schmidt C, Ganslmeier P, Grossmann E, Haneya A, Moritz S, et al. Hypoactive delirium after cardiac surgery as an independent risk factor for prolonged mechanical ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011 Dec;25(6):968–74.
231. 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 Apr;104(4):343–8.
232. Ryan T, Mc Carthy JF, Rady MY, Serkey J, Gordon S, Starr NJ, et al. Early bloodstream infection after cardiopulmonary bypass: frequency rate, risk factors, and implications. *Critical Care Medicine.* 1997 Dec;25(12):2009–14.
233. Michalopoulos A, Stavridis G, Geroulanos S. Severe sepsis in cardiac surgical patients. *Eur J Surg.* Informa UK Limited; 1998 Mar;164(3):217–22.
234. Michalopoulos A, Alivizatos P, Geroulanos S. Hepatic dysfunction following cardiac surgery: determinants and consequences. *Hepatogastroenterology.* 1997 May;44(15):779–83.

235. Branca P, McGaw P, Light R. Factors associated with prolonged mechanical ventilation following coronary artery bypass surgery. *Chest*. 2001 Feb;119(2):537–46.
236. Gumus F, Polat A, Yektas A, Totoz T, Bagci M, Erentug V, et al. Prolonged mechanical ventilation after CABG: risk factor analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015 Feb;29(1):52–8.
237. Katsura M, Kuriyama A, Takeshima T, Fukuhara S, Furukawa TA. Preoperative inspiratory muscle training for postoperative pulmonary complications in adults undergoing cardiac and major abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 5;(10):CD010356.
238. Nomori H, Kobayashi R, Fuyuno G, Morinaga S, Yashima H. Preoperative respiratory muscle training. Assessment in thoracic surgery patients with special reference to postoperative pulmonary complications. *Chest*. 1994 Jun;105(6):1782–8.
239. Kulkarni SR, Fletcher E, McConnell AK, Poskitt KR, Whyman MR. Pre-operative inspiratory muscle training preserves postoperative inspiratory muscle strength following major abdominal surgery - a randomised pilot study. *Ann R Coll Surg Engl. The Royal College of Surgeons of England*; 2010 Nov;92(8):700–7.
240. Cox CM, Ascione R, Cohen AM, Davies IM, Ryder IG, Angelini GD. Effect of cardiopulmonary bypass on pulmonary gas exchange: a prospective randomized study. *ATS*. 2000 Jan;69(1):140–5.
241. Kochamba GS, Yun KL, Pfeffer TA, Sintek CF, Khonsari S. Pulmonary abnormalities after coronary arterial bypass grafting operation: cardiopulmonary bypass versus mechanical stabilization. *ATS*. 2000 May;69(5):1466–70.
242. Taggart DP. Respiratory dysfunction after cardiac surgery: effects of avoiding cardiopulmonary bypass and the use of bilateral internal mammary arteries. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000 Jul;18(1):31–7.
243. Staton GW, Williams WH, Mahoney EM, Hu J, Chu H, Duke PG, et al. Pulmonary outcomes of off-pump vs on-pump coronary artery bypass surgery in a randomized trial. *Chest*. 2005 Mar;127(3):892–901.
244. Massoudy P, Zahler S, Tassani P, Becker BF, Richter JA, Pfaunder M, et al. Reduction of pro-inflammatory cytokine levels and cellular adhesion in CABG procedures with separated pulmonary and systemic extracorporeal circulation without an oxygenator. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000 Jun;17(6):729–36.
245. Massoudy P, Piotrowski JA, van de Wal HCJM, Giebler R, Marggraf G, Peters J, et al. Perfusing and ventilating the patient's lungs during bypass ameliorates the increase in extravascular thermal volume after coronary bypass grafting. *ATS*. 2003 Aug;76(2):516–21–discussion521–2.



246. Mendler N, Heimisch W, Schad H. Pulmonary function after biventricular bypass for autologous lung oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000 Mar;17(3):325–30.
247. Dobell AR, Bailey JS. Charles Drew and the origins of deep hypothermic circulatory arrest. Vol. 63, *The Annals of thoracic surgery*. 1997. 7 p.
248. Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tyden H, Hedenstierna G. Effect of CPAP during cardiopulmonary bypass on postoperative lung function. An experimental study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998 Nov;42(10):1133–8.
249. Ishikawa S, Ohtaki A, Takahashi T, Sakata K, Koyano T, Kano M, et al. PEEP therapy for patients with pleurotomy during coronary artery bypass grafting. *Journal of Cardiac Surgery*. 2000 May;15(3):175–8.
250. Berry CB, Butler PJ, Myles PS. Lung management during cardiopulmonary bypass: is continuous positive airways pressure beneficial? *British Journal of Anaesthesia*. 1993 Dec;71(6):864–8.
251. Stanley TH, Liu WS, Gentry S. Effects of ventilatory techniques during cardiopulmonary bypass on post-bypass and postoperative pulmonary compliance and shunt. *Anesthesiology*. 1977 Jun;46(6):391–5.
252. John LCH, Ervine IM. A study assessing the potential benefit of continued ventilation during cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008 Feb;7(1):14–7.
253. Keavey PM, Hasan A, Au J, Dark JH. The use of <sup>99</sup>Tcm-DTPA aerosol and caesium iodide mini-scintillation detectors in the assessment of lung injury during cardiopulmonary bypass surgery. *Nucl Med Commun*. 1997 Jan;18(1):38–43.
254. Scherer M, Dettmer S, Meininger D, Deschka H, Geyer G, Regulla C, et al. Alveolar recruitment strategy during cardiopulmonary bypass does not improve postoperative gas exchange and lung function. *Cardiovasc Eng*. 2009 Mar;9(1):1–5.
255. Padovani C, Cavenaghi OM. Alveolar recruitment in patients in the immediate postoperative period of cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011 Jan;26(1):116–21.
256. Reis Miranda D, Struijs A, Koetsier P, van Thiel R, Schepp R, Hop W, et al. Open lung ventilation improves functional residual capacity after extubation in cardiac surgery. *Critical Care Medicine*. 2005 Oct;33(10):2253–8.
257. Celebi S, Köner O, Menda F, Omay O, Günay I, Suzer K, et al. Pulmonary effects of noninvasive ventilation combined with the recruitment maneuver after cardiac surgery. *Anesth Analg*. *Anesthesia & Analgesia*; 2008 Aug;107(2):614–9.
258. Lellouche F, Dionne S, Simard S, Bussièrès J, Dagenais F. High tidal volumes in mechanically ventilated patients increase organ dysfunction after cardiac surgery.

Anesthesiology. The American Society of Anesthesiologists; 2012 May;116(5):1072–82.

259. Sundar S, Novack V, Jervis K, Bender SP, Lerner A, Panzica P, et al. Influence of low tidal volume ventilation on time to extubation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology*. 2011 May;114(5):1102–10.
260. 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 Oct 13;304(14):1559–67.
261. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2017 Nov 30;377(22):2133–44.
262. Jansen PG, Velthuis te H, Wildevuur WR, Huybregts MA, Bulder ER, van der Spoel HI, et al. Cardiopulmonary bypass with modified fluid gelatin and heparin-coated circuits. *British Journal of Anaesthesia*. 1996 Jan;76(1):13–9.
263. Apostolakis EE, Koletsis EN, Baikoussis NG, Siminelakis SN, Papadopoulos GS. Strategies to prevent intraoperative lung injury during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg*. 2nd ed. BioMed Central Ltd; 2010;5(1):1.
264. Cabrini L, Zangrillo A, Landoni G. Preventive and therapeutic noninvasive ventilation in cardiovascular surgery. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2015 Feb;28(1):67–72.
265. Keenan SP, Powers C, McCormack DG, Block G. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jun 26;287(24):3238–44.
266. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguía C, González M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2004 Jun 10;350(24):2452–60.
267. Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, Squadrone E, Grassi M, Carlucci A, et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Critical Care Medicine*. 2005 Nov;33(11):2465–70.
268. Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2006 Jan 15;173(2):164–70.
269. García-Delgado M, Navarrete I, García-Palma MJ, Colmenero M. Postoperative respiratory failure after cardiac surgery: use of noninvasive ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012 Jun;26(3):443–7.

270. Su C-L, Chiang L-L, Yang S-H, Lin H-I, Cheng K-C, Huang Y-CT, et al. Preventive use of noninvasive ventilation after extubation: a prospective, multicenter randomized controlled trial. *respir care*. 2012 Feb;57(2):204–10.
271. Nakazato K, Takeda S, Tanaka K, Sakamoto A. Aggressive treatment with noninvasive ventilation for mild acute hypoxemic respiratory failure after cardiovascular surgery: retrospective observational study. *J Cardiothorac Surg. BioMed Central*; 2012 May 3;7(1):41.
272. Zhu G-F, Wang D-J, Liu S, Jia M, Jia S-J. Efficacy and safety of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure after cardiac surgery. *Chin Med J*. 2013 Dec;126(23):4463–9.
273. Thomas AN, Ryan JP, Doran BR, Pollard BJ. Nasal CPAP after coronary artery surgery. *Anaesthesia*. 1992 Apr;47(4):316–9.
274. Pinilla JC, Oleniuk FH, Tan L, Rebeyka I, Tanna N, Wilkinson A, et al. Use of a nasal continuous positive airway pressure mask in the treatment of postoperative atelectasis in aortocoronary bypass surgery. *Critical Care Medicine*. 1990 Aug;18(8):836–40.
275. Pasquina P, Merlani P, Granier JM, Ricou B. Continuous positive airway pressure versus noninvasive pressure support ventilation to treat atelectasis after cardiac surgery. *Anesth Analg. Anesthesia & Analgesia*; 2004 Oct;99(4):1001–8–tableofcontents.
276. Jaaly Al E, Fiorentino F, Reeves BC, Ind PW, Angelini GD, Kemp S, et al. Effect of adding postoperative noninvasive ventilation to usual care to prevent pulmonary complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Oct;146(4):912–8.
277. Olper L, Corbetta D, Cabrini L, Landoni G, Zangrillo A. Effects of non-invasive ventilation on reintubation rate: a systematic review and meta-analysis of randomised studies of patients undergoing cardiothoracic surgery. *Crit Care Resusc*. 2013 Sep;15(3):220–7.
278. Ramos Dos Santos PM, Aquaroni Ricci N, Aparecida Bordignon Suster É, de Moraes Paisani D, Dias Chiavegato L. Effects of early mobilisation in patients after cardiac surgery: a systematic review. *Physiotherapy*. 2017 Mar;103(1):1–12.
279. Lorscheitter J, Stein C, Plentz RDM. Methodological Quality of Randomized Clinical Trials of Respiratory Physiotherapy in Coronary Artery Bypass Grafting Patients in the Intensive Care Unit: a Systematic Review. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2017;;1–20.
280. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005 Aug 30;173(5):489–95.

281. Dalhousie University. Clinical Frailty Scale [Internet]. Geriatric Medicine Research. 2009 [cited 2018 Mar 21]. pp. 1–1. Available from: <http://geriatricresearch.medicine.dal.ca/pdf/Clinical%20Frailty%20Scale.pdf>
282. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015 Jul 18;386(9990):266–73.
283. Forcillo J, Condado JF, Ko Y-A, Yuan M, Binongo JN, Ndubisi NM, et al. Assessment of Commonly Used Frailty Markers for High- and Extreme-Risk Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. 2017 Dec;104(6):1939–46.
284. Bohannon RW, Peolsson A, Massy-Westropp N, Desrosiers J, Bear-Lehman JB. Reference values for adult grip strength measured with a Jamar dynamometer: a descriptive meta-analysis. *Physiotherapy*. 2006 Mar;92(1):11–5.
285. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, Bergman H, Monette J, Noiseux N, et al. Gait Speed as an Incremental Predictor of Mortality and Major Morbidity in Elderly Patients Undergoing Cardiac Surgery. *JAC*. Elsevier Inc; 2010 Nov 9;56(20):1668–76.
286. Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Noiseux N, Perrault LP, et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. Lippincott Williams & Wilkins; 2012 Mar 1;5(2):222–8.
287. Nissinen J, Biancari F, Wistbacka JO, Loponen P, Kairi P, Korpilahti K, et al. Pulmonary function and immediate and late outcome after coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2010 Dec;51(6):915–21.
288. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Apr;41(4):734–44–discussion744–5.
289. National Healthcare Safety Network Team. Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated Pneumonia [PNEU]) Event. In: National Healthcare Safety Network Team, editor. National Healthcare Safety Network NHSN Patient Safety Component Manual. Center for Disease Control and Prevention; 2018. pp. 6–1to6–15.
290. Society of Thoracic Surgeons. STS National Database [Internet]. [cited 2018 Apr 1]. Available from: <https://www.sts.org/quality-safety/performance-measures/descriptions#ProlongedIntubation>
291. Ubben JFH, Lance MD, Buhre WF, Schreiber JU. Clinical strategies to prevent pulmonary complications in cardiac surgery: an overview. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015 Apr;29(2):481–90.

292. Yu X, Zhai Z, Zhao Y, Zhu Z, Tong J, Yan J, et al. Performance of Lung Ultrasound in Detecting Peri-Operative Atelectasis after General Anesthesia. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2016 Dec;42(12):2775–84.
293. Monastesse A, Girard F, Massicotte N, Chartrand-Lefebvre C, Girard M. Lung Ultrasonography for the Assessment of Perioperative Atelectasis: A Pilot Feasibility Study. *Anesth Analg*. 2017 Feb;124(2):494–504.
294. Bignami E, Guarnieri M, Saglietti F, Belletti A, Trumello C, Giambuzzi I, et al. Mechanical Ventilation During Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Elsevier; 2016 Dec 1;30(6):1668–75.
295. Sobonya RE, Kleinerman J, Primiano F, Chester ED. Pulmonary changes in cardiopulmonary bypass: short-term effects on granular pneumocytes. *Chest*. 1972 Feb;61(2):154–8.
296. Agostoni P, Banfi C, Brioschi M, Magri D, Sciomer S, Berna G, et al. Surfactant protein B and RAGE increases in the plasma during cardiopulmonary bypass: a pilot study. *Eur Respir J*. 2011 Apr;37(4):841–7.
297. Friedrich B, Schmidt R, Reiss I, Günther A, Seeger W, Müller M, et al. Changes in biochemical and biophysical surfactant properties with cardiopulmonary bypass in children. *Critical Care Medicine*. 2003 Jan;31(1):284–90.
298. Rodrigues AJ, Mendes V, Ferreira PEG, Xavier MAF, Augusto VS, Bassetto S, et al. Preoperative respiratory muscle dysfunction is a predictor of prolonged invasive mechanical ventilation in cardiorespiratory complications after heart valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 May;39(5):662–6.
299. Lauruschkat AH, Arnrich B, Albert AA, Walter JA, Amann B, Rosendahl UP, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for pulmonary complications after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 May;135(5):1047–53.