

Université de Montréal

**Le sang intra-péricardique et sa contribution à la
fibrillation auriculaire post-opératoire en chirurgie
cardiaque**

Une cible potentielle pour la prophylaxie?

Par

Samuel St-Onge

Département de chirurgie, Institut de cardiologie de Montréal,
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (MSc.)
en sciences biomédicales, option sciences cardiovasculaires

Avril 2019

© St-Onge, 2019

Ce mémoire intitulé

**Le sang intra-péricardique et sa contribution à la fibrillation auriculaire
post-opératoire en chirurgie cardiaque**
Une cible potentielle pour la prophylaxie?

Présenté par

Samuel St-Onge

Fut évalué par un jury composé des personnes suivantes

Karim Serri, MD PhD.

Président rapporteur

Philippe Demers, MD MSc.

Directeur de recherche

Denis Bouchard, MD PhD.

Codirecteur

Yiorgos Alexandros Cavayas, MD MSc.

Membre du jury

Résumé

La fibrillation auriculaire postopératoire (FAPO) est une complication fréquente de la chirurgie cardiaque et est associée à une morbidité et des coûts accrus. Bien que de nombreuses méthodes prophylactiques aient été évaluées, aucune n'est actuellement universellement employée compte tenu du risque de complications, de contre-indications et du manque de données probantes. Ce mémoire tente d'examiner la contribution du sang intra-péricardique à la genèse de fibrillation auriculaire après une chirurgie cardiaque et d'évaluer son potentiel en tant que cible prophylactique.

Trois études furent réalisées dans le cadre de ce travail. Dans un premier temps, une revue de la littérature fut pilotée afin d'éclaircir les éléments pathophysiologiques et cliniques unissant l'accumulation de sang dans le sac péricardique à la FAPO. Ensuite, un projet rétrospectif avec analyse par score de propension et un essai clinique randomisés furent menés afin d'évaluer l'effet d'un protocole de drainage thoracique adoptant un dispositif de dégagement actif des drains [*active tube clearance (ATC)*], visant à prévenir la formation de caillots intraluminaux, sur l'incidence de FAPO.

La première étude conclut que la présence de sang intra-péricardique, via l'activation de processus inflammatoire et oxydatif local, est un facteur périopératoire contribuant à la survenue de FAPO. La seconde étude identifia l'utilisation de l'ATC en tant que facteur protecteur indépendant contre la FAPO. Finalement, la dernière étude démontra une diminution non-significative du risque relatif de FAPO de 18% associée à l'ATC.

En somme, un drainage efficace du péricarde pourrait réduire l'incidence de FAPO, or les modalités optimales demeurent à être spécifiées.

Mots-clés : Chirurgie cardiaque, drainage péricardique, fibrillation auriculaire, saignement médiastinal, soins périopératoires, morbidité postopératoire.

Abstract

Postoperative atrial fibrillation (POAF) is a common complication of cardiac surgery that is associated with increased morbidity and costs. Although numerous prophylactic measures have been evaluated, none have been universally implemented considering the risk of complications, contraindications and lack of evidence. The aim of this thesis is to examine the role of intrapericardial blood in the development of POAF after cardiac surgery and evaluate its potential as a target for prophylaxis.

For this thesis, a total of three studies were carried out. To begin, a literature review was conducted to elucidate the pathophysiological and clinical elements connecting the accumulation of shed blood within the pericardial sac to POAF. Afterwards, both a retrospective study with propensity score analysis and a randomized controlled trial were carried out to evaluate the incidence of POAF after implementing a universal postoperative chest drainage protocol using an active tube clearance (ATC) device, designed to prevent intraluminal clogging and improve drainage.

The first study concluded that the presence of intra-pericardial blood, through the activation of local and oxidative processes, is a perioperative factor triggering POAF in susceptible individuals. The second study identified the use of ATC as an independent protective factor against POAF. Finally, the last study demonstrated a 15% non-significant relative risk reduction of POAF associated with ATC.

In conclusion, an efficient pericardial drainage could reduce the incidence of POAF after cardiac surgery. However, the optimal strategy has yet to be determined.

Keywords : Cardiac surgery, pericardial drainage, atrial fibrillation, mediastinal bleeding, perioperative care, postoperative morbidity.

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures.....	xi
Liste des sigles et abréviations	xii
Remerciements	xiv
Introduction.....	1
Chapitre 1 – Aspect clinique de la fibrillation auriculaire postopératoire en chirurgie cardiaque	3
1.1 Épidémiologie.....	3
1.2 Impact sur les suites chirurgicales	5
Chapitre 2 – Aspect électrophysiologique de la fibrillation auriculaire postopératoire en chirurgie cardiaque.....	7
2.1 Tissu cardionecteur	7
2.2 Fibrillation auriculaire	9
2.3 Modèle conceptuel	10
2.3.1 Substrat arythmogène.....	10
2.3.2 Foyers ectopiques.....	11
2.3.3 Réentrée	12
Chapitre 3 – Facteurs impliqués dans la pathophysiologie de la fibrillation auriculaire postopératoire en chirurgie cardiaque.....	13
3.1 Facteurs préexistants.....	13
3.1.1 Modifications du tissu atrial.....	13
3.1.2 Altérations de l’homéostasie.....	14
3.1.3 Antécédent de fibrillation auriculaire paroxystique.....	14
3.2 Facteurs transitoires associés à l’épisode chirurgical	15
3.2.1 Trauma chirurgical direct.....	15
3.2.2 Débalancement électrolytique.....	15

3.2.3	Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone	16
3.2.4	Poussée catécholaminergique	16
3.2.5	Réaction inflammatoire systémique.....	17
3.2.6	Réaction inflammatoire locale	18
3.2.7	Stress oxydatif.....	19
3.2.8	Sang intra-péricardique.....	20
Chapitre 4 – Prévention de la fibrillation auriculaire postopératoire en chirurgie cardiaque		22
4.1	Pharmacoprophylaxie	23
4.1.1	Bêta-bloquants	24
4.1.2	Amiodarone.....	25
4.1.3	Sotalol	26
4.1.4	Inhibiteurs calciques non dihydropyridine.....	26
4.1.5	Autres antiarythmiques	27
4.1.6	Supplémentation et réplétions en électrolytes.....	27
4.1.7	Acides gras polyinsaturés	28
4.1.8	Glucocorticoïdes	28
4.1.9	Colchicine	29
4.1.10	Anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	29
4.1.11	Statines.....	30
4.1.12	N-Acétylcystéine.....	31
4.1.13	Acide ascorbique.....	31
4.1.14	Modulateurs du système rénine-angiotensine-aldostérone	32
4.2	Stratégies techniques.....	33
4.2.1	Entraînement électrosystolique rapide.....	33
4.2.2	Isolement des veines pulmonaires	34
4.2.3	Interventions au niveau des coussinets adipeux épocardiques	34
4.2.4	Application épocardique d'une matrice d'hydrogel	35
4.2.5	Péricardiotomie postérieure	36
4.2.6	Protocoles de drainage médiastinal.....	38
4.3	Recommandations actuelles.....	39

Chapitre 5 – Évacuation du sang intra-péricardique.....	42
5.1 Anatomie de la cavité thoracique.....	42
5.2 Voies d’abord en chirurgie cardiaque.....	45
5.2.1 Sternotomie médiane	45
5.2.2 Chirurgies minimalement invasives.....	47
5.3 Drainage thoracique postopératoire	48
5.3.1 Drains semi-rigides	48
5.3.2 Drains souples de petit calibre	50
5.3.4 Protocole courant de l’Institut de cardiologie de Montréal	50
5.4 Obstruction des drains thoraciques	51
5.4.1 Importance de maintenir la perméabilité des drains thoraciques.....	52
5.4.2 Méthodes pour rétablir la perméabilité des drains.....	53
5.4.3 Tentatives technologiques pour assurer la perméabilité des drains.....	54
5.5 Dispositif de dégagement actif des drains thoraciques.....	54
5.5.1 Détails techniques	55
5.5.2 Données probantes.....	57
Chapitre 6 – Méthodologie.....	61
6.1 Objectifs de ce mémoire	61
6.2 Première étude – Revue de la littérature.....	61
6.2.1 Hypothèse	61
6.2.2 Devis de recherche.....	62
6.2 Seconde étude – Projet rétrospectif.....	62
6.2.1 Hypothèse	62
6.2.2 Population à l’étude	62
6.2.3 Devis de recherche.....	63
6.2.4 Collecte des données.....	63
6.2.5 Issues cliniques	65
6.2.6 Technique de drainage thoracique	66
6.2.7 Prise en charge de la FAPO	66
6.2.8 Analyses statistiques	66
6.3 Tierce étude – Projet prospectif randomisé	68

6.3.1 Hypothèse	68
6.3.2 Population à l'étude	68
6.3.3 Devis de recherche.....	68
6.3.4 Randomisation	68
6.3.5 Collecte des données.....	69
6.3.6 Issues cliniques	70
6.3.7 Technique de drainage thoracique	70
6.3.8 Prise en charge de la FAPO	70
6.3.9 Gestion périopératoire de l'anticoagulation et des antiplaquettaires	70
6.3.10 Surveillance du saignement et des composantes du RBS.....	71
6.3.11 Analyses statistiques	71
Chapitre 7 – Présentation des articles.....	73
<i>Pericardial Blood as a Trigger for Postoperative Atrial Fibrillation after Heart Surgery .</i>	74
<i>Examining the impact of active clearance of chest drainage catheters on postoperative atrial fibrillation</i>	97
<i>Active Clearance of Chest Tubes after Cardiac Surgery: A Prospective Randomized Controlled Study</i>	127
Chapitre 8 – Discussion	156
8.1 Première étude : Précision des associations entre la FAPO et le sang intra-péricardique – Revue de la littérature	156
8.1.1 Résumé succinct.....	156
8.1.2 Perspectives de recherche	157
8.2 Seconde étude : Évaluation d'un dispositif de dégagement actif des drains thoraciques – Devis rétrospectif.....	158
8.2.1 Fibrillation auriculaire postopératoire.....	158
8.2.2. Syndrome de rétention sanguine	160
8.2.3 Autres suites chirurgicales	161
8.3 Tierce étude : Évaluation d'un dispositif de dégagement actif des drains thoraciques – Devis prospectif randomisé.....	161
8.3.1 Fibrillation auriculaire postopératoire.....	161
8.3.2 Syndrome de rétention sanguine	163

8.3.3 Évaluation visuelle des drains thoraciques	164
8.3.4 Volume de drainage thoracique	165
8.3.5 Sous-étude portant sur les cas de ré-exploration.....	166
8.4 Limites de ce mémoire.....	167
Conclusion	169
Références bibliographiques	clxx
Annexe 1 – Articles publiés	I
Annexe 2 – Tableau supplémentaire de l'étude prospective randomisée présentant les détails des procédures de drainage péricardique et pleural	XVIII
Annexe 3 – Sous-étude de l'étude prospective randomisée sur les cas de ré-exploration	XXII

Liste des tableaux

Tableau 1. Mécanismes et stratégies pharmacologiques de prévention de la FAPO en chirurgie cardiaque.....	23
Tableau 2. Mécanismes et stratégies techniques de prévention de la FAPO en chirurgie cardiaque.....	33
Tableau 3. Recommandations des principales associations nationales de cardiologie	41
Tableau 4. Études cliniques portant sur le dispositif de dégagement actif des drains thoraciques	58

Liste des figures

Figure 1. Conduction cardiaque	8
Figure 2. Fibrillation auriculaire à l'électrocardiogramme	10
Figure 3. Superposition des phénomènes contribuant à la vulnérabilité du substrat cardiaque	11
Figure 4. Péricardiectomie postérieure telle que décrite par Mulay et coll.	37
Figure 5. Paroi et cavité thoraciques	43
Figure 6. Divisions du médiastin.....	44
Figure 7. Espace péricardique : état physiologique vs pathologique.....	45
Figure 8. Voies d'abord en chirurgie cardiaque	47
Figure 9. Représentation schématique d'un drain souple (A) et d'un drain semi-rigide (B)	49
Figure 10. Positionnement du dispositif de dégagement actif.....	55
Figure 11. Composantes du dispositif de dégagement actif.....	56
Figure 12. Thrombus massif obstruant complètement la lumière d'un drain standard.....	165

Liste des sigles et abréviations

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AINS	Anti-inflammatoire non-stéroïdien
ATC	<i>Active tube clearance</i>
AV	Atrioventriculaire
AVC	Accident vasculaire cérébral
CEC	Circulation extra-corporelle
COX	Cyclo-oxygénase
CRP	Protéine C réactive (<i>C-reactive protein</i>)
EACTS	<i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>
ECG	Électrocardiogramme
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ETT	Échographie transthoracique
FA	Fibrillation auriculaire
Fr	Échelle de French
FAPO	Fibrillation auriculaire postopératoire
IC	Intervalle de confiance
IV	Intraveineux
HRS	<i>Heart Rhythm Society</i>
JTCVS	<i>The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery</i>
POAF	<i>Postoperative atrial fibrillation</i>
PP	Péricardiotomie postérieure
RBS	<i>Retained blood syndrome</i>
RC	Rapport de cotes (<i>odds ratio</i>)
ROS	Dérivés réactifs de l'oxygène (<i>reactive oxygen species</i>)
RR	Risque relatif (<i>risk ratio</i>)
RRI	Rapport des risques instantanés (<i>hazard ratio</i>)
SCC	Société canadienne de cardiologie
STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>

À tous les rêveurs,
car rien ne vaut mieux
que d'emprunter un chemin sinueux
pour éprouver sa vraie valeur.

Remerciements

Mes plus sincères remerciements vont au Docteur Philippe Demers pour m'avoir inspiré à choisir une carrière en médecine, soutenu dans les moments de doute et fait confiance avec des projets d'envergures au sein du département de chirurgie de l'Institut de Cardiologie de Montréal.

Je remercie également mon codirecteur de recherche, Docteur Denis Bouchard, pour m'avoir encouragé à réaliser mon ambition de parcourir la *Pacific Crest Trail* et emprunter le chemin qui est mien.

J'exprime également ma reconnaissance envers les Docteurs Louis Perrault et Edward Boyle qui permirent d'optimiser mes efforts à travers l'accomplissement de travaux d'envergure tout en m'offrant constamment un regard avisé et de précieux conseils.

Il est aussi important de souligner l'apport des membres de l'équipe de recherche de l'Institut de Cardiologie et de l'Hôpital du Sacré-Coeur. Je pense ici notamment à Samuel Côté, Steeve Grenier, Jonatan Lacharité, Marie-Michèle Pires, Sophie Robichaud, Manon Vervais et Carole Sirois. Leur travail acharné fut crucial pour la réalisation de l'essai clinique randomisé.

Finalement, je me dois de reconnaître l'importance de la contribution du Docteur Ismail Bouhout. Que ce soit par l'entremise de journées passées à refaire des analyses statistiques ensemble ou de conversations téléphoniques afin de répondre aux réviseurs dans les délais impartis, son implication et son soutien furent fort précieux.

Introduction

La fibrillation auriculaire postopératoire (FAPO) est l'une des complications les plus fréquentes de la chirurgie cardiaque; son incidence rapportée dans la littérature récente oscillant entre 20 et 50% (1-3). Elle est associée à de nombreuses conséquences majeures telles un risque de mortalité accru, une augmentation des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ainsi que des durées de séjour et coûts hospitaliers augmentés (1-5). Malgré de vastes efforts dédiés à établir une méthode préventive universelle et hautement efficace, l'incidence de FAPO est demeurée constante au cours des dernières décennies; nulle option prophylactique ne s'étant établie en tant qu'incontournable compte tenu du risque de complications, de contre-indications et du manque de données probantes (5-7). Considérant le caractère multifactoriel de la FAPO en chirurgie cardiaque, une compréhension approfondie des différents mécanismes pathophysiologiques impliqués est essentielle afin de sortir de cette impasse et orienter optimalement le développement de nouveaux paradigmes de prévention (3,5,7).

Ce mémoire s'inscrit dans cette lignée alors qu'il a pour objectif principal de préciser la contribution du sang intra-péricardique à la genèse de fibrillation auriculaire postopératoire en chirurgie cardiaque et d'évaluer son potentiel en tant que cible prophylactique. Dans un premier temps, une revue de littérature fut pilotée afin d'éclaircir les éléments pathophysiologiques et cliniques unissant l'accumulation de sang dans le sac péricardique à la FAPO. Ensuite, un projet rétrospectif avec analyse par score de propension et un essai clinique randomisé furent tous deux menés afin d'examiner si une méthode visant à maximiser le drainage du sang intra-péricardique en améliorant la perméabilité des drains thoraciques, soit la mise en place d'un protocole de drainage adoptant un dispositif de dégagement actif des drains [*active tube clearance (ATC)*], était en mesure de diminuer l'incidence de FAPO.

Dans ce travail divisé en 8 chapitres, il sera d'abord question des aspects cliniques et électrophysiologiques de la FAPO. La physiopathologie et la prévention de la FAPO seront ensuite abordées avant de présenter les facteurs en jeu lorsqu'il est question d'évacuation du sang intra-péricardique. Puis, la méthodologie utilisée pour réaliser les trois études conduites sera détaillée. Finalement, les résultats seront présentés sous forme d'articles et une discussion des points saillants leur sera adjointe avant de conclure.

L'auteur de ce mémoire contribua aux études qui y sont présentées *in extenso*, réalisant l'essentiel de la collecte des données, de l'analyse statistique, de la rédaction et de la soumission des manuscrits. Il fit également partie intégrante du processus de soumission au comité d'éthique et de recrutement des patients. Les coauteurs jouèrent un rôle primordial dans l'élaboration des questions et protocoles de recherche, de même que dans l'interprétation des données.

Il est à noter qu'au moment de la soumission de ce mémoire, le manuscrit *Active Clearance of Chest Tubes after Cardiac Surgery: A Prospective Randomized Controlled Study* était en cours de révision dans le cadre du processus d'évaluation par le comité de lecture d'un journal scientifique de renom dans le domaine de la chirurgie cardiovasculaire et thoracique. Des différences significatives pourraient donc être dénotées entre la version présentée dans les pages de ce mémoire et celle de l'article publié. De plus, afin d'alléger la présentation, les tableaux de l'article *Examining the impact of active clearance of chest drainage catheters on postoperative atrial fibrillation* furent légèrement modifiés par rapport à la version publiée.

Chapitre 1 – Aspect clinique de la fibrillation auriculaire postopératoire en chirurgie cardiaque

Dans la population américaine générale, approximativement 2% des individus âgés de moins de 65 ans présentent de la fibrillation auriculaire (FA), alors qu'environ 9% des personnes âgées de 65 ans et plus souffrent de cette arythmie (8). L'incidence de FA, basée sur les données de l'étude de Framingham, est estimée à 7.63 cas/1000 patients-année (9). En ce qui a trait à la fibrillation auriculaire postopératoire, la majorité des sources établissent son incidence autour de 30% après une chirurgie cardiaque et de 15% à la suite d'une procédure thoracique non-cardiaque (2-5, 8, 10-16). Ces différences sont frappantes et s'expliquent par le fait que la FAPO en chirurgie cardiaque constitue une entité spécifique associée à des phénomènes pathophysiologiques et un fardeau bien distincts. Afin de cerner la problématique de la FAPO en chirurgie cardiaque, ce premier chapitre abordera son épidémiologie et ses conséquences sur les suites chirurgicales à court et long terme.

1.1 Épidémiologie

La FAPO est l'une des complications les plus fréquentes de la chirurgie cardiaque. Elle affecte plus ou moins le tiers des patients admis pour une telle indication, la majorité des études récentes situant son incidence quelque part entre 20 et 50%; d'autres étendant parfois même cette plage de 10 à 65 % (1-3,7,8,10). La grande variabilité s'explique notamment par des différences au niveau du type de procédures, de la définition de la FAPO utilisée et de la surveillance mise en place (16).

Les patients admis pour revascularisation coronarienne chirurgicale isolée présentent typiquement une incidence de FAPO entre 20 et 30%, alors qu'elle est plutôt de 40 à 60% chez ceux admis pour chirurgie valvulaire (4,11,17,18). En cas de transplantation cardiaque, où une dénervation extrinsèque complète du cœur est pratiquée, l'incidence est plutôt de l'ordre de 15% (19). Dans la banque de données de la *Society of Thoracic Surgeons* (STS) regroupant près de 95% des programmes de chirurgie cardiaque des États-Unis, faisant d'elle l'une des ressources les plus fiables et utilisées en recherche, la FAPO est définie comme étant « la survenue de FA

nécessitant un traitement durant la période d'hospitalisation » (20). Une sous-étude de cette banque de données (CAPS-CARE) définit plutôt la FAPO ainsi : « tout épisode soutenu de FA survenant durant la période postopératoire pendant l'hospitalisation » (13). Alors que cette définition est plus libérale et exempte du biais associé à la décision clinique de traiter ou non un épisode d'arythmie, un flou persiste quant à la signification d'un « épisode soutenu » qui varie de trente secondes à soixante minutes dans la littérature (18). Il n'en demeure pas moins que ces différentes définitions ont un effet sur l'incidence de FAPO rapportée. En effet, une étude rétrospective menée auprès de 9 268 patients admis pour revascularisation coronarienne compara la définition établie par la STS, à une définition plus englobante s'approchant de celle de CAPS-CARE (20). En utilisant cette dernière définition, l'incidence de FAPO fut de 33.4%, soit 6.4% supérieure à celle rapportée selon la définition de la STS (21). Un élément particulièrement préoccupant : les patients non identifiés par la définition de la STS présentèrent une augmentation significative du risque ajusté de mortalité à 30 jours (RC 2.08; IC 95% 1.17-3.69). Ceci témoigne du danger réel de sous-estimer l'incidence de FAPO associé à l'utilisation de définitions variables relevant plutôt du jugement des auteurs quant à ce que constitue un épisode cliniquement pertinent que d'un seuil précis supporté par des données probantes solides. Il apparaît donc évident qu'une définition libérale et consensuelle de la FAPO devrait préférentiellement être appliquée, or il s'agit d'une question qui dépasse le cadre de ce mémoire. Finalement, alors que de nombreuses études ne comptent que sur des électrocardiogrammes (ECG), d'autres utilisent la télémétrie en continu afin de diagnostiquer la FAPO. De même, la période de surveillance est parfois limitée aux 48 premières heures postopératoires ou étendue à toute la période d'hospitalisation (18). Il s'agit d'éléments importants qui peuvent expliquer la grande variabilité des incidences de FAPO répertoriées.

Un aspect particulièrement préoccupant de l'épidémiologie de la FAPO est l'incidence relativement constante de celle-ci au cours des dernières décennies et ce malgré d'importants efforts de prévention (5,6,22,23). Deux importantes études rétrospectives de 11 239 et 10 390 patients évaluèrent l'incidence de FAPO sur 9 (2002 à 2010) et 20 ans (1986 à 2005) respectivement; leurs résultats démontrant des incidences de FAPO moyenne de 30% et demeurant stables sur toute la période de suivi. Bien que le vieillissement de la population chirurgicale puisse expliquer en partie cet équilibre malgré l'amélioration de la prise en charge,

étant l'un des facteurs de risque les plus importants de la FAPO, une amélioration des méthodes de prévention demeure tout de même souhaitable pour contrebalancer cet effet qui devrait continuer de s'accroître (3).

1.2 Impact sur les suites chirurgicales

Longtemps la FAPO en chirurgie cardiaque fut perçue comme une arythmie bénigne, transitoire et limitée à la période postopératoire immédiate, sans répercussion importante à long terme (24-26). Bien qu'il soit difficile d'évaluer l'effet direct de la FAPO du fait des multiples facteurs confondants inhérents aux études observationnelles, il est maintenant largement reconnu que la FAPO en chirurgie cardiaque est associée à une détérioration avérée des suites chirurgicales à court et long terme.

Une étude observationnelle d'envergure comprenant l'évaluation des dossiers de 49 294 patients admis pour chirurgie cardiaque recensés via la banque de données de la STS associa la FAPO, après ajustement, à une augmentation significative du risque de mortalité (RC 2.04, $P < 0.001$) et d'AVC. Cette même étude dévoila également une utilisation accrue des ressources hospitalières – 48h supplémentaires aux soins intensifs et 3 journées d'hospitalisation en plus – ainsi que des coûts augmentés – 9 000\$ en coûts hospitaliers totaux – relatifs à la FAPO (27). D'autres études mirent en évidence de telles associations, notamment un risque de mortalité intra-hospitalière de 1.2 à 3 fois supérieur par rapport aux patients ne présentant pas de FAPO (11-13, 19, 28).

Non seulement la FAPO est-elle associée à une récurrence supérieure à ce qui était préalablement conçu, les suites chirurgicales à long terme sont également influencées négativement par celle-ci. Différentes séries démontrèrent un haut taux de récurrence de FA en dehors de la période de suivi habituelle chez les patients ayant présentés de la FAPO en chirurgie cardiaque. Deux études, l'une coréenne par Lee et collègues, l'autre américaine par Melduni et collègues, analysant respectivement 1 171 et 603 patients démontrèrent un risque de FA à un an cinq fois plus élevé chez les patients ayant présenté au moins un épisode de FAPO (Lee et coll. : RRI 4.99, IC 95% 1.68-14.84; Melduni et coll. : RRI 5.09, IC 95% 3.65-7.22) (29,30). Une méta-analyse de 11 études portant sur 40 112 patients admis pour revascularisation coronarienne mit en évidence une association de la FAPO à des risques significativement augmentés de

mortalité à 1 (RC 2.56, IC 95% 2.14-3.08) et 4 ans (RC 2.19, IC 95% 1.97-2.45), et ce avec une hétérogénéité faible entre les études ($I^2 = 0\%$) (31). Dans le cadre de cette étude, la FAPO augmenta également significativement le risque d'AVC postopératoire (RC 2.23, IC 95% 1.78-2.80). Une analyse post-hoc de l'essai clinique randomisé EXCEL comparant la revascularisation de l'artère coronaire gauche par une endoprothèse enrobée d'évérolimus à une approche chirurgicale démontra une augmentation significative des risques de mortalité (RRI 3.02, IC 95% 1.60-5.70) et d'AVC (RRI 4.19, IC 95% 1.74-10.11) sur une période de 3 ans associée à la FAPO (32). Malgré ces trouvailles, mais en cohérence avec le caractère banal qui était attribué à la FAPO par le passé, une anticoagulation est rarement entamée après une chirurgie cardiaque. Selon les données probantes actuelles, entre 10 et 40% des patients présentant de la FAPO reçoivent leur congé sans anticoagulation malgré une majorité de cas présentant un risque embolique important ($\text{CHADS}_2 \geq 2$) (12, 13, 28, 33). Cette pratique devra être révisée et un protocole spécifique adapté à cette population, alors qu'aucun essai clinique randomisé n'a encore été mené afin d'évaluer le bénéfice d'une anticoagulation efficace entamée chez les patients présentant de la FAPO en chirurgie cardiaque.

Le nombre d'études associant la FAPO de manière indépendante à des suites chirurgicales sombres commencent à s'accumuler, laissant transparaître qu'elle représente davantage qu'un simple marqueur de sévérité de patients généralement plus malades et à risque de complications. Les données relative à la récurrence de FA hors de la période périopératoire et son fardeau potentiel devraient engager les cliniciens à promouvoir une surveillance plus complète et minutieuse dans les mois, voire les années suivant une chirurgie cardiaque, de même qu'à développer des méthodes prophylactiques sécuritaires en mesure de diminuer substantiellement l'incidence de FAPO.

Chapitre 2 – Aspect électrophysiologique de la fibrillation auriculaire postopératoire en chirurgie cardiaque

La description détaillée des mécanismes électrophysiologiques impliqués dans l'initiation et le maintien de la fibrillation auriculaire postopératoire en chirurgie cardiaque dépasse le cadre de ce mémoire. Les éléments de bases pour la compréhension de ce phénomène arythmique seront toutefois décrits dans ce chapitre.

2.1 Tissu cardionecteur

Le tissu cardionecteur du cœur regroupe les cardiomyocytes spécialisés au potentiel auto-exciteur constituant à la fois le centre rythmogène et le réseau de conduction cardiaque. Il permet d'initier séquentiellement et de manière coordonnée les contractions auriculaires et ventriculaires (34). Le tissu cardionecteur comprend le nœud sinusal, les voies de conduction intra-auriculaire, le nœud auriculoventriculaire (AV), le faisceau auriculoventriculaire (de His), les branches droite et gauche et finalement les fibres de Purkinje (**Figure 1**). Chacune de ces sections se distingue par une automaticité et une conduction qui lui est propre et qui s'explique par des différences au niveau de l'expression des connexines et des canaux ioniques au sein de ses cellules constitutives (35). L'activité électrique du cœur naît de la dépolarisation d'une cellule du tissu cardionecteur, c'est-à-dire du passage d'un potentiel de membrane négatif à positif via l'ouverture de canaux ioniques laissant rapidement entrer le calcium. Cette dépolarisation engendre un potentiel d'action qui se propage le long du système de conduction et active à terme les cardiomyocytes, produisant ainsi une activité mécanique de contraction (36). Le rythme cardiaque est déterminé par la cellule capable de générer son potentiel d'action au rythme le plus rapide et entraînant les autres cellules du tissu cardionecteur à suivre sa cadence.

Le nœud sinusal situé sur la paroi postérieure de l'oreillette droite, près de l'orifice de la veine cave supérieure, possède le rythme intrinsèque de dépolarisation le plus rapide – 100 à 110 battements par minute – et est souvent qualifié de *pacemaker* du cœur. Les cellules du nœud sinusal ne possèdent pas de potentiel de repos stable et sont donc très promptes à générer

spontanément des potentiels d'action (36). Il est important de noter qu'au repos, l'influence du système nerveux extrinsèque est surtout exercée par le nerf vague qui abaisse la fréquence des contractions cardiaques spontanées induites par le nœud sinusal autour de 75 battements par minute. Au contraire, lors d'un effort, les neurones post-ganglionnaires adrénérgiques modulent le rythme du nœud sinusal.

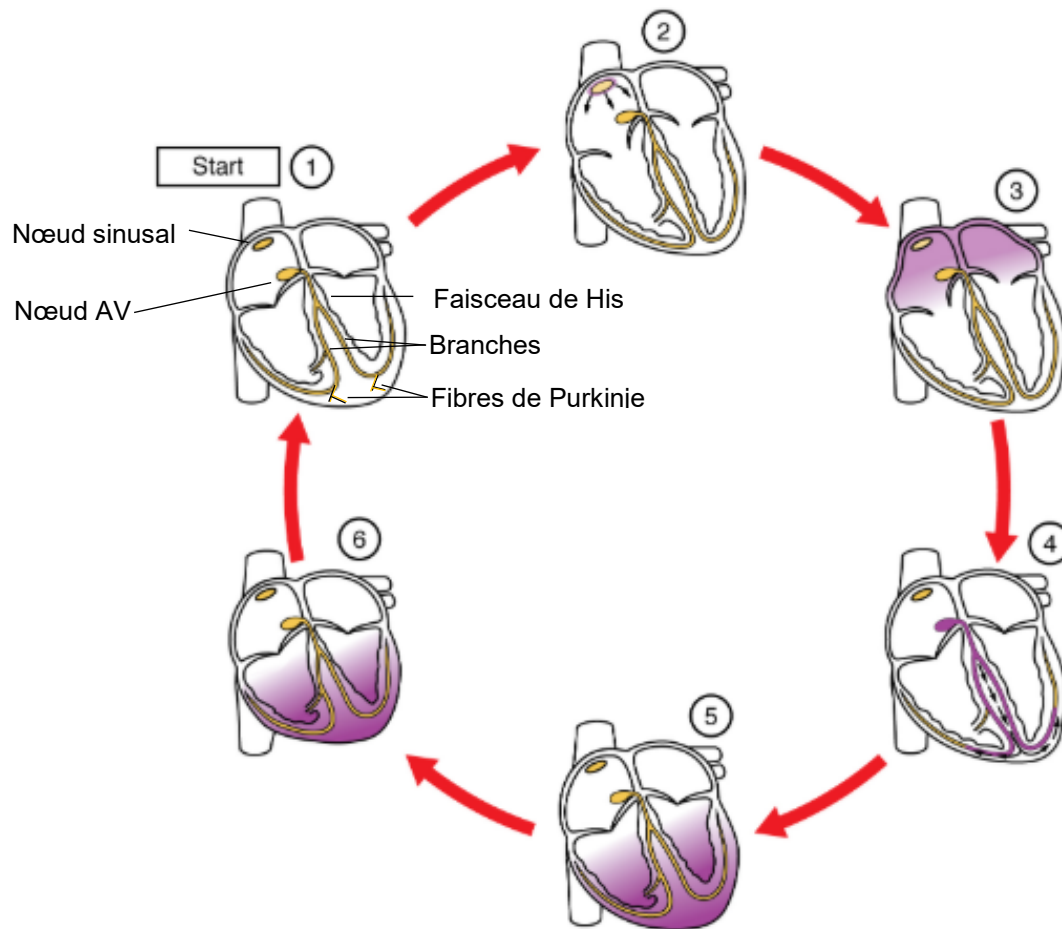


Figure 1. Conduction cardiaque

(1) État de repos; (2) Potentiel d'action initié par le nœud sinusal; (3) Délai au niveau du nœud AV permettant une contraction complète des oreillettes; (4) Conduction à travers le faisceau de His jusqu'à l'apex du cœur puis les fibres de Purkinje; (5) Transmission de l'influx électrique aux fibres contractiles ventriculaires; (6) Contraction des ventricules.

Figure publiée sous License Creative Commons, reproduite à partir de : Human Anatomy and Physiology – Chapter 19. The Cardiovascular System. The Heart. OpenStax 2019. Disponible : <https://opentextbc.ca/anatomy-and-physiology/chapter/19-2-cardiac-muscle-and-electrical-activity>.

Les voies de conduction intra-auriculaire permettent la transmission du potentiel d'action du nœud sinusal au nœud AV. Elles contribuent également à la dépolarisation de l'oreillette droite; le faisceau de Bachmann, spécifiquement, traverse la paroi interauriculaire et induit la dépolarisation de l'oreillette gauche. L'activité électrique transmise aux oreillettes n'est pas en mesure de traverser l'anneau fibreux séparant les oreillettes des ventricules autrement que via le nœud AV situé au niveau du septum interauriculaire. Celui-ci ralentit la conduction électrique et permet une pause allouant une contraction complète des oreillettes avant d'entamer la dépolarisation des ventricules. En l'absence d'un entraînement médié par le nœud sinusal, les cellules du nœud AV génèrent un rythme cardiaque indépendant de 50 battements par minute. Le faisceau de His est situé au niveau du septum interventriculaire et se divise en branche droite et gauche afin d'assurer la transmission du potentiel d'action aux deux ventricules. Son rythme de contraction hors de l'influence des nœuds sinusal et AV est pour sa part de 30 battements par minute. Finalement, les branches droite et gauche se ramifient en fibres de Purkinje, des myofibres de grand diamètre situées tout juste sous l'endocarde possédant une vitesse de conduction intrinsèque très rapide et permettant la dépolarisation des cardiomyocytes ventriculaires et leur contraction subséquente de l'apex cardiaque à la base des ventricules. En situation physiologique, ce cycle se répète constamment et le rythme de conduction inné du cœur s'ajuste en fonction des afférences autonomes (34-36).

2.2 Fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire est une tachyarythmie supraventriculaire caractérisée par une activation auriculaire désorganisée. À l'ECG, la FA se distingue par la présence d'ondes d'oscillation rapide, ou de fibrillation, de fréquence – 400 à 600 battements par minute –, d'amplitude et de forme variables remplaçant l'onde p, témoignant normalement de la dépolarisation coordonnée des oreillettes (**Figure 2**). En présence d'une conduction AV intacte, la réponse ventriculaire associée à la FA est rapide et irrégulièrement irrégulière, normalement entre 100 et 180 battements par minute (37,38).

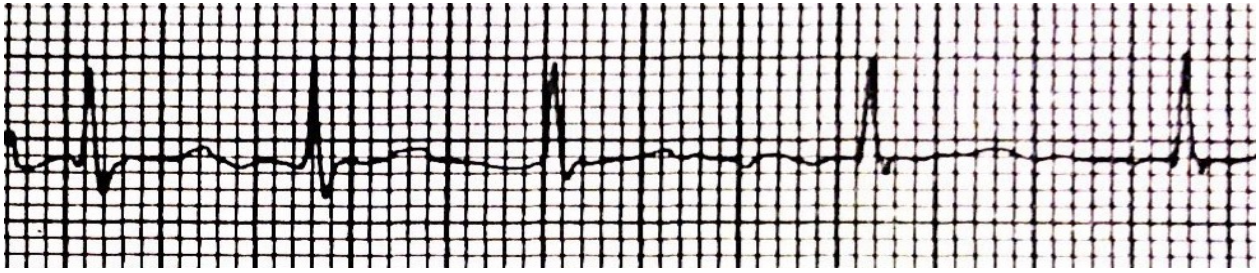


Figure 2. Fibrillation auriculaire à l'électrocardiogramme

À noter l'absence d'ondes p et l'irrégularité des intervalles R-R.

La FA peut engendrer des conséquences graves. Premièrement, elle peut mener à une instabilité hémodynamique se traduisant par une baisse du débit cardiaque. Ce phénomène est secondaire, d'une part, à la baisse du volume d'éjection ventriculaire imputable à un remplissage incomplet causé par une contraction inefficace des oreillettes en situation de tachycardie auriculaire irrégulière et, d'autre part, à une diminution de la diastole ventriculaire induite par un rythme de contraction accéléré. Ensuite, elle augmente le risque d'événement thromboembolique, dont les AVC, dû à la stase sanguine au niveau de l'appendice auriculaire gauche provoquée par l'absence de contraction auriculaire efficace (39).

2.3 Modèle conceptuel

La pathophysiologie de la FA met en jeu trois concepts électrophysiologiques importants : 1) la présence d'un substrat arythmogène; 2) l'automaticité de foyers ectopiques et 3) un mécanisme de réentrée.

2.3.1 Substrat arythmogène

Le substrat arythmogène est le support sur lequel s'opère les phénomènes arythmiques. Il peut se définir comme étant une altération des propriétés électrophysiologiques du tissu atrial rendant ce dernier susceptible à l'initiation et à la soutenance d'arythmies (40). Des phénomènes de remodelage structurel – fibrose, altération des connexines – et électrique – raccourcissement des potentiels d'action, dispersion des périodes réfractaires – sont impliqués dans la création du substrat (41). La superposition de facteurs préexistants, d'éléments liés à la procédure

chirurgicale et de changements transitoires postopératoires augmente la vulnérabilité du substrat atrial au-delà du seuil à partir duquel la FAPO peut être générée (**Figure 3**) (3,10). Cet effet additif semble culminer entre 48 et 72 heures après la chirurgie cardiaque, moment où l'incidence de FAPO atteint son paroxysme (4,42). Il est important de noter qu'en plus de contribuer à la vulnérabilité du substrat atrial, les facteurs transitoires postopératoires agissent en tant qu'éléments déclencheurs de la FAPO en favorisant l'automatisme de foyers ectopiques et les phénomènes de réentrée (10).

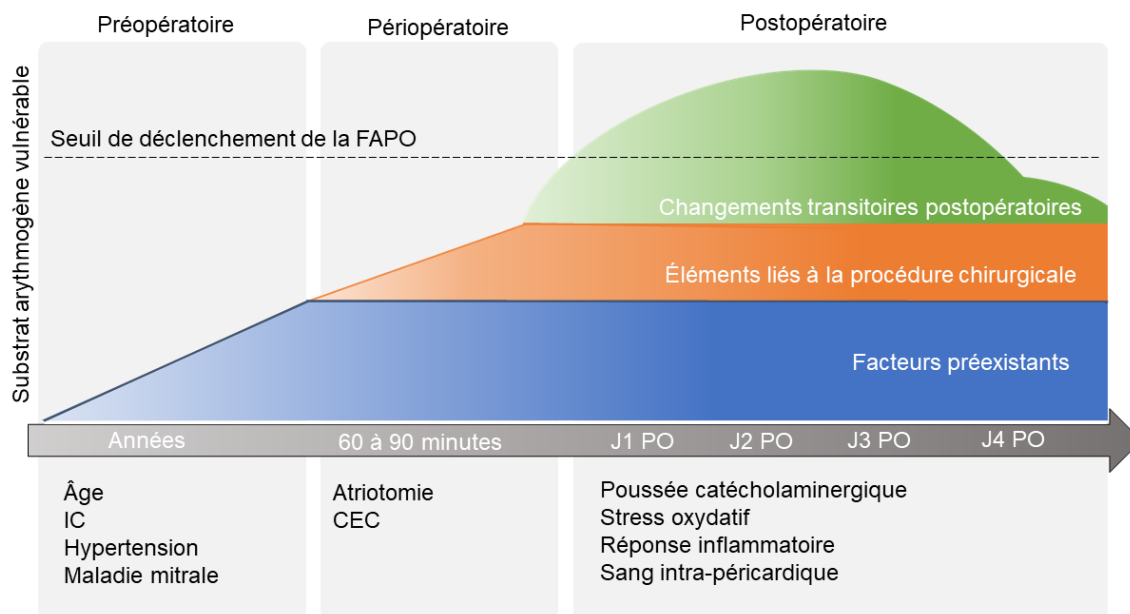


Figure 3. Superposition des phénomènes contribuant à la vulnérabilité du substrat cardiaque

Adapté de Dobrev et coll. (10). CEC, Circulation extra-corporelle; FAPO, fibrillation auriculaire postopératoire; IC, Insuffisance cardiaque; PO, postopératoire.

2.3.2 Foyers ectopiques

Un foyer ectopique est un groupe de cellules automatiques situé à l'extérieur du nœud sinusal émettant un potentiel d'action. Il est souvent nécessaire afin d'initier la FAPO. En situation physiologique, les foyers ectopiques sont supprimés par l'activation prédominante du nœud sinusal. Bien qu'une prolongation excessive de la repolarisation ou une augmentation de la concentration calcique intracellulaire puisse provoquer une dépolarisation se manifestant par

une extrasystole, en l'absence de substrat vulnérable ou de circuit de réentrée, l'entraînement électrique du cœur via un foyer ectopique est rarement soutenu (43). Cependant, peu de temps après une chirurgie cardiaque, survient une poussée catécholaminergique causant une augmentation du rythme sinusal et de l'activité des foyers ectopiques qui peut, étant couplé à un substrat atrial arythmogène, engendrer la FAPO (44,45).

2.3.3 Réentrée

Le myocarde n'est pas homogène : des différences importantes sont présentes au niveau de l'expression des canaux ioniques et du couplage électrique intercellulaire. Celles-ci sont à la fois transmuraux, entre les cellules épicrodiques et endocrodiqes, et longitudinales, entre les cellules apicales et celles des bases ventriculaires (46). Un gradient de conduction s'établit selon ces différents vecteurs à travers le tissu cardiaque et se caractérise par une dispersion des périodes réfractaires, soit le moment qui suit immédiatement la transmission d'un potentiel d'action où une cellule ne peut pas du tout ou seulement selon certaines conditions se dépolariser à nouveau. Un phénomène de réentrée survient lorsqu'un potentiel d'action, ne pouvant se propager à une région myocardique en période réfractaire, emprunte un circuit de conduction alternatif avant de revenir dépolariser la région à nouveau excitable (35,40). Plus la dispersion des périodes réfractaires est marquée, plus l'établissement d'un circuit alternatif est facilité. En période postopératoire, l'hétérogénéité de repolarisation, ou dispersion des périodes réfractaires, tend particulièrement à s'accroître. En effet, la poussée catécholaminergique, le stress oxydatif, et la réaction inflammatoire postopératoires entraînent le raccourcissement de la durée des périodes réfractaires, favorisant d'une part le développement de blocs de conduction partiels ayant le potentiel d'entraîner un circuit de réentrée et d'autre part la soutenance d'une réentrée initiée par l'activation d'un foyer ectopique (35,40,41). À noter que les veines pulmonaires, dues à leur composition cellulaire distincte, sont des structures anatomiques fortement associées à des phénomènes de réentrée et au déclenchement de FA paroxystique, or leur rôle demeure moins évident en ce qui a trait à la FAPO (47).

Chapitre 3 – Facteurs impliqués dans la pathophysiologie de la fibrillation auriculaire postopératoire en chirurgie cardiaque

La pathophysiologie de la fibrillation auriculaire postopératoire en chirurgie cardiaque est à la fois complexe et unique. Les mécanismes en jeu n'étant pas complètement analogues à ceux menant à la FA paroxystique au sein de la population générale, il est important de les définir afin d'affiner la compréhension de ses singularités. D'une part, de nombreux facteurs sont impliqués dans le remodelage structurel et électrique du substrat atrial, accroissant sa vulnérabilité et son caractère arythmogène. D'autre part, certains facteurs tels la poussée catécholaminergique, le stress oxydatif, la réponse inflammatoire et la présence de sang intra-péricardique contribuent surtout au déclenchement d'un épisode arythmique via la promotion de l'automaticité des foyers ectopiques et de phénomènes de réentrée. Les éléments associés à la genèse de FAPO, à la fois chroniques, associés aux caractéristiques du patient, et aigus, directement liés à la chirurgie et à la période postopératoire, seront décrits dans ce chapitre.

3.1 Facteurs préexistants

Les éléments chroniques contributifs à la FAPO favorisent surtout la création d'un substrat arythmogène.

3.1.1 Modifications du tissu atrial

Contrairement aux observations relatives à la FA paroxystique ou persistante dans la population générale, les données probantes en chirurgie cardiaque n'identifièrent pas de différence systématique ou considérable en regard de l'expression de canaux à potassium et à calcium au niveau des myocytes auriculaires (48-51). Des modifications des canaux ioniques ne semblent donc pas jouer un rôle prépondérant dans la pathogenèse de la FAPO (3).

Les modifications du tissu atrial contribuant à la FAPO s'avèrent être plutôt de l'ordre structurel. Plusieurs études démontrèrent une corrélation entre le degré de fibrose et de myolyse atriale préopératoire, identifiée histologiquement, et l'incidence de FAPO (52-54). L'âge est l'un des facteurs de risque les plus uniformément associé à la FAPO en chirurgie cardiaque et

son effet sur le remodelage et la fibrose atriale est bien démontré (4, 17, 19, 54-56). Avec l'âge, s'opère un découplage électrique entre les myocytes atriaux résultant en une diminution de la conduction et une augmentation de la dispersion des périodes réfractaires, des modifications souvent associées à la présence de septa fibreux favorisant les phénomènes de réentrée (57). Le remodelage et la fibrose induits par l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle et les maladies mitrales peuvent expliquer l'identification de ces comorbidités en tant que facteurs de risque de la FAPO (4, 17, 19,58). De plus, une diminution de la force contractile au niveau des oreillettes et une altération de la diastole ventriculaire identifiées chez les patients développant de la FAPO, supportent l'impact de modifications structurelles du tissu atrial sur la création d'un substrat arythmogène (3, 59).

3.1.2 Altérations de l'homéostasie

Différentes altérations de l'homéostasie sont associées à la FAPO en chirurgie cardiaque. Une diminution de la fonction mitochondriale, notamment chez les patients atteints de diabète et de syndrome métabolique prédispose les patients à présenter de la FAPO (60-62). La présence d'un état inflammatoire basal de bas-grade, comme dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique et de l'athérosclérose, semble également augmenter le risque de développer de la FAPO. Les niveaux de protéine C réactive [*C-reactive protein* (CRP)] et d'endothéline-1 furent directement identifiés comme des facteurs prédictifs de cette arythmie dans certaines études; ces résultats sont néanmoins controversés (60, 63-66).

Les coussinets adipeux (*fat pads*) épicaudiques, étant le siège de plexi ganglionnaires régulant le tonus des afférences autonomes et de cellules adipeuses aux propriétés pro-inflammatoires, pourraient également jouer un rôle important dans la pathophysiologie de la FAPO (3). La distribution de leurs plexi intrinsèques ainsi que leur degré d'activité inflammatoire s'avèrent contribuer au remodelage du substrat atrial et à la promotion de FA (67,68). De surcroît, une investigation récente démontra une association directe entre le volume des coussinets adipeux et l'incidence de FAPO (69).

3.1.3 Antécédent de fibrillation auriculaire paroxystique

Un antécédent de fibrillation auriculaire paroxystique est fortement associé à l'incidence de FAPO (4, 5, 19). La survenue d'un épisode de FA, plus ou moins long, exerce un remodelage

ionique et structurel favorisant l'initiation et la stabilisation de l'arythmie (50). Ce phénomène vulnérabilise le substrat atrial et explique comment la superposition de phénomènes aigus à ce remodelage puisse plus aisément déclencher la FAPO.

3.2 Facteurs transitoires associés à l'épisode chirurgical

Les éléments transitoires liés à la procédure chirurgicale et la période postopératoire tendent à vulnérabiliser le substrat au-delà d'un seuil critique et stimuler l'automatisme des foyers ectopiques et les phénomènes de réentrée provoquant le déclenchement de FAPO.

3.2.1 Trauma chirurgical direct

Le degré de trauma direct infligé au myocarde via les incisions chirurgicales ou la canulation de l'oreillette droite dans le cadre de la circulation extra-corporelle (CEC) influence la pathophysiologie de FAPO; une voie d'abord minimalement invasive ayant tendance à réduire son incidence.

Une revue systématique comportant 2 397 patients admis pour revascularisation coronarienne robotisée démontra une incidence de FAPO de 13.3%, équivalente entre les patients ayant été opéré à cœur battant ou sous CEC (70). Différentes études comparèrent l'incidence de FAPO dans le cadre de chirurgies de remplacement valvulaire. Une méta-analyse de 19 études incluant plus de 10 000 patients admis pour un remplacement de valve aortique démontra un risque de FAPO 50% moindre associé à une approche via mini-thoracotomie droite comparée à la sternotomie médiane (RC .47, IC 95% .35 –.63) (71). Les données relatives à la valve mitrale ne démontrent cependant pas de différence entre la sternotomie médiane et une approche minimalement invasive (72,73).

La réponse inflammatoire, l'altération tissulaire directe, causant un obstacle naturel à la conduction et promouvant la réentrée, de même que l'exposition au sang intra-péricardique furent évoqués afin d'expliquer le mécanisme derrière l'influence du degré de trauma chirurgical sur la pathogenèse de la FAPO (3-5).

3.2.2 Débalancement électrolytique

Le maintien d'un équilibre électrolytique est important afin de conserver une fonction optimale des cellules du tissu cardionecteur et des myocytes contractiles. La période postopératoire en

chirurgie cardiaque peut s'accompagner d'un déséquilibre au niveau des concentrations sériques de magnésium et de potassium (5). L'hypermagnésémie prolonge la conduction électrique du nœud AV et permet de prévenir les dommages oxydatifs, tandis qu'une hypomagnésémie augmente l'automatisme du nœud sinusal et fut identifiée dans certaines études comme un facteur prédictif de FAPO (74, 75). L'hypokaliémie, quant à elle, induit une hyperpolarisation cellulaire, hausse le potentiel de repos des myocytes et augmente l'automatisme des foyers ectopiques; son effet sur la FAPO demeure néanmoins mitigé (4, 76).

Une étude récente remet en doute l'utilité du maintien de l'équilibre de ces électrolytes durant la période périopératoire en démontrant, entre autres, une incidence de FAPO augmentée en cas de supplémentation en magnésium et une absence de bénéfice associé à une supplémentation en potassium; l'hypokaliémie ne s'avérant pas augmenter le risque de FAPO (77).

3.2.3 Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone

L'étirement atrial associé aux manipulations chirurgicales ou, durant la période postopératoire, à la réanimation volémique et à la redistribution du volume liquidien extravasculaire stimule l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (7). Une expression plus élevée d'enzyme de conversion de l'angiotensine fut identifiée dans le cadre d'une étude histologique sur des myocytes humains de patients présentant de la FA (78). Les modèles animaux démontrèrent un remodelage structurel et électrique arythmogène associé à l'angiotensine II, notamment caractérisé par une surexpression de connexine 43 au niveau des jonctions serrées entre les cardiomyocytes (79, 80). Le remodelage induit par l'angiotensine II de même que son aspect pro-inflammatoire expliqueraient l'effet négatif du système rénine-angiotensine-aldostérone sur le substrat atrial durant la période postopératoire (81, 82).

3.2.4 Poussée catécholaminergique

Une chirurgie cardiaque est suivie d'une poussée catécholaminergique culminant 24 heures après la procédure (3, 10, 83). Bien qu'étant un peu décalée par rapport à l'incidence de FAPO, elle y est largement associée; des niveaux postopératoires considérablement plus élevés de norépinéphrine ayant été retrouvés chez les patients présentant de la FAPO lorsque comparés à des patients sans complication arythmique (84). L'excès de catécholamine favorise

l'automaticité des foyers ectopiques et du nœud sinusal en plus de contribuer à l'hétérogénéité des périodes réfractaires, les deux éléments déclencheurs de la FAPO (84-86). L'efficacité des bêta-bloquants en prévention de la FAPO témoigne de l'influence du système nerveux sympathique sur la pathogénèse de cette arythmie.

À noter que l'initiation de la FAPO ne serait pas uniquement due à la poussée cathécholaminergique; elle mettrait surtout en jeu des variations marquées du tonus sympathique suivies d'une majoration réflexe du tonus parasympathique. Cette alternance de l'influx des afférences autonomes, identifiée par certaines études, aurait un effet majeur sur l'hétérogénéité de repolarisation et précéderait la survenue d'un épisode de FAPO (86-88).

3.2.5 Réaction inflammatoire systémique

Chez les patients développant de la FAPO, la période postopératoire est caractérisée par une hausse des marqueurs inflammatoires – CRP, interleukine-2 et interleukine-6 – ainsi qu'une augmentation de l'activation des monocytes et des neutrophiles (89-93). La cinétique d'augmentation de la CRP est particulièrement intéressante, culminant également autour de 48 heures, comme la FAPO (3). Une composante majeure impliquée dans cette réaction inflammatoire systémique est la circulation extra-corporelle.

Le contact des tissus cardiaque, vasculaire et sanguin avec les différentes composantes d'un système de CEC, non entièrement biocompatible, enclenche de nombreux phénomènes inflammatoires : induction de la coagulation et de la fibrinolyse, activation de la cascade du complément, relâche de cytokines inflammatoires et activations endothéliale, plaquettaire et leucocytaire (94-98).

Confirmant la pertinence d'une telle réponse dans la pathophysiologie de la FAPO, deux études dont un essai clinique randomisé par Ovrum et collègues mirent en évidence une réduction marquée de la FAPO – les incidences absolues étant réduites de 6.4% et 21.3% – en présence d'un enduit d'héparine visant à augmenter la biocompatibilité des matériaux du système (99,100). Néanmoins, le fait de procéder à une chirurgie de revascularisation coronarienne à cœur battant ne semble pas prévenir considérablement la FAPO. Alors que le risque de FAPO s'avéra diminué par une prise en charge sans CEC (RC .70, IC 95% .56 –.89) dans le cadre d'une méta-analyse basée sur 8 études non randomisées incluant 3 017 patients

âgés de plus de 70 ans, plusieurs séries s'avérèrent négatives (101-103). De même, l'introduction de l'héparinisation des systèmes de CEC aux pratiques routinières n'eut malheureusement pas d'effet majeur sur l'incidence globale de la FAPO. Ces trouvailles laissent supposer qu'une inflammation locale liée au trauma chirurgical direct est probablement un plus grand facteur déclencheur de la FAPO que la composante systémique.

3.2.6 Réaction inflammatoire locale

L'inflammation auriculaire affecte les propriétés électrophysiologiques du substrat atrial tel que mis en évidence par des investigations sur modèle canin. L'une d'entre elles démontra une association entre le degré d'activité de la myéloperoxydase, un marqueur d'inflammation, et la dispersion des périodes réfractaires, de même que l'augmentation de l'incidence de FA après une chirurgie expérimentale (104). Dans une autre, l'infusion d'acide arachidonique sur une préparation tissulaire de myocytes démontra une hétérogénéité et un ralentissement de la conduction associée à l'inflammation induite par l'exposition à ce phospholipide (105).

La contribution d'une réaction inflammatoire locale à la FA dans la population générale fut avérée par la mise en évidence d'infiltrats lymphocytaires compatibles avec une myocardite atriale chez 66% des patients atteints de FA et d'un plus grand nombre de lymphocytes CD45+ au niveau des appendices auriculaires de patients présentant de la FA comparés à des patients en rythme sinusal (106, 107). Il est difficile de trouver une étude humaine évaluant directement l'effet de l'inflammation locale sur la FAPO en chirurgie cardiaque. Les données probantes relatives à ce facteur déclencheur relèvent d'une part de l'efficacité de certains médicaments anti-inflammatoires donnés en prévention – glucocorticoïdes, colchicine, anti-inflammatoires non stéroïdiens et statines – ainsi que d'études menées sur un modèle canin de péricardite stérile.

Le modèle de péricardite stérile fut développé par le docteur Pierre Pagé de l'Institut de Cardiologie de Montréal en 1986 alors qu'il était en fellowship à l'Université de l'Alabama (108). Dans ce modèle, une péricardite est induite via l'application épicaudique de talc stérile. Les trouvailles principales des études utilisant ce modèle furent : 1) l'identification de multiples circuits de réentrée 2) la découverte d'un remodelage structurel causé au tissu atrial incluant une perte de myocytes épicaudiques et une anomalie de distribution des connexines 40 et 43 3) la mise en évidence d'une association entre l'administration de prednisone ou d'une statine et une

diminution de la périmyocardite, du niveau de marqueurs inflammatoires et de l'inductibilité de FA (109-112).

L'ouverture du péricarde durant une chirurgie cardiaque ainsi que le trauma direct causé aux myocytes via les incisions chirurgicales établissent un milieu favorable pour le déclenchement d'une réaction inflammatoire locale favorisant la dispersion des périodes réfractaires et une augmentation du risque de FAPO.

3.2.7 Stress oxydatif

Le stress oxydatif se définit comme l'ensemble des dommages cellulaires induits par un déséquilibre entre les dérivés réactifs de l'oxygène [*reactive oxygen species* (ROS)], des composés chimiques très réactifs, et les enzymes en mesure de neutraliser leur effet (60). L'oxydation des acides gras polyinsaturés de la membrane phospholipidique des myocytes provoquée par les ROS mène à des remodelages structurel et électrique du tissu atrial via une désintégration de la membrane cellulaire, une dysfonction mitochondriale et une surcharge de calcium (113-115).

Au sein de la population générale, le tissu atrial prélevé sur des patients présentant de la FA chronique démontra une dysfonction contractile causée par des dommages oxydatifs ainsi qu'une activité augmentée de la NADPH oxydase, une importante source de ROS au sein des myocytes (116, 117). En chirurgie cardiaque, lorsque comparés à des patients en rythme sinusal, ceux atteints de FAPO présentèrent une hausse significative du niveau de peroxyde systémique associé à une augmentation spécifique de l'oxydation des protéines myocardiques (118).

L'ischémie-reperfusion se caractérise par un relargage considérable de ROS plutôt qu'un retour aux fonctions cellulaires normales secondaire à la reprise du flot sanguin à la suite de la période ischémique iatrogénique induite par la CEC (119). La conception usuelle veut qu'en chirurgie cardiaque ce phénomène représente la source primaire de stress oxydatif. Or, une étude semble aller dans une autre direction. En effet, une investigation par Kim et collègues menée sur 170 patients consécutifs admis pour revascularisation coronarienne tenta de clarifier le rôle de la NADPH oxydase et des marqueurs plasmatiques d'oxydation dans la pathogenèse de la FAPO (120). Une analyse multivariée identifia l'activité de la NADPH oxydase comme étant le facteur le plus robuste pour prédire la FAPO (RC 2.41, IC 95% 1.71 – 3.40). Des données

préliminaires ne discernèrent cependant aucune différence entre le niveau d'activité mesuré avant la CEC et peu de temps après la reperfusion, malgré une augmentation significative des marqueurs plasmatiques d'oxydation. Les données probantes associent de manière plus convaincante l'activation de la NADPH oxydase à des substances vasoactives – angiotensine II et endothéline I – et des médiateurs inflammatoires – interleukine-6 et TNF-alpha – relâchés en réponse au trauma chirurgical et à la CEC qu'au phénomène d'ischémie-reperfusion (121,122). L'hypothèse retenue par les auteurs est donc que la NADPH oxydase pourrait représenter un lien important unissant l'inflammation postopératoire aux dommages tissulaires vulnérabilisant le substrat atrial et déclenchant la FAPO.

Le stress oxydatif et les dommages tissulaires causés par les ROS semblent donc intimement liés à la réaction inflammatoire locale et influencés par le trauma chirurgical, la CEC et possiblement le sang intra-péricardique.

3.2.8 Sang intra-péricardique

La contribution du sang intra-péricardique à la pathogenèse de la FAPO fut identifiée à partir des recherches cliniques ayant dénoté un bénéfice à diminuer l'exposition du cœur à celui-ci. En l'absence d'un lien pathophysiologique direct, différentes notions permettent de tisser les grandes lignes des réactions impliquées.

Une investigation comparant différentes approches de remplacement valvulaire aortique chez 231 patients présentant une sténose démontra des incidences de FAPO de 60% pour une procédure chirurgicale, 53% pour une approche trans-apicale, 33% pour une approche trans-aortique et une incidence de 14% pour une approche trans-fémorale (123). Dans cette étude, les approches ne requérant pas de péricardiectomie – trans-aortique et transfémorale – furent associées à une réduction du risque de FAPO de 82% (RC .18, IC 95% .05 – .59). Le bris de l'intégrité péricardique semble donc être une composante importante liée à la pathogenèse de FAPO et ce possiblement via l'induction d'un certain degré d'inflammation locale.

Plusieurs études démontrèrent une incidence de FAPO accrue associée à un saignement important nécessitant une transfusion de culot globulaire, évaluant même le risque augmenté de 18% par unité transfusée (RC 1.14, IC 95% 1.14 – 1.23) (124-126). Bien qu'une réaction inflammatoire de bas grade puisse être provoquée par la transfusion de produits sanguins allogéniques, il est plausible d'évoquer une exposition sanguine accrue au niveau du myocarde

comme d'un facteur déclencheur plausible de la FAPO (127). Une étude par Karimov et collègues démontra une plus grande incidence de FAPO chez les patients présentant un caillot au niveau de leur drain médiastinal comparés aux patients dont les drains restèrent perméables (50% vs 21,9%, $P = 0.005$); renforçant la notion d'un rôle joué par une exposition sanguine accrue (128).

Le sang intra-péricardique subit des modifications importantes débutant au moment de la chirurgie, notamment suscitées par le trauma chirurgical direct et la CEC (94-97). Ces transformations se poursuivent durant la période postopératoire et culminent en la génération d'un milieu pro-inflammatoire et pro-oxydatif dans l'espace péricardique. À l'extérieur du système vasculaire, le sang a rapidement tendance à coaguler et s'hémolyser. Ces phénomènes stimulent une réaction inflammatoire, provoquant la migration et l'activation de neutrophiles ainsi qu'une augmentation de l'activité de la NADPH oxydase, tous deux capables de causer des dommages oxydatifs aux cellules myocardiques (129-135).

Une étude analysant la composition du liquide péricardique durant les premières 48 heures après une chirurgie cardiaque, constitué en majeure partie de sang, appuie cette notion (136). Des concentrations élevées de neutrophiles et de monocytes activés aptes à un largage rapide de superoxyde et de peroxyde d'hydrogène, un ion et une molécule aux capacités oxydatives puissantes, de même que de hauts taux de méthémoglobine, témoignant de l'oxydation de l'hémoglobine, et de myoglobine, marqueur de dommage tissulaire au myocarde, furent décelés dans le liquide péricardique postopératoire.

À la lumière de ces notions, l'accumulation de sang dans le péricarde après une chirurgie cardiaque apparait comme un facteur impliqué dans la physiopathologie de la FAPO, via son influence sur l'inflammation locale et le stress oxydatif, se méritant d'être exploré plus en profondeur.

Chapitre 4 – Prévention de la fibrillation auriculaire postopératoire en chirurgie cardiaque

Une meilleure compréhension de la multiplicité des facteurs impliqués dans la pathogénèse de la fibrillation auriculaire postopératoire en chirurgie cardiaque, telle que décrite au chapitre précédent, permet de développer des méthodes prophylactiques variées dans l'espoir d'établir un paradigme de prévention universellement applicable et efficace. Alors que les thérapies traditionnelles ciblait surtout la diminution de la dispersion des périodes réfractaires, la suppression de l'automatisme des foyers ectopiques et l'atténuation du tonus sympathique, de nouvelles options visant la diminution de l'inflammation, la réduction du stress oxydatif, la suppression du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'atténuation du tonus parasympathique et la réduction de l'accumulation de sang dans le sac péricardique firent leur apparition (3, 5, 7, 10, 137).

Les méthodes de prévention de la FAPO en chirurgie cardiaque peuvent être divisées en deux catégories : les stratégies pharmacologiques (**Tableau 1**) et les stratégies techniques (**Tableau 2**). Les différentes méthodes prophylactiques ayant été étudiées de même que les recommandations canadiennes, américaines et européennes actuelles de prévention de la FAPO en chirurgie cardiaque seront couvertes dans ce chapitre.

4.1 Pharmacoprophylaxie

Tableau 1. Mécanismes et stratégies pharmacologiques de prévention de la FAPO en chirurgie cardiaque

Stratégie	Mécanisme
Bêta-bloquants	Antiarythmiques de classe II : Atténuation du tonus sympathique; Diminution de l'automatisme des foyers ectopiques; Diminution des phénomènes ischémiques.
Amiodarone Sotalol Dofétilide	Antiarythmiques de classe III (blocage des canaux potassiques) : Prolongation de la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire; Inhibition de la réponse adrénérgique.
Procaïnamide Flecaïnide Propafénone	Antiarythmiques de classe Ia et Ic (blocage des canaux sodiques) : Diminution de l'automatisme des foyers ectopiques; Prolongation de la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire (Ia).
Inhibiteurs calciques non dihydropyridine	Antiarythmique de classe IV : Prolongation de la période réfractaire. Diminution des phénomènes ischémiques.
Ranolazine	Prolongation de la période réfractaire.
Digoxine	Augmentation du tonus parasympathique; Prolongation de la période réfractaire.
Électrolytes sériques	
Potassium	Suppression de l'automatisme des foyers ectopiques.
Magnésium	Augmentation du seuil d'automatisme et de la période réfractaire.
Acides gras polyinsaturés	Possibles effets antiarythmiques via leur intégration à la membrane myocytaire.
Glucocorticoïdes	Atténuation de la réponse inflammatoire postopératoire.
Colchicine	Inhibition de l'inflammation médiée par la migration, activation et dégranulation des neutrophiles via la dépolymérisation des microtubules.
AINS	Prévention de la synthèse de médiateurs inflammatoires (prostaglandines, thromboxanes) via l'inhibition de la cyclo-oxygénase.
Statines	Diminution de l'inflammation; Neutralisation des radicaux libres via des effets pléiotropes.
N-Acetylcystéine	Inhibition du stress oxydatif via le bris de ponts disulfure.
Acide ascorbique	Neutralisation des radicaux libres via sa fonction de cosubstrat des dioxygénases.
ARA et IECA	Inhibition du remodelage électrique et structurel induit par l'angiotensine II sécrétée à la suite de la chirurgie cardiaque; Diminution de l'inflammation.

Adapté de Raiten et coll. (7). ARA, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine; AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens; IECA, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Cibles : Conduction électrique cardiaque Inflammation Stress oxydatif Autre

4.1.1 Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants constituent la stratégie pharmacologique de prévention de la FAPO en chirurgie cardiaque la plus largement étudiée. Leur efficacité repose sur leur capacité à contre-carrer la poussée catécholaminergique survenant après la chirurgie cardiaque, diminuant ainsi l'automatisme des foyers ectopiques et la dispersion des périodes réfractaires (45). Ils permettent également une protection du tissu cardiaque face au phénomène d'ischémie-reperfusion.

Une méta-analyse Cochrane incluant 33 essais cliniques randomisés démontra une association des bêta-bloquants à une réduction significative de la FAPO (RC .33, IC 95% .25-.43) (138). Une importante hétérogénéité entre les études fut cependant dénotée ($I^2 = 55\%$) due à des différences relatives au moment d'administration et au type de bêta-bloquant utilisé, aux médicaments concomitants ainsi qu'à la nature de la procédure chirurgicale (10). Ce résultat suscita quelques critiques étant donné l'inclusion de nombreuses études ayant requis la discontinuation d'un bêta-bloquant utilisé avant la chirurgie chez les sujets du groupe contrôle, pratique ayant pu augmenter l'incidence de FAPO au sein de ce groupe. Une autre méta-analyse tenta de mitiger cet effet de discontinuation en effectuant deux analyses. Elle mit en évidence une réduction significative du risque de FAPO associée aux bêta-bloquants dans les études sans discontinuation au sein du groupe contrôle (RC .69, IC 95% .54-.87), or d'une magnitude moindre que celle décelée dans les études opérant une cessation du bêta-bloquant (RC .36, IC 95% .28-.47) (139). La plus large étude randomisée n'imposant pas la discontinuation d'un bêta-bloquant dans le groupe contrôle, l'étude BLOS, menée auprès de 1000 patients, rapporta une diminution marquée de l'incidence de FAPO chez les patients recevant un bêta-bloquant avant la chirurgie (29.6% vs 40.1%, RC .63, $P < 0.001$) lorsque comparé à un placebo. En revanche, une analyse post hoc, après ajustement pour l'âge et le type de chirurgie, ne révéla aucun bénéfice chez les patients ne recevant pas de traitement bêta-bloquant au préalable (38.5% vs 35.0%, RC 1.16, $P = 0.3$) et, de surcroît, chez ceux-ci, une plus grande réduction de l'index et du rythme cardiaques ainsi qu'une augmentation de la durée de séjour hospitalier (140, 141). Cette analyse est frappante et laisse présager que le bénéfice sur la FAPO associé à l'administration d'un bêta-bloquant durant la période périopératoire serait surtout secondaire à la prévention d'un état de sevrage hyperadrénergique plutôt que le résultat d'une action intrinsèquement protectrice.

Bien que le consensus actuel favorise l'utilisation des bêta-bloquants en première ligne dans la majorité des cas, un doute persiste quant à la stratégie idéale à employer : les données probantes semblent supporter plus fortement la poursuite d'un traitement déjà en cours que l'initiation d'un traitement durant la période périopératoire (142, 143). De plus, certaines études remettent en doute l'idée qu'il existe une approche universelle à l'emploi des bêta-bloquants. Des investigations observationnelles avec analyse par score de propension, dont une menée auprès de 506 110 patients de la banque de données de la STS, démontrèrent une morbidité similaire après revascularisation coronarienne et même des suites chirurgicales plus sombres, incluant un plus haut taux d'arrêt cardiaque et de FAPO (26.9 % vs 23.4%, $P = 0.007$), associées aux bêta-bloquants après remplacement valvulaire aortique (144-146). De plus, il semble que l'effet positif sur la morbidité postopératoire après une revascularisation coronarienne ne soit pas similaire pour tous les bêta-bloquants, alors que ceux-ci ne s'avèrent pas équivalents lorsque comparés sur la base de leur métabolisme hépatique (147). De plus, une attention particulière doit être portée chez les patients présentant une maladie bronchopulmonaire, de l'insuffisance cardiaque ou un trouble du rythme, les bêta-bloquants posant un risque de bradycardie sinusale, de bloc AV, d'hypotension, de bronchospasme et de décompensation cardiaque (148).

4.1.2 Amiodarone

L'amiodarone est un antiarythmique possédant divers modes d'action, diminuant notamment l'automaticité des foyers ectopiques et la dispersion des périodes réfractaires (149).

Une méta-analyse Cochrane incluant 33 essais cliniques randomisés mit en évidence une réduction significative de FAPO chez les patients exposés à l'amiodarone par rapport à un placebo (RC .43, IC 95% .34- .54) en plus d'une durée d'hospitalisation plus brève, sans effet significatif sur la mortalité (138). D'autres méta-analyses révélèrent une efficacité similaire d'une administration per os et intraveineuse chez les patients admis pour revascularisation coronarienne, de même qu'une différence marginale entre l'utilisation d'une haute dose (>5g) et d'une faible dose (<3g) (150, 151). Malgré le bénéfice marqué de l'amiodarone par rapport à un placebo, aucune étude ne put établir sa supériorité face aux bêta-bloquants et au sotalol (152, 153).

L'amiodarone présente une toxicité extracardiaque importante – pulmonaire, hépatique, visuelle, thyroïdienne – en plus d'effets indésirables au niveau cardiaque, incluant un risque considérable de bradycardie et une prolongation de l'intervalle QT (154). La vigilance est requise lors de la prescription d'amiodarone étant donné ses interactions médicamenteuses possibles dues à son métabolisme impliquant le CYP3A4 (149). Considérant son profil de nocuité et son efficacité équivalente aux bêta-bloquants, il est préférable d'utiliser l'amiodarone en deuxième ligne ou chez les patients à haut risque de FAPO (155).

4.1.3 Sotalol

Le sotalol diminue de manière très efficace le tonus adrénergique et l'automatisme des foyers ectopiques en plus de réduire la dispersion des périodes réfractaires et les phénomènes de réentrée (7).

Une méta-analyse de 9 essais cliniques randomisés démontra une diminution significative de la FAPO associée au sotalol (RC .34, IC 95% .26- .45) lorsque comparé à un placebo. Cette méta-analyse compara également 7 essais cliniques randomisés comparant le sotalol à un traitement bêta-bloquant, démontrant une supériorité du sotalol (RC .42, IC 95% .26- .65) (139). Une comparaison directe du sotalol à l'amiodarone dans le cadre de l'étude REDUCE démontra une efficacité similaire des deux molécules, l'amiodarone présentant un léger avantage chez les patients admis pour chirurgie combinée valvulaire et de revascularisation coronarienne; l'utilisation de sotalol présenta également l'inconvénient de nécessiter une utilisation accrue de vasopresseurs (156).

Malgré son efficacité pour prévenir la FAPO, l'utilisation du sotalol demeure limitée par le risque de prolongation de l'intervalle QT, de bradycardie importante et d'arythmies ventriculaires, plusieurs patients devant cesser leur thérapie secondairement à ces effets indésirables (157).

4.1.4 Inhibiteurs calciques non dihydropyridine

Les inhibiteurs calciques non dihydropyridine - diltiazem et vérapamil -, présentent des propriétés permettant de diminuer la dispersion des périodes réfractaires et les dommages associés à l'ischémie-reperfusion.

Une méta-analyse de 41 études rapporta une réduction significative de l'incidence d'infarctus du myocarde et de tachycardie supra-ventriculaire (RC .58, IC 95% .37- .91), incluant la FAPO et le flutter auriculaire, associée à l'utilisation d'un inhibiteur calcique non-dihydropyridine durant la période périopératoire d'une chirurgie cardiaque (158). D'autres méta-analyses n'identifièrent pas d'effet significatif isolé pour la FAPO (138, 139). En l'absence de plus de données, leur utilisation pour la prévention de FAPO n'est donc pas recommandée.

4.1.5 Autres antiarythmiques

La littérature concernant les autres antiarythmiques est peu abondante. Les données probantes actuelles ne promeuvent pas l'utilisation de dofétilide, procaïnamide, flécaïnide ou propafénone (7,10, 137-139). Advenant la démonstration future d'un potentiel majeur de prévention de la FAPO associé à ces antiarythmiques, leur utilisation demeurerait tout de même limitée par leur tendance pro-arythmogène (159).

La ranolazine est un anti-angineux aux propriétés antiarythmiques de classe I et III diminuant la dispersion des périodes réfractaires. Il fut associé à une diminution significative du risque de développer de la FAPO (RR .44, IC 95% .25-.78) dans le cadre d'une méta-analyse de 4 études comprenant 663 patients (160). Une seule étude démontra un plus haut taux d'hypotension associé à la ranolazine; aucun autre effet indésirable ne fut noté. Une étude multicentrique de plus grande envergure sera nécessaire afin de confirmer ces résultats.

Autrefois fort utilisée pour la prévention de la FAPO en chirurgie cardiaque, la digoxine fut progressivement abandonnée, son effet parasymphaticomimétique s'étant avéré inefficace pour prévenir la FAPO en situation de poussée catécholaminergique considérable survenant après une chirurgie cardiaque (161, 162).

4.1.6 Supplémentation et réplétions en électrolytes

Les électrolytes sériques affectent directement la dépolarisation du myocarde, l'automaticité atriale et les propriétés de conduction du tissu cardiaque (163).

Les données relatives à la supplémentation en magnésium IV sont conflictuelles. Une méta-analyse Cochrane incluant 22 études randomisées démontra une diminution de la FAPO

associée à la supplémentation en magnésium comparée à un placebo (RC .55, IC 95% .41-.73) (138). Une méta-analyse subséquente démontra cependant un biais des études de petite envergure à démontrer des effets positifs; l'effet protecteur du magnésium disparut lorsque seules les 5 études étudiant la FAPO en chirurgie cardiaque comme objectif principal furent analysées (RC .94, IC 95% .61-1.16) (164). Ces résultats incitent à garder une certaine réserve quant à la supplémentation en magnésium.

Bien que l'hypokaliémie soit perçue comme un facteur contributeur à la FAPO, la seule investigation évaluant un protocole de supplémentation prophylactique de potassium ne discerna aucun bénéfice (77).

4.1.7 Acides gras polyinsaturés

Identifiées dans des modèles animaux, les propriétés antiarythmiques des acides gras polyinsaturés omega-3 présents dans l'huile de poisson sont associées à leur incorporation à la membrane cellulaire des myocytes permettant une stabilisation et une diminution de la vulnérabilité de celle-ci au remodelage électrique(165).

L'étude randomisée OPERA, de grande envergure, menée sur 1 516 patients, en double insu et contrôlée par placebo, n'identifia pas de réduction de FAPO associée à la supplémentation d'acides gras polyinsaturés (30% vs 30.7%, RC .96, IC 95% .77-1.20) (166). Alors que certaines études à plus petites échelles s'avèrent positives, la majorité des méta-analyses, notamment celles de Zhang et collègues, incluant 8 essais cliniques randomisés et 2 687 patients, n'identifia pas de bénéfice à la supplémentation en oméga-3 pour la prophylaxie de la FAPO en chirurgie cardiaque (RC .86, IC 95% .71-1.04) (167).

4.1.8 Glucocorticoïdes

Le rôle des glucocorticoïdes dans la prévention de la FAPO serait attribué à l'atténuation de la réponse inflammatoire à la chirurgie cardiaque. Il demeure néanmoins controversé.

D'une part, plusieurs méta-analyses rapportèrent le bénéfice d'un vaste éventail de glucocorticoïdes - dexaméthasone, méthylprednisolone, hydrocortisone - et des réductions du risque absolu de FAPO s'étendant de 14% à 30% (10, 168, 169). D'autre part, deux essais cliniques randomisés d'envergure en double insu et contrôlés par placebo, DECS et SIRS, menés

respectivement sur 4 494 et 7 507 patients, ne démontrèrent pas de réduction significative associée à l'utilisation de glucocorticoïde durant la période périopératoire en chirurgie cardiaque (DECS : RR .94, IC 95% .87-1.02; SIRS : RR .97, IC 95% .86-1.06) (170, 171). Une méta-analyse incluant 56 études randomisées et 16 013 patients démontra un petit effet de la prise de glucocorticoïdes sur le risque de FAPO (RR .91, IC 95% .86-.96, $I^2 = 43\%$), mais surtout une augmentation des infarctus du myocarde (RR 1.17, IC 95% 1.04-1.31, $I^2 = 0\%$) (172).

Les données les plus solides disponibles actuellement n'appuient donc pas l'utilisation de glucocorticoïdes comme méthode prophylactique de la FAPO en chirurgie cardiaque. De plus, les effets indésirables tels l'hyperglycémie, l'immunosuppression, les complications gastrointestinales et surtout le risque d'infarctus du myocarde pourraient être des freins à une utilisation de ces dérivés stéroïdiens à grande échelle (5).

4.1.9 Colchicine

La colchicine est un puissant agent anti-inflammatoire agissant en inhibant la formation des microtubules impliqués dans la migration, l'activation et la dégranulation des neutrophiles (173).

Une méta-analyse de 5 études cliniques randomisées démontra une diminution de la FAPO associée à la prise de colchicine par rapport à un placebo (RR .69, IC 95% .57-.84) avec très peu d'hétérogénéité entre les études ($I^2 = 1\%$). La colchicine fut cependant associée à un risque plus que doublé de complications gastrointestinales (RR 2.87, IC 95% 1.77-4.64) (174).

Des études randomisées multicentriques - NCT03310125, NCT03015831- sont actuellement en cours afin de définir le rôle de la colchicine en prévention de la FAPO. Nonobstant leurs résultats, une utilisation répandue de la colchicine pourrait s'avérer laborieuse, étant associée à une irritation intestinale contraignant à sa discontinuation et de la myélosuppression augmentant le risque d'infection (7).

4.1.10 Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) diminuent l'inflammation en inhibant la cyclo-oxygénase (COX) prévenant ainsi la synthèse des prostaglandines et des thromboxanes, deux

familles de cytokines inflammatoires. Ils se divisent en 2 groupes : les inhibiteurs sélectifs de COX-2 et les inhibiteurs non sélectifs.

Alors que l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 est évitée chez les patients admis pour chirurgie cardiaque à cause de leur risque d'induire des événements indésirables cardiovasculaires - infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, AVC, embolie pulmonaire -, certaines études démontrèrent des bénéfices intéressants associés aux inhibiteurs non sélectifs (7, 175). Une étude prospective randomisée menée auprès de 100 patients admis pour revascularisation coronarienne compara l'effet d'un protocole de gestion de la douleur utilisant du ketorolac IV suivi par du naproxène per os à la prise en charge usuelle. L'utilisation d'AINS fut associée à une diminution significative de l'incidence de FAPO (4.5% vs 25.5%, $P < 0.01$) (176). Un second essai randomisé devant recruter 200 patients dans l'optique de comparer l'effet de la prise de naproxène à un placebo dans la période postopératoire d'une revascularisation coronarienne fut cessé de manière précoce à cause d'un taux préoccupant d'insuffisance rénale aiguë associée à l'AINS (7.3% vs 1.3%, $P = 0.06$) en l'absence de bénéfice sur l'incidence de FAPO (177).

L'utilisation d'AINS non sélectifs pourrait s'avérer être une option intéressante chez les patients sans atteinte rénale sévère, quoiqu'ils présentent des risques de saignement non négligeables (7). D'autres études sont cependant nécessaires avant de pouvoir recommander une telle prophylaxie.

4.1.11 Statines

Les statines sont largement employées afin de diminuer le risque cardiovasculaire en raison de leur effet d'inhibition de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase, induisant une diminution du niveau sérique de lipoprotéines de basse densité. En plus de leur effet hypolipémiant, les statines sont reconnues pour leurs effets pléiotropes favorisant la stabilisation des plaques athéromateuses, la réduction de l'agrégation plaquettaire, l'atténuation de la réponse inflammatoire et la neutralisation des radicaux libres (178). Ces effets pléiotropes pourraient permettre la prévention de la FAPO.

Les statines bénéficièrent d'un large intérêt alors que de petites études démontrèrent initialement des résultats positifs en regard de l'incidence de FAPO (179). La plus récente méta-

analyse sur le sujet incluant 22 essais cliniques randomisés et 5 243 patients rapporta un bénéfice des statines comparées à un placebo pour la prévention de FAPO en chirurgie cardiaque (RR .69, IC 95% .56-.86, $I^2 = 66\%$), uniquement dans les cas de revascularisation coronarienne et non lors de procédures valvulaires (180). L'essai clinique randomisé STICS mené auprès de 1 922 patients admis pour une chirurgie cardiaque élective n'identifia pas de réduction de l'incidence de FAPO associée à l'utilisation de rosuvastatine (RC 1.04, IC 95% .84- 1.30), malgré une diminution significative des taux sériques de lipoprotéines de basse densité et de CRP (181). Basé sur ces données probantes, il est prudent d'affirmer que les statines ne devraient pas être prescrites uniquement en tant que moyen de prévention de la FAPO.

4.1.12 N-Acétylcystéine

La N-acétylcystéine est un acide aminé aux propriétés antioxydantes. Son effet est surtout indirect et s'explique par son habilité à agir en tant que précurseur du glutathion ainsi que par sa capacité à briser des ponts disulfures au sein de protéines thiolées permettant le relargage de thiols libres, deux composés organiques antioxydants (182).

Deux essais cliniques randomisés de 115 et 150 patients admis pour revascularisation coronarienne, respectivement par Ozaydin et collègues et Soleimani et collègues, démontrèrent une diminution du risque de FAPO d'environ 80% associée à une supplémentation en N-acétylcystéine (Ozaydin : RC .23, IC 95% .08-.82; Soleimani et coll. : RC .20, IC 95% .05-.77) (183, 184). Alors que les autres études randomisées s'avérèrent négatives, une méta-analyse de 8 études incluant 578 patients démontra une réduction de la FAPO de moindre amplitude que celle des essais susmentionnés (RC .62, IC 95% .41-.93) (185). Des études prospectives de plus grande envergure seront nécessaires afin de soutenir ces trouvailles.

4.1.13 Acide ascorbique

L'acide ascorbique ou vitamine C possède des capacités antioxydantes via son rôle de cosubstrat aux dioxygénases, une famille d'enzymes capables de neutraliser les radicaux libres (186).

Une méta-analyse de 23 études randomisées incluant 4 279 patients démontra une réduction significative du risque de FAPO associée à une supplémentation en vitamine C (RC .50, IC 95% .27- .91) (187). Une méta-analyse Cochrane plus récente incluant 13 études démontra le bénéfice d'une supplémentation en vitamine C seule (RR .75, IC 95% .63-.90) et

adjoindue à une autre méthode prophylactique (RR .32, IC 95% .20-.53) sur l'incidence de FAPO (188). Le faible coût et l'innocuité de la vitamine C en font une thérapie prometteuse; il sera particulièrement intéressant de suivre les recherches futures en lien avec une supplémentation d'acide ascorbique isolée ou concomitante à l'utilisation d'autres antioxydants.

4.1.14 Modulateurs du système rénine-angiotensine-aldostérone

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'aldostérone (ARA) et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) pourrait théoriquement réduire l'incidence de FAPO en diminuant le remodelage structurel et électrique ainsi que la réponse inflammatoire induits par l'angiotensine II sécrétée secondairement à l'étirement de l'oreillette droite survenant après la chirurgie cardiaque (78-80).

La majorité des données probantes relatives aux ARA et IECA sont conflictuelles et issues d'études observationnelles. La prise d'un IECA fut associée à une réduction significative du risque de FAPO (RC .62, IC 95% .48-.79) dans le cadre d'une étude observationnelle menée auprès de 4 657 patients admis pour revascularisation coronarienne (4). En revanche, elle fut associée à un risque augmenté de FAPO (RC 1.34; IC 95% .48-.79) et de mortalité (RC 2.0; IC 95% 1.17-3.42) dans une étude rétrospective avec analyse par score de propension menée sur 3 052 paires de patients admis pour la même indication chirurgicale (189).

Une étude prospective randomisée récente menée auprès de 121 patients compara l'effet de cesser un ARA/IECA 48 heures avant une chirurgie de revascularisation coronarienne à celui de poursuivre le traitement. La poursuite du traitement s'avéra sécuritaire, sans effets indésirables sur les suites chirurgicales (190). De larges investigations randomisées seront nécessaires afin d'éclaircir l'impact des ARA/IECA sur la FAPO en chirurgie cardiaque et démontrer leur innocuité.

4.2 Stratégies techniques

Tableau 2. Mécanismes et stratégies techniques de prévention de la FAPO en chirurgie cardiaque

Stratégie	Mécanisme
Entraînement électrosystolique rapide	Suppression de l'automatisme des foyers ectopiques; Diminution de la dispersion des périodes réfractaires.
Isolement des veines pulmonaires	Élimination de circuits de réentrée et de foyers ectopiques potentiels.
Interventions au niveau des coussinets adipeux épicaudiques	Modulation des plexi ganglionnaires cardiaques situés dans les coussinets adipeux via dénervation mécanique ou pharmacologique; Diminution de l'inflammation via excision des coussinets adipeux.
Application épicaudique d'une matrice d'hydrogel	Libération locale d'un composé pharmacologique.
Péricardiotomie postérieure Protocoles de drainage médiastinal	Prévention de l'accumulation de sang dans le sac péricardique.

Adapté de Raiten et coll. (7).

Cibles : Conduction électrique cardiaque Inflammation Autre

4.2.1 Entraînement électrosystolique rapide

L'entraînement électrosystolique rapide (*overdrive atrial pacing*) consiste à stimuler le tissu cardionecteur à un rythme plus rapide que sa fréquence intrinsèque durant la période postopératoire immédiate. Son effet antiarythmique et préventif de la FAPO en chirurgie cardiaque repose sur différents phénomènes électrophysiologiques, notamment la suppression des foyers ectopiques et la diminution de la dispersion des périodes réfractaires (191).

Dans le cadre d'une méta-analyse Cochrane incluant 22 essais cliniques, l'entraînement électrosystolique rapide fut associé à une diminution de l'incidence de FAPO en comparaison à l'absence de stimulation extrinsèque (RC .47; IC 95% .36-.61) (138). L'hétérogénéité entre les études était néanmoins modérée ($I^2 = 50\%$) compte tenu de la variabilité de nombreux facteurs, particulièrement le site de stimulation. Une autre méta-analyse permet de distinguer l'effet significatif de l'entraînement électrosystolique biauriculaire (RC .44, IC 95% .31-.64) comparé à la stimulation isolée de l'oreillette droite (RC .74, IC 95% .48-1.12) et de l'oreillette gauche

(RC .70, IC 95% .46-1.07) (139). Dans le cadre d'un essai clinique randomisé mené auprès de 165 patients, l'ajout d'entraînement électrosystolique rapide biauriculaire au métoprolol ne démontra pas de diminution significative de l'incidence de FAPO par rapport au bêta-bloquant seul (18% vs 14%, $P = 0.66$) (192). De plus, un autre essai clinique randomisé incluant 210 patients, démontra une supériorité significative de l'amiodarone par rapport à l'entraînement électrosystolique rapide biauriculaire (5.3% vs 10.7%) pour la prévention de la FAPO (193).

Une approche individualisée à l'utilisation prophylactique de l'entraînement électrosystolique rapide biauriculaire est à préconiser afin d'éviter les possibles effets indésirables, notamment l'induction d'arythmie via les échecs de détection ou de stimulation relativement fréquents associés aux fils de pace temporaires, les dommages causés par le retrait de ces fils et les infections médiastinales (16,142, 143, 194-196). Sa faible plus-value par rapport aux thérapies pharmacologiques semble toutefois limiter une application répandue.

4.2.2 Isolement des veines pulmonaires

L'isolement des veines pulmonaires via ablation par radiofréquence ou cryothérapie est une stratégie de traitement efficace de la fibrillation auriculaire paroxystique réfractaire à la pharmacothérapie dans la population générale (47, 197). L'élimination des circuits de réentrées et foyers ectopiques situés autour des veines pulmonaires, importants dans la pathophysiologie de la FA paroxystique, explique son effet thérapeutique (198).

Un essai clinique randomisé mené auprès de 175 patients admis pour revascularisation coronarienne évalua l'effet d'ajouter une isolement des veines pulmonaires à la procédure chirurgicale de base sur l'incidence de FAPO. Celle-ci demeura comparable au sein des deux groupes (37% vs 36%, $P = 0.89$) (199). En regard de ce résultat, on peut présumer que le tissu situé à proximité des veines pulmonaires n'exerce probablement pas le même effet arythmogène en contexte de chirurgie cardiaque que dans la population générale et que son ablation ne constitue donc pas une méthode de prévention efficace de la FAPO.

4.2.3 Interventions au niveau des coussinets adipeux épocardiques

Tel qu'expliqué dans le chapitre précédent, les coussinets adipeux épocardiques semblent contribuer à un débalancement de l'homéostasie des réponses inflammatoire et autonome impliquées dans la pathophysiologie de la FAPO en chirurgie cardiaque. Différentes

interventions ayant pour cible ces coussinets adipeux furent développées afin de diminuer le tonus parasympathique, présent dans les plexi, responsable de la dispersion des périodes réfractaires ou d'atténuer les processus inflammatoires locaux et ainsi diminuer la FAPO.

Dans le cadre d'une méta-analyse Cochrane regroupant 7 essais cliniques randomisés, l'exérèse des coussinets adipeux ne fut pas associée à une diminution significative de l'incidence de FAPO après une revascularisation coronarienne (RR 1.34, IC 95% .88-2.03, $P = 0.18$) (200). L'injection de toxine botulinique au niveau des coussinets adipeux, une neurotoxine exerçant un effet anticholinergique associée à une diminution du tonus parasympathique dans les modèles canins, fait actuellement l'objet d'un vif intérêt (201). Chez 60 patients avec antécédent de FA paroxystique admis pour revascularisation coronarienne, randomisés à recevoir une injection de toxine botulinique ou un placebo, l'injection de toxine botulinique démontra une diminution significative de l'incidence combinée de FA et de tachycardie sinusale (23% vs 50%; RRI .36, IC 95% .14-.88, $P = 0.02$), du fardeau de la FA et du nombre d'hospitalisations sur une période de 3 ans (202). Dans un autre essai randomisé mené auprès de 145 patients admis pour revascularisation coronarienne ou chirurgie valvulaire, l'injection de toxine botulinique démontra une réduction non significative du risque relatif de FAPO de 11% (37% vs 48%, $P = 0.19$) (203).

D'autres interventions au niveau des coussinets adipeux furent également investiguées, mais demeurent encore loin d'une utilisation à grande échelle; l'injection de colle de fibrine mimant une dénervation fit l'objet d'une étude de faisabilité alors que l'injection d'une nanoformulation de calcium ayant un effet neurotoxique démontra une suppression de la FAPO dans un modèle canin (204, 205). Des recherches supplémentaires seront utiles afin de mieux évaluer l'effet et déterminer la pertinence de ces différentes interventions, particulièrement l'injection de toxine botulinique étant donné ses possibles bénéfices à long-terme de même que l'absence de complications y étant associée.

4.2.4 Application épicaudique d'une matrice d'hydrogel

L'application épicaudique d'une matrice d'hydrogel après la chirurgie cardiaque permet la libération d'un composé pharmacologique dans un espace circonscrit tout en contrôlant sa concentration afin d'en maximiser les effets locaux et en diminuer les risques extracardiaques. Il s'agit d'une stratégie particulièrement intéressante pour l'amiodarone qui prévient

efficacement la FAPO, mais, en contrepartie, détient des effets toxiques extracardiaques importants.

À ce jour, une seule étude prospective randomisée rapporte l'effet de cette approche (206). Dans celle-ci, un total de 150 patients, séparés en trois groupes, se virent apposer directement sur l'épicaarde, sous forme de fines gouttelettes, soit un hydrogel contenant de l'amiodarone, un hydrogel contenant un corticostéroïde ou un hydrogel de contrôle après la procédure chirurgicale. L'amiodarone diminua significativement l'incidence de FAPO (8% vs 26%, $P = 0.02$) comparativement au groupe contrôle, mais augmenta sensiblement la bradycardie. Le corticostéroïde, quant à lui, ne diminua pas significativement la FAPO (22%). Ces résultats devront être confirmés par d'autres études.

4.2.5 Péricardiotomie postérieure

La péricardiotomie postérieure (PP) est une procédure qui fut développée en 1995 par Mulay et collègues (207) afin de diminuer l'accumulation de sang dans le sac péricardique. Le sang situé dans le médiastin antérieur est habituellement bien drainé par la pose d'un drain thoracique, or des adhésions entre les membranes du péricarde sont fréquentes au niveau des surfaces inférieures et postérieures du cœur et du diaphragme, créant des espaces clos difficiles à évacuer (208). La technique usuelle consiste à pratiquer une incision longitudinale de 4 cm parallèle et postérieure au nerf phrénique, s'étendant de la veine pulmonaire inférieure gauche jusqu'au diaphragme permettant une dérivation du sang péricardique vers l'espace pleural gauche (**Figure 4**) (207).

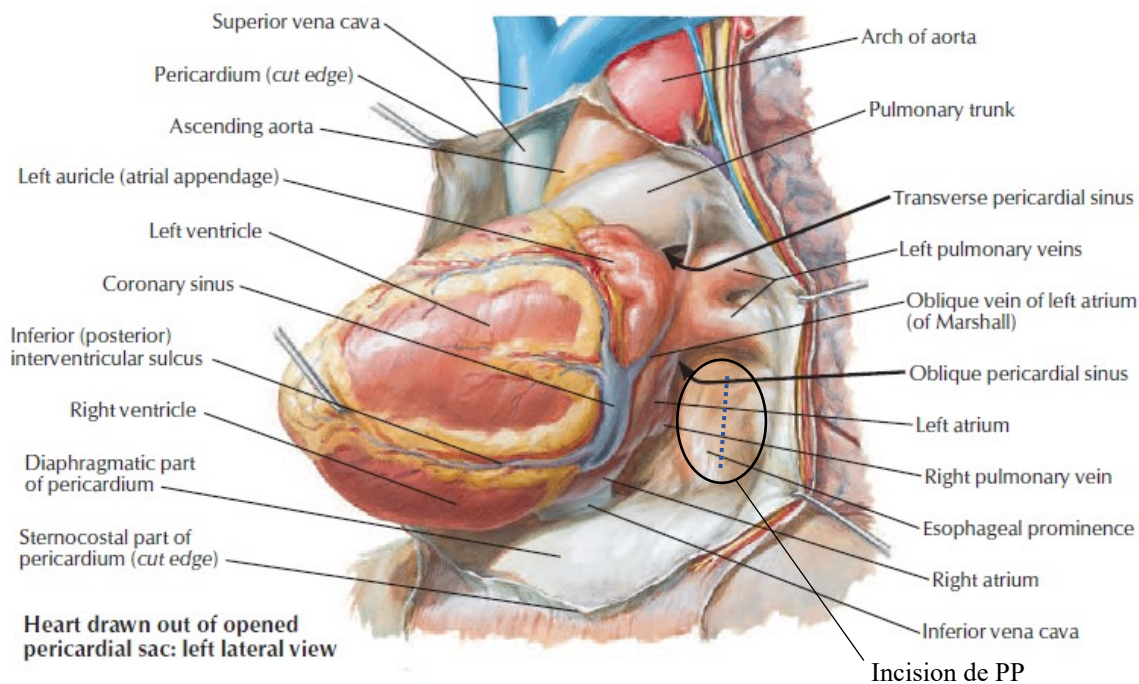


Figure 4. Péricardiotomie postérieure telle que décrite par Mulay et coll.

Figure reproduite avec la permission d'Elsevier à partir de : *Atlas of Human Anatomy – 7th Edition. Netter FH. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, 2019.*

Alors que l'objectif initial de cette procédure visait à diminuer l'incidence d'effusion péricardique et de tamponnade cardiaque, plusieurs études mirent en évidence un effet bénéfique de la PP sur l'incidence de FAPO (209-211). Dans une méta-analyse de 19 essais cliniques randomisés, la PP fut associée à une réduction significative de l'incidence de FAPO (RC .42, IC 95% .29-.59, $P < 0.001$), un résultat présentant cependant une hétérogénéité importante entre les études ($I^2 = 66\%$) (208). Cette même méta-analyse mit également en évidence, de manière homogène ($I^2 = 0\%$), une diminution significative de l'incidence de tamponnade associée à la PP (RC .13, IC 95% .07-.25, $P < 0.001$). De plus, une méta-analyse Cochrane de 6 études rapportant les données de 763 patients admis pour revascularisation coronarienne chirurgicale, démontra une incidence cumulative de FAPO de 10.8% dans le groupe PP et de 28.1% dans le groupe contrôle (RC .33, IC 95% .16-.69, $P = 0.003$; $I^2 = 68\%$) (212).

Les données sont présentement insuffisantes pour supporter une utilisation de routine de la péricardiotomie postérieure, particulièrement en situation de pharmacoprophylaxie adéquate

aux bêta-bloquants (10). Les risques de l'incision sont également non négligeables alors qu'elle peut mener à un processus d'hernie cardiaque, à la formation d'adhésions, à la compression d'un pontage coronarien causant des phénomènes ischémiques intermittents ou récurrents ainsi qu'au développement d'un épanchement pleural gauche risquant de nuire au rétablissement du patient (210, 213, 214).

4.2.6 Protocoles de drainage médiastinal

Tentant de reproduire l'effet de la péricardiectomie postérieure, en évitant ses effets indésirables, différents protocoles de drainage médiastinal furent développés dans l'optique de diminuer l'incidence de tamponnade et de FAPO en améliorant l'évacuation sanguine du sac péricardique.

Une étude de cohorte rétrospective incluant 5 698 patients consécutifs compara l'évolution d'un groupe ayant reçu plus d'un drain médiastinal à un autre n'en ayant reçu qu'un seul. Nulle différence ne fut associée à l'utilisation de plus d'un drain médiastinal semi-rigide en ce qui a trait à l'incidence de ré-exploration ou de FAPO (215). Dans le cadre d'un projet prospectif unicentrique à design séquentiel impliquant 224 patients consécutifs, l'allongement de la durée de drainage en reportant le retrait des drains médiastinaux d'au moins 24h démontra une diminution significative de l'incidence de tamponnade cardiaque tardive (3.6% vs 8.8%, $P = 0.02$) par rapport à un drainage thoracique de routine plus court, sans néanmoins affecter significativement le taux de FAPO (41% vs 40%, $P = 0.88$) (216).

L'utilisation de drains souples de petit calibre fit l'objet d'essais cliniques randomisés. Une étude menée auprès de 202 patients compara l'effet de positionner un drain souple de petit calibre dans le sac péricardique en l'apposant à la bordure inférieure du cœur au positionnement similaire d'un drain standard semi-rigide. L'utilisation d'un drain souple après une revascularisation coronarienne fut associée à des diminution significative des taux de tamponnade (0% vs 5.7%, $P = 0.02$) et de FAPO (11% vs 24%, $P = 0.02$) (217).

Deux études comparèrent l'effet d'un drainage prolongé avec un drain souple à un drainage médiastinal usuel avec des drains semi-rigides retirés 24h après la procédure chirurgicale chez des patients admis pour chirurgie de l'aorte ascendante. Dans une cohorte de 140 patients, le drainage du groupe contrôle fut assuré par un unique drain semi-rigide situé dans le médiastin antérieur, alors que le groupe interventionnel bénéficia d'un drain souple spécifiquement positionné en rétro-cardiaque en plus du drain semi-rigide situé dans le

médiastin antérieur et retiré en moyenne 1.7 jours plus tard. Le drainage prolongé à l'aide d'un drain souple en rétro-cardiaque démontra une réduction significative de l'incidence d'épanchements péricardiques postérieurs tardifs, survenant à plus d'une semaine de la chirurgie cardiaque, (0% vs 14%, $P = 0.001$) et de FAPO (10% vs 33%, $P = 0.03$) (218). Finalement, dans le cadre d'une étude menée à l'Institut de cardiologie de Montréal auprès de 150 patients, deux drains semi-rigides situés dans le médiastin antérieurs furent utilisés pour le drainage du groupe contrôle, alors qu'un drain semi-rigide antérieur au cœur en plus d'un drain souple apposé à la surface diaphragmatique et retiré 5 jours après la chirurgie furent utilisés dans le groupe interventionnel. Le drainage prolongé au moyen d'un drain souple fut associé à un volume de drainage supérieur, sans diminuer significativement l'incidence de tamponnade ou de FAPO (36% vs 46%, $P = 0.28$) (219).

Alors qu'aucun paradigme de drainage thoracique n'est actuellement recommandé, ces études révèlent le potentiel que peut représenter une évacuation efficace du sang intra-péricardique via une approche protocolisée dans la prévention de la FAPO et des autres complications qui y sont associées.

4.3. Recommandations actuelles

La Société canadienne de cardiologie (SCC), l'*American Heart Association* (AHA) de concert avec l'*American College of Cardiology* (ACC) et la *Heart Rhythm Society* (HRS), de même que l'*European Society of Cardiology* (ESC) en consultation avec l'*European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) publient et mettent à jour leurs recommandations de prophylaxie de la FAPO en chirurgie cardiaque, lesquelles sont résumées dans le **Tableau III**.

Ces grandes associations nationales s'accordent sur la première ligne de traitement, alors que la recommandation uniforme consiste à employer un traitement bêta-bloquant durant la période périopératoire à moins de contre-indication (142, 143, 220, 221). La SCC fait la distinction entre la poursuite et l'initiation d'un traitement bêta-bloquant; recommandant fortement sa poursuite, mais étant beaucoup plus réservée quant à son initiation (142, 143). Les autres associations ne font pas cette distinction. L'utilisation d'amiodarone est surtout recommandée pour les patients chez qui un bêta-bloquant est contre-indiqué ou à haut risque de FAPO (142, 143, 220, 221). La SCC recommande le sotalol chez les patients à haut risque alors

que le regroupement AHA/ACC/HRS supporte son emploi comme prophylaxie générale de la FAPO (142, 143, 220). La SCC accorde une grande importance à la prévention de la FAPO au moyen de thérapies innovantes étayées par des données de qualité inférieure : elle recommande donc le magnésium IV, la colchicine et l'entraînement électrosystolique rapide biauriculaire dans les cas où les bêta-bloquants et l'amiodarone sont tous les deux contre-indiqués (142, 143). Le regroupement AHA/ACC/HRS soutient uniquement l'emploi de la colchicine dans ces mêmes circonstances, alors que les recommandations européennes ne mentionnent nullement ces options (220, 221). Finalement, chez les patients à haut-risque, la SCC recommande également la combinaison de bêta-bloquants, d'amiodarone, de magnésium IV et/ou d'entraînement électrosystolique rapide biauriculaire (142, 143).

Tableau 3. Recommandations des principales associations nationales de cardiologie

Méthode prophylactique	SCC	AHA/ACC/HRS	ESC/EACTS
Bêta-bloquants	<u>Poursuite</u> Recommandation forte; Niveau de preuve élevé	<u>Utilisation périopératoire sans distinction</u> Recommandation forte; Niveau de preuve élevé	<u>Utilisation périopératoire sans distinction</u> Recommandation forte; Niveau de preuve élevé
	<u>Initiation</u> Recommandation conditionnelle; Niveau de preuve faible		
Amiodarone	<u>Contre-indication aux bêta-bloquants</u> Recommandation forte; Niveau de preuve élevé	<u>Chez patients à haut risque</u> Recommandation modérée; Niveau de preuve élevé	<u>Recommandation générale</u> Recommandation modérée; Niveau de preuve élevé
Sotalol	<u>Chez patients à haut risque</u> Recommandation conditionnelle; Niveau de preuve faible	<u>Recommandation générale</u> Recommandation faible; Niveau de preuve modéré	-
Magnésium IV	<u>Contre-indication aux bêta-bloquants et à l'amiodarone</u> Recommandation conditionnelle; Niveau de preuve faible	-	-
Colchicine	<u>Contre-indication aux bêta-bloquants et à l'amiodarone</u> Recommandation conditionnelle; Niveau de preuve faible	<u>Contre-indication aux bêta-bloquants et à l'amiodarone</u> Recommandation faible; Niveau de preuve modéré	-
Entraînement électrosystolique rapide biauriculaire	<u>Contre-indication aux bêta-bloquants et à l'amiodarone</u> Recommandation conditionnelle; Niveau de preuve faible	-	-
Combinaison ≥ 2 méthodes*	<u>Chez patients à haut risque</u> Recommandation conditionnelle; Niveau de preuve faible à modéré		

*Excluant le sotalol et la colchicine.

Niveau de recommandation : Fort Modéré Conditionnel/Faible

Chapitre 5 – Évacuation du sang intra-péricardique

Parmi les nombreuses stratégies pharmacologiques et techniques évaluées pour la prévention de la FAPO en chirurgie cardiaque et décrites au chapitre précédent, plusieurs s'avérèrent inefficaces, d'autres, plus prometteuses, or nulle d'entre elles n'est actuellement universellement employée compte tenu du risque de complications, de contre-indications et du manque de données probantes. Les méthodes ciblant l'évacuation du sang intra-péricardique, soit la péricardiotomie postérieure ou les protocoles de drainage thoracique, démontrèrent le potentiel de prévenir la FAPO. Elles revêtent un intérêt particulier puisque, d'une part, chaque patient bénéficie d'un drainage thoracique à la suite d'une chirurgie cardiaque et, d'autre part, le développement d'une méthodologie optimale pourrait représenter une prophylaxie sécuritaire et applicable indistinctement des caractéristiques du patient.

Ce chapitre abordera l'évacuation du sang intra-péricardique en chirurgie cardiaque via le drainage thoracique et son importance dans la prise en charge postopératoire des patients. Il décrira également la problématique spécifique de l'obstruction des drains thoraciques et une solution récente développée afin d'y répondre, soit le dispositif de dégagement actif des drains.

5.1 Anatomie de la cavité thoracique

La cavité thoracique constitue une enceinte close située entre le cou et l'abdomen et délimitée par la première côte en céphalique, le gril costal en latéral, le sternum en ventral, la colonne vertébrale en dorsal et le diaphragme en caudal. Elle est divisée en trois espaces virtuels distincts : les cavités pleurales droite et gauche et le médiastin (**Figure 5**).

La plèvre viscérale, une fine membrane séreuse, recouvre les surfaces pulmonaires bilatéralement. Au niveau des hiles, cette fine membrane s'étend sur la paroi interne de la cavité thoracique, devenant ainsi la plèvre pariétale. Entre ces deux membranes, se retrouve la cavité pleurale, espace à pression négative – environ -3 mmHg au repos – rempli d'un mince film de lubrifiant, prévenant l'affaissement des poumons et garantissant un glissement optimal lors des mouvements d'inspiration et d'expiration (222).

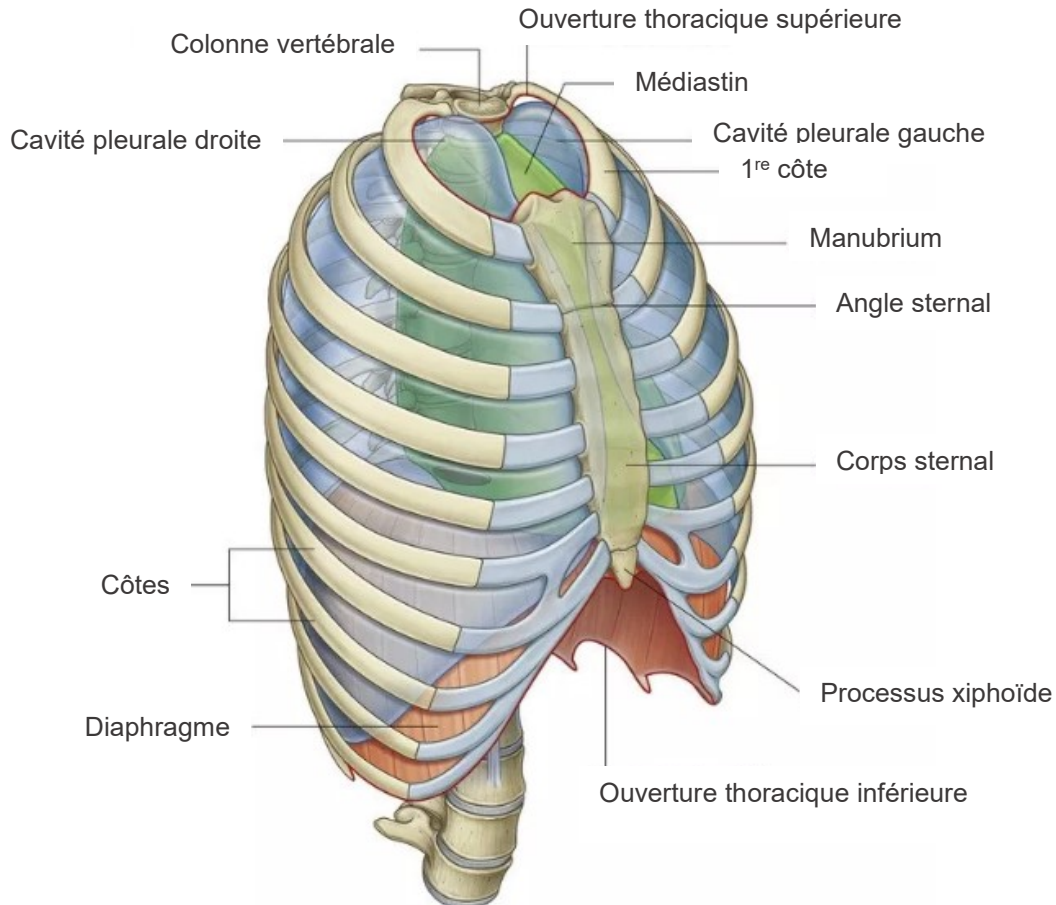


Figure 5. Paroi et cavité thoraciques

Figure libre de droit reproduite à partir de : Medicine Key [En ligne]. Atlas d'anatomie générale et radiologique – Chapitre 3 : Thorax. 2017. Disponible : <https://clemedicine.com/3-thorax>.

Entre les deux poumons, se situe le médiastin qui est lui-même divisé en trois compartiments – parfois quatre, alors que certaines sources définissent le médiastin supérieur. Le médiastin antérieur s'étend du sternum au péricarde antérieur et contient le thymus et les ganglions lymphatiques. Le médiastin moyen est compris dans les limites de l'espace péricardique et contient notamment le cœur, les gros vaisseaux (aorte ascendante, artère pulmonaire, veine cave supérieure), la carène et les nerfs vague et récurrent laryngé. Le médiastin postérieur s'étend quant à lui de la surface postérieure du péricarde à la colonne dorsale et contient, entre autres, l'aorte descendante, l'œsophage et le canal thoracique (222, 223). À noter sur la **Figure 6**, la région du sac péricardique située derrière le cœur où le sang et les épanchements peuvent être loculés et difficiles à évacuer.

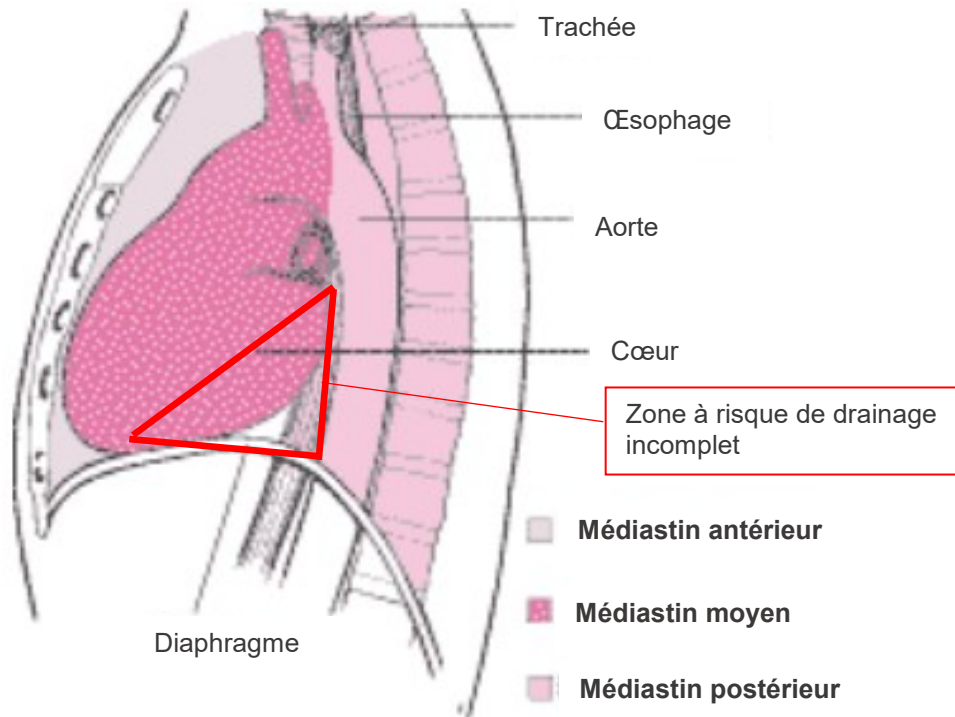


Figure 6. Divisions du médiastin

Figure reproduite avec la permission de Merck Sharpe & Dohme à partir de : *Le Manuel MSD [En ligne]. Présentation des maladies de la plèvre et du médiastin. Light R. Merck Sharpe & Dohme. 2017. Disponible : https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-aeriennes/maladies-de-la-plèvre-et-du-médiastin/présentation-des-maladies-de-la-plèvre-et-du-médiastin#v6687480_fr.*

Tout comme l'espace pleural, l'espace péricardique est rempli d'un film liquidien compris entre une membrane séreuse viscérale entourant le cœur et l'origine des gros vaisseaux et son replis pariétal apposé aux structures encerclant le médiastin moyen. Une membrane fibreuse recouvre également la partie pariétale du péricarde permettant de protéger le cœur et le fixer dans la cavité thoracique (222, 223). L'espace péricardique, pouvant contenir entre 15 et 50 mL de liquide en situation physiologique normale, est doté d'une faible compliance. L'accumulation aiguë d'aussi peu que 75 à 100 mL de sang ou d'épanchement peut alors avoir des répercussions hémodynamiques sérieuses (224) (**Figure 7**).

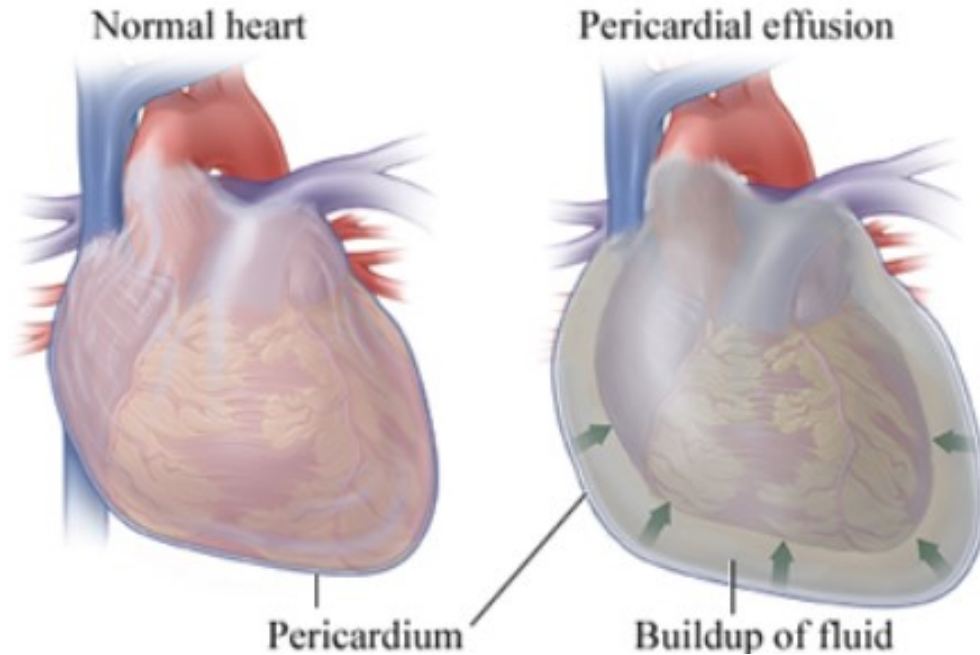


Figure 7. Espace péricardique : état physiologique vs pathologique

Figure reproduite avec la permission de Healthwise Inc. à partir de : [MyHealth.Alberta.ca](https://myhealth.alberta.ca) [En ligne]. Learning About Pericardial Effusion. Healthwise Inc. 2018. Disponible : <https://myhealth.alberta.ca/Health/aftercare/information/pages/conditions.aspx?hwid=abr9813>.

5.2 Voies d’abord en chirurgie cardiaque

Tel qu’évoqué brièvement au chapitre 4, les voies d’abord employées en chirurgie cardiaque ne sont pas toutes équivalentes dans leur risque de FAPO. Il est important de distinguer la sternotomie médiane des approches minimalement invasives présentant des risques de saignement différents et requérant des stratégies de drainage thoracique distinctes.

5.2.1 Sternotomie médiane

À la suite de la première chirurgie cardiaque réussie par Dr Gibbon en 1953, la thoracotomie antérieure bilatérale (*clamshell incision*), une voie d’abord longue, fastidieuse, sujette aux complications et douloureuse pour les patients, devint la technique priorisée par la majorité des chirurgiens (225). En 1957, la sternotomie médiane, pourtant proposée en 1897 par Milton dans le cadre d’interventions thoraciques, fut introduite dans le domaine de la chirurgie cardiaque par

Julian et collègues (226). Depuis, elle est considérée comme l'étalon d'or (*gold standard*) en matière d'approche en chirurgie cardiaque, permettant une excellente exposition des structures du médiastin antérieur et moyen, et procurant un contrôle complet du champ opératoire, se traduisant par des procédures rapides, sécuritaires et d'excellentes suites chirurgicales à long terme (227).

La technique est simple et consiste à effectuer une incision verticale de la peau s'étendant de la fourchette sternale (*jugular notch*) à la ligne blanche de l'abdomen, sous l'extrémité du processus xiphoïde (*xiphoid process*) (**Figure 8**). Une fois les plans cutanés et sous-cutanés disséqués, les insertions sternales du muscle grand pectoral sont détachées afin d'exposer le tablier osseux. Le sternum est ensuite coupé en deux moitiés égales à l'aide d'une scie. L'hémostase du périoste et de la moelle du sternum est effectuée respectivement via l'électrocautérisation et l'utilisation de cire. Les héli-sternums sont disjointes lentement avec un écarteur afin d'éviter les fractures ou la rupture d'une veine innominée puis, les ligaments sterno-péricardiques sont libérés de la surface postérieure du sternum. Finalement, le péricarde est incisé, permettant alors l'accès au médiastin moyen et l'exposition du cœur et des gros vaisseaux pour la chirurgie (227, 228).

Malgré ses précieux avantages, la sternotomie médiane n'est pas sans inconvénient. D'une part, la longue incision médiane peut constituer un enjeu cosmétique pour certains patients et la mauvaise guérison peut mener à une instabilité, ou déhiscence, sternale dans 0.4 à 4% des cas (229). D'autre part, les infections de plaies demeurent fréquentes et redoutables. Les infections superficielles ou profondes – médiastinites – surviennent dans 1 à 4% des cas de sternotomie médiane, mais sont associées à une augmentation substantielle des coûts et de la durée de séjour hospitalier de même qu'à des taux de mortalité élevé, estimés entre 10 et 35% (230-234).

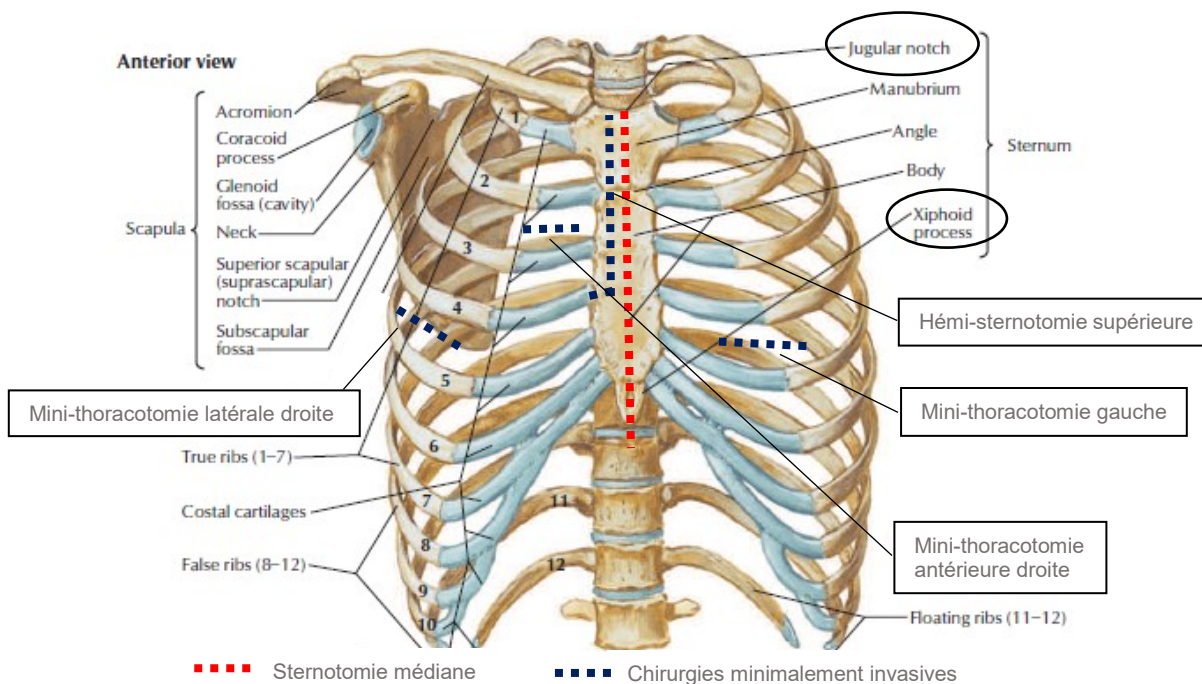


Figure 8. Voies d'abord en chirurgie cardiaque

Figure reproduite avec la permission d'Elsevier à partir de : *Atlas of Human Anatomy – 7th Edition. Netter FH. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, 2019.*

5.2.2 Chirurgies minimalement invasives

Les voies d'abord minimalement invasives sont de plus en plus répandues, alors que les avancées techniques permettent maintenant des opérations complexes via des incisions plus petites et, dans certains cas, sans CEC (235). Elles sont sécuritaires et s'établissent comme des alternatives solides à la sternotomie médiane alors qu'elles sont associées à des pertes sanguines diminués, de moindres risques d'infection, des cicatrices plus courtes et esthétiques, de même qu'une diminution de la douleur favorisant un rétablissement plus rapide, des hospitalisations brèves et un retour précoce aux activités (236-240).

Il existe de nombreuses techniques de chirurgie cardiaque minimalement invasive, incluant les procédures robotiques, et leur description détaillée dépasse le cadre de ce mémoire. Simplement, elles ont la particularité de ne nécessiter qu'une petite incision de 4 à 6 cm tout en préservant totalement ou partiellement l'intégrité du sternum. Certaines approches sont

schématisées dans la **Figure 8** : la mini-thoracotomie latérale droite permet d'approcher les valves mitrale et tricuspide, alors que son pendant antérieur offre un accès à la valve aortique tout comme l'hémisternotomie supérieure; la mini-thoracotomie gauche permet quant à elle de procéder à une revascularisation coronarienne sans CEC ou l'implantation d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche.

Tel que décrit au chapitre 3, les chirurgies minimalement invasives sont associées à une plus faible incidence de FAPO. Ce phénomène pourrait en partie être lié aux saignements plus modestes présents dans le cadre de ces procédures. Il est possible qu'une stratégie visant à améliorer l'évacuation du sang intra-péricardique pourrait n'offrir qu'un bénéfice marginal pour ce genre d'approche. Cette notion est particulièrement importante à considérer puisque dans un futur proche ou lointain, de plus en plus de chirurgies seront effectuées via une voie d'abord autre que la sternotomie médiane.

5.3 Drainage thoracique postopératoire

Malgré les avancées techniques, un certain degré de saignement est attendu après une chirurgie cardiaque. Ce saignement est multifactoriel, associant souvent une hémostase incomplète des structures disséquées en salle d'opération et une diathèse hémorragique induite notamment par la circulation extracorporelle ou la prise d'antiplaquettaire durant la période préopératoire (241, 242).

Durant la période postopératoire immédiate, systématiquement, un ou plusieurs drains thoraciques sont mis en place afin d'évacuer le sang de la cavité thoracique. Le médiastin antérieur, le péricarde et les espaces pleuraux, lorsque accédés notamment dans le cadre du prélèvement d'une artère thoracique interne pour revascularisation coronarienne, sont les espaces où les drains sont usuellement positionnés. Ces drains permettent de maintenir la stabilité hémodynamique et la fonction respiratoire en plus d'allouer l'évaluation directe de la qualité et du statut de l'hémostase (128).

5.3.1 Drains semi-rigides

Les drains semi-rigides en polychlorure de vinyle ou en silicone sont les plus utilisés en chirurgie cardiaque et sont souvent qualifiés de « drains standards ». Ils sont disponibles en

différents calibres définis selon l'échelle de French (Fr). La taille French d'un drain est équivalente à trois fois son diamètre externe en millimètres (243). Un drain 24 Fr aura donc un diamètre externe de 8mm.

Les drains semi-rigides utilisés en chirurgie cardiaque adulte ont usuellement des tailles de 20 Fr, 24 Fr, 28 Fr et 32 Fr. Ils sont dotés d'un orifice central de même que d'orifices latéraux, souvent six, distribués de manière circonférentielle près de l'extrémité proximale insérée dans la cavité thoracique du patient (**Figure 9**). Ces drains sont systématiquement reliés à une unité de drainage divisée en trois chambres : une pour le contrôle de succion, une agissant à titre de valve unidirectionnelle, grâce à une colonne d'eau permettant d'éviter les fuites, et une permettant le recueil de sang (244). La perméabilité de ce type de drain peut s'apprécier via une variation respiratoire de la colonne d'eau au niveau de la deuxième chambre. L'absence d'une telle variation indique souvent la compromission de la perméabilité du drain (245). La source de succion est généralement réglée à -20 cm H₂O.

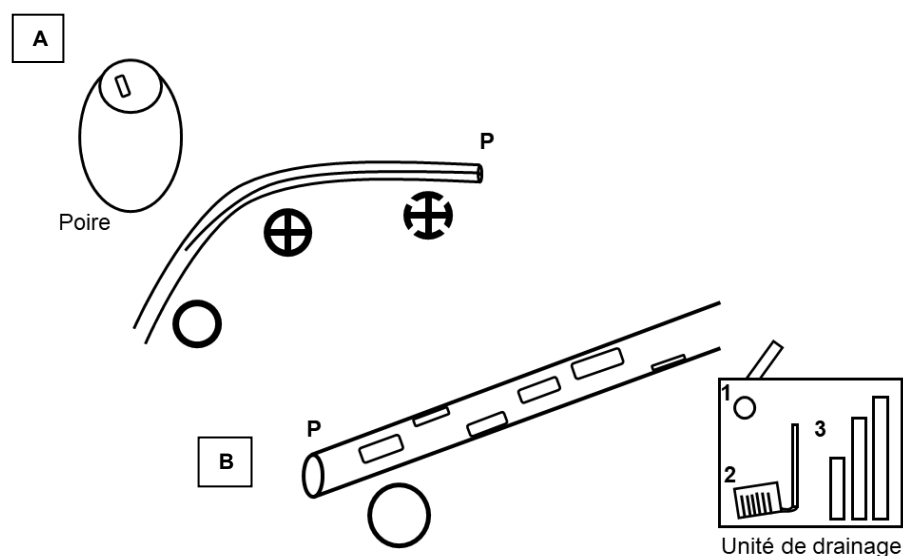


Figure 9. Représentation schématique d'un drain souple (A) et d'un drain semi-rigide (B)

P, extrémité proximale; 1, contrôle d'aspiration; 2, valve unidirectionnelle (indicateur de fuite); 3, recueil.

Malgré leur efficacité démontrée et leur utilisation de longue date, leur emploi comporte certains inconvénients, notamment la douleur induite chez les patients du fait de leur large

diamètre externe et qui peut nuire à la fonction respiratoire, de même que le caractère encombrant de l'unité de drainage compromettant la mobilisation précoce (246).

5.3.2 Drains souples de petit calibre

Afin d'offrir une option aux drains semi-rigides et éviter leurs inconvénients, la compagnie Ethicon Inc développa un drain souple de plus petit calibre : le drain Blake. Ce drain est fait de silicone et, ne nécessitant pas d'unité de drainage, ni de source de succion, est rattaché à une poire permettant le recueil de sang. Il est flexible et rainuré sur sa longueur offrant une large surface d'aspiration et la possibilité d'être positionné dans des endroits moins accessibles de la cavité thoracique. Les rainures et le petit calibre de ce drain permettent son action par capillarité, un phénomène d'interaction entre la surface du drain et le sang mettant en jeu des forces adhésives et la tension de surface, et mènent à la propulsion du sang vers la poire (247, 248). Le drain Blake est constitué de trois sections, une rainurée à son extrémité proximale, une intermédiaire où la lumière est divisée en 4 petites sections et une dernière où la lumière est similaire à celle d'un drain standard (**Figure 9**). La taille d'un drain souple utilisé en chirurgie cardiaque adulte est de 19 Fr.

Malgré leur plus petit calibre, plusieurs études démontrèrent la non-infériorité du drains souples par rapport aux drains standards (249-252). Tel qu'évoqué au chapitre précédent, leur utilisation pourrait possiblement permettre un meilleur drainage de zones difficiles d'accès, notamment en rétro-cardiaque, mais d'autres investigations sont nécessaires (217, 218).

5.3.4 Protocole courant de l'Institut de cardiologie de Montréal

En l'absence d'un paradigme de drainage thoracique faisant consensus, la durée de celui-ci, ainsi que le choix et le positionnement des drains sont souvent laissés à la discrétion du chirurgien. En effet, les études comparant différents protocoles de drainage sont souvent unicentriques et menées sur un nombre limité de patients, limitant leur validité externe, de même, la paucité de données ne permet pas de déterminer la supériorité d'une stratégie de drainage précise; il n'existe donc aucune ligne directrice formelle sur le sujet. La stratégie usuelle de l'Institut de cardiologie de Montréal après une chirurgie cardiaque sera donc décrite.

À la fin de la procédure, après avoir effectué l'hémostase, le chirurgien laisse le péricarde ouvert. Un ou plusieurs drains sont insérés via des incisions transverses de 1 cm au niveau de l'épigastre et glissés sous le fascia du muscle droit de l'abdomen médialement afin d'éviter une hernie ou un dommage à l'artère épigastrique supérieure (227). Pour une chirurgie abordée via sternotomie médiane, un drain semi-rigide de 28 ou 32 Fr est placé dans le médiastin antérieur. Un second drain semi-rigide de même calibre est positionné dans le médiastin, soit en antérieur, soit apposé au diaphragme, si le chirurgien redoute un saignement abondant en situation d'hémostase laborieuse. Advenant l'ouverture de l'espace pleural lors du prélèvement d'une artère thoracique interne dans le cadre d'une revascularisation coronarienne, un drain semi-rigide ou souple y est placé, à la discrétion du chirurgien. En cas de chirurgie minimalement invasive ou de sternotomie médiane pour remplacement valvulaire aortique, un seul drain souple de 19 Fr positionné dans le médiastin antérieur est souvent favorisé. Généralement, lors d'une chirurgie aortique, un drain semi-rigide est placé dans le médiastin antérieur et un drain souple positionné en regard de l'oreillette droite, près de l'aorte ascendante.

Les drains semi-rigides situés dans le médiastin sont retirés au matin du premier jour postopératoire ou lorsque le volume de drainage est inférieur à 50mL durant 8h. Les drains semi-rigides situés dans l'espace pleural sont retirés au matin du deuxième jour postopératoire ou lorsque le volume de drainage est inférieur à 50mL durant 8h. Les drains souples sont retirés entre le troisième et le cinquième jour postopératoire.

5.4 Obstruction des drains thoraciques

Les drains thoraciques ne sont pas entièrement biocompatibles; lorsque le sang entre en contact avec la surface de polymère d'un drain, s'ensuit une série de réponses pathophysiologiques comparable à celles observées dans les circuits de CEC et comprenant entre autres l'activation de la cascade de coagulation (94). Ces réactions peuvent mener à la formation de thrombus intraluminaux obstruant les drains et nuisant à l'évacuation complète du sang intra-péricardique.

La présence d'obstruction des drains thoraciques est un problème fréquent et préoccupant. Un sondage auprès de 108 chirurgiens cardiothoraciques nord-américains révéla qu'ils avaient tous déjà observé au moins un drain thoracique bouché par un caillot et que la majorité (87%) avaient également fait face à des complications liées à la présence d'un tel caillot

(253). De surcroît, l'étude prospective observationnelle de Karimov et collègues, évoquée au chapitre 3, menée auprès de 100 patients et comprenant l'analyse visuelle de 234 drains médiastinaux et pleuraux dénota la présence d'un caillot intraluminal chez 36% des patients (128). Cette même étude permit également d'établir que l'obstruction des drains thoraciques survenait plus souvent lors d'opérations non-électives, en cas d'insuffisance rénale préopératoire, ainsi que chez les patients ayant eu recours à des transfusions de culots globulaires durant la chirurgie et de plaquettes durant la période postopératoire (128).

5.4.1 Importance de maintenir la perméabilité des drains thoraciques

Le volume de sang drainé par les drains thoraciques est associé à une morbidité et mortalité augmentées, indépendamment des transfusions de produits sanguins allogéniques et n'étant pas expliquée par des modifications hémodynamiques qui pourraient être imputées à une correction incomplète de la volémie (254, 255). En fait, la diminution de l'index cardiaque, l'augmentation des pressions de l'oreillette gauche et de l'artère pulmonaire, la hausse des besoins en vasopresseurs et la majoration des pressions inspiratoires observées en situation de saignement important tendent à tracer un lien entre le volume de sang évacué par les drains thoraciques et le degré de sang retenu à l'intérieur de la cavité thoracique (255, 256).

Le maintien de la perméabilité des drains thoracique est donc primordial afin d'assurer un drainage efficace et d'éviter non seulement la FAPO, mais aussi les complications graves et potentiellement mortelles associées à l'évacuation incomplète de sang de la cavité thoracique : tamponnade cardiaque, hémithorax, épanchements péricardique et pleural (98). Des études évaluèrent l'impact de ces complications sur les suites chirurgicales en recensant les cas les plus sévères et pour lesquels une intervention invasive était requise afin d'évacuer le sang retenu dans la cavité thoracique. Le terme de syndrome de rétention sanguine [*retained blood syndrome* (RBS)], fut choisi pour définir la nécessité de procéder à au moins une des interventions suivantes après une chirurgie cardiaque : re-exploration pour saignement ou tamponnade, procédure de drainage péricardique – péricardiocentèse ou fenêtré péricardique – ou procédure de drainage pleural – thoracocentèse, insertion d'un cathéter queue de cochon (*pigtail*), insertion d'un nouveau drain thoracique, thoracoscopie ou thoracotomie latérale (257-259).

Basé sur des données rétrospectives, l'incidence de RBS fut estimée entre 9 et 23% et sa mortalité intra-hospitalière, entre 6 et 19% (257-259). Il fut associé à une augmentation significative de la FAPO (46% vs 37%, RC 1.33, IC 95% 1.01-1.75, $P = 0.01$) et des suites chirurgicales beaucoup plus sombres, augmentant significativement la mortalité à 30 jours, les durées de séjours hospitaliers et aux soins intensifs, le temps de ventilation, les complications rénales et les médiastinites (258, 259).

5.4.2 Méthodes pour rétablir la perméabilité des drains

Certaines méthodes sont utilisées afin de rétablir la perméabilité des drains en présence de caillot intraluminal; or nulle d'entre elle n'est recommandée.

Bien qu'elle fasse encore partie des pratiques périopératoires en chirurgie cardiaque dans certains centres, la manipulation des drains thoraciques (*milking, stripping, fanfolding, squeezing, tapping*) dans l'optique de maintenir un flot constant présente le risque de développer des pressions négatives jusqu'à $-408 \text{ cm H}_2\text{O}$ ayant le potentiel de léser les tissus déjà fragilisés par la procédure chirurgicale (260, 261). De surcroît, aucun avantage clinique ou physiologique n'est associé à cette pratique. Une étude prospective randomisée, menée auprès de 145 patients admis pour résection pulmonaire, démontra bel et bien un volume de drainage plus élevé associé à la manipulation des drains, mais des suites chirurgicales strictement similaires; une interrogation persiste à savoir si la pression négative induite par la manipulation n'aurait pas pu interférer avec l'hémostase et mener à ce résultat (262). Certains cliniciens demeurent convaincus que la manipulation peut être utile pour briser un caillot intraluminal lorsqu'il est visible entre la peau et l'unité de drainage, cependant ceux-ci sont plus fréquents au niveau de la partie intrathoracique des drains et demeurent donc inaccessibles (128). L'utilisation d'un cathéter de Fogarty, constitué d'un tube creux et d'un ballon gonflable situé à son extrémité, normalement employé pour procéder à des embolectomies dans le système artériel, fut décrite comme étant sécuritaire (263). Cette technique est néanmoins à risque de briser la stérilité du système de drainage et constitue surtout une méthode de sauvetage. Finalement, l'application d'une source succion directe à $-272 \text{ cm H}_2\text{O}$ à un drain thoracique permet de déloger un caillot intraluminal et drainer un épanchement de sang intra-péricardique hémodynamiquement important, évitant ainsi un retour en salle d'opération dans un cas rapporté (264). Il s'agit

cependant encore une fois d'une méthode de dernier recours comportant des risques de lésions tissulaires.

5.4.3 Tentatives technologiques pour assurer la perméabilité des drains

Différentes technologies furent développées afin de prévenir la formation de caillots intraluminaux et améliorer la perméabilité des drains sans jamais véritablement s'imposer.

Afin de prévenir l'activation de la cascade de coagulation au contact du polychlorure de vinyle, Atrium Medical Corporation offre le drain HydraGlide[®], enduit d'héparine. Alors que de nombreuses études supportent l'utilisation d'un tel enduit au niveau des circuits de circulation extracorporelle afin de réduire leur caractère pro-inflammatoire et thrombogène, peu de littérature, voire aucun article sur Pubmed, n'évoque sa pertinence au niveau des drains thoraciques (95, 265, 266). Les chirurgiens demeurent néanmoins sceptiques par rapport à leur efficacité (253). Des drains enduits de polymères dérivés de la phosphatidylcholine, ou lécithine, le phospholipide composant majoritairement la membrane cellulaire externe des érythrocytes et plaquettes, pour leur part, démontrèrent des résultats intéressants en 1993. En effet, dans le cadre d'une étude randomisée de 102 patients, l'utilisation de drains enduits de phosphatidylcholine démontra notamment une diminution des caillots intraluminaux, de l'incidence d'épanchement péricardique (18 vs 41%, $P < 0.01$) et d'arythmies supraventriculaires (4 vs 20%, $P < 0.001$) (267). Ces résultats ne furent cependant jamais reproduits (268). Finalement, un dispositif automatique doté d'un moteur (*motion-activated system*) élaboré de manière à entourer une section d'un drain semi-rigide dans sa partie extra-thoracique, sans le comprimer, et visant à lui appliquer une force de vibration fut testé sur un modèle animal. Il démontra un plus grand volume de drainage et une disposition différente des caillots intraluminaux en comparaison aux drains semi-rigides sans vibration (269). Ce dispositif ne fut cependant jamais testé sur les humains.

5.5 Dispositif de dégagement actif des drains thoraciques

Le drain PleuraFlow[®] doté d'un dispositif de dégagement actif [*active tube clearance (ATC)*] fut développé par l'entreprise ClearFlow Inc. (Anaheim, CA) dans le but de résoudre la

problématique de l'obstruction des drains thoraciques en chirurgie cardiaque et éviter les conséquences d'une évacuation sanguine incomplète.

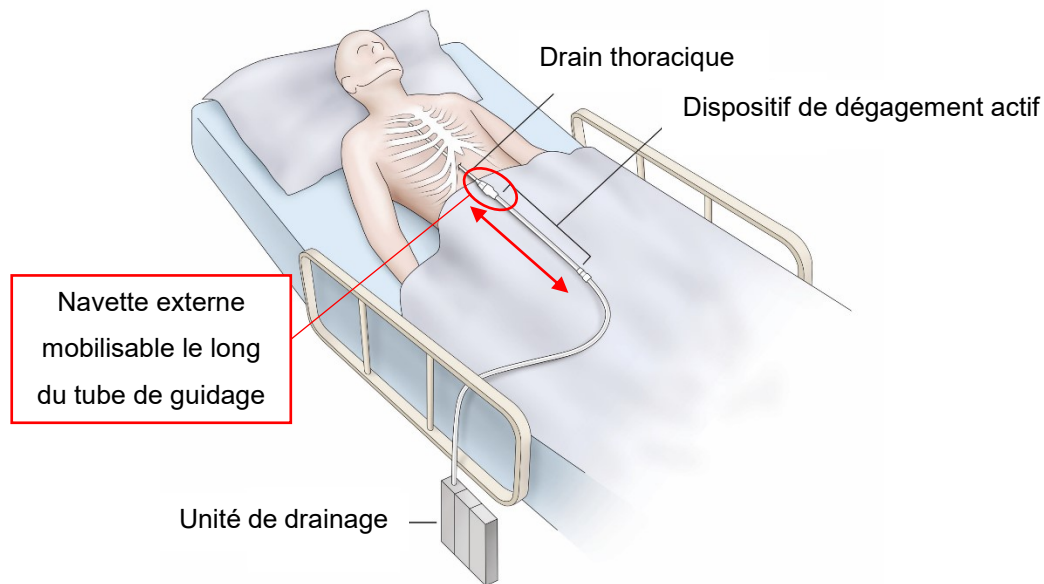


Figure 10. Positionnement du dispositif de dégagement actif

Figure reproduite avec la permission de ClearFlow Inc.

5.5.1 Détails techniques

Le dispositif de dégagement actif est constitué de deux parties : un drain thoracique semi-rigide standard en silicone et un tube de guidage s'insérant entre le drain et le tuyau d'extension relié à l'unité de drainage (**Figure 10**). À l'intérieur du tube de guidage, un fil d'acier inoxydable recouvert de polytétrafluoroéthylène et terminé par une boucle angulée (*clearance wire loop*) est libre d'être mobilisé via son couplage magnétique à une navette externe (*shuttle guide*) (**Figure 11**) (270). En avançant et rétractant la navette externe périodiquement, le fil interne est mobilisé de la partie proximale du drain - son extrémité située dans la cavité thoracique du patient - à sa partie distale située du côté de l'unité de drainage, permettant ainsi à la boucle angulée de briser les caillots intraluminaux et assurer la perméabilité des drains (253). Grossièrement, l'ATC applique un principe similaire à celui des cathéters de Fogarty décrit

précédemment, mais selon une approche protocolisée, sans compromission de la stérilité du système de drainage ou la sécurité du patient.

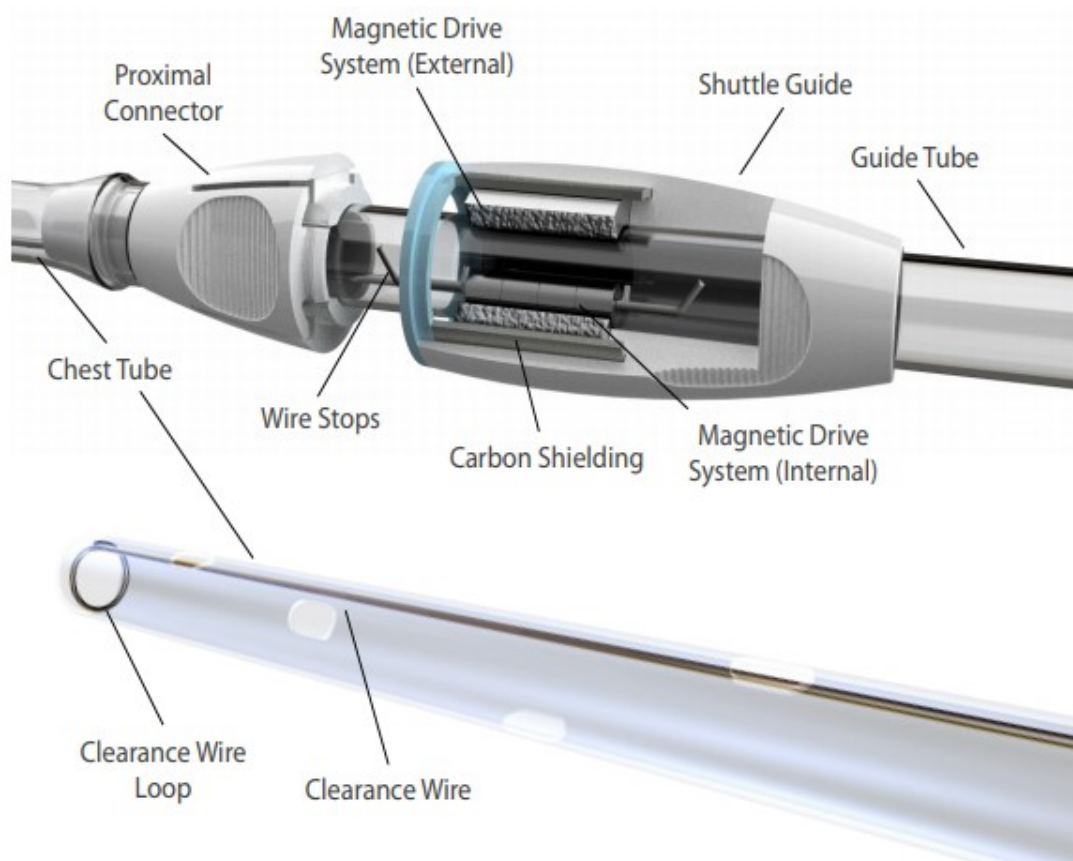


Figure 11. Composantes du dispositif de dégagement actif

Figure reproduite avec la permission de ClearFlow Inc à partir de : Clinical Training Module for OR and ICU – Clinical Training Module: PleuraFlow® Active Clearance Technology™ (ATC) System. Anaheim: ClearFlow Inc; 2017.

Le protocole d'utilisation aux soins intensifs mis en place à l'Institut de cardiologie de Montréal et recommandé par ClearFlow Inc consiste à activer le mécanisme, soit mobiliser la navette externe, à chaque 15 minutes durant les 8 premières heures suivant la chirurgie, à chaque 30 minutes pour les 16 heures suivantes et finalement à chaque heure jusqu'au retrait du drain (271). Ce protocole attribue une importance particulière aux premières heures suivant la chirurgie cardiaque, lesquelles présentent les volumes de drainage et risque d'obstruction les plus élevés.

5.5.2 Données probantes

Les investigations initiales relatives à l'ATC furent menées chez l'animal. Deux projets distincts comparèrent le volume total de drainage d'un drain muni d'ATC à un drain semi-rigide standard dans un modèle d'hémithorax aigu impliquant l'infusion constante de sang frais dans la cavité pleurale. Dans la première étude, les deux drains étaient de calibre similaire (32Fr), dans la seconde, le drain muni d'ATC (20 Fr) était plus petit que le drain standard (32 Fr). Dans les deux cas, l'utilisation du dispositif de dégagement actif des drains fut associée à un volume de drainage significativement supérieur, avec des différences moyennes de 520 et 340 mL sur une période de deux heures (270, 272).

La première expérience clinique au sujet de l'ATC fut menée sur 7 patients de l'Institut de cardiologie de Montréal en 2011 (273). Elle permit d'établir la sécurité du dispositif en plus d'observer une meilleure perméabilité des drains munis d'ATC démontrée par la présence d'une incidence diminuée d'obstruction (13% vs 33%) de même qu'une préservation systématique de la variation respiratoire. Trois études cliniques portant sur l'ATC furent subséquemment conduites dans d'autres centres. Les caractéristiques et principales trouvailles de ces investigations sont présentées dans le **Tableau IV**.

Tableau 4. Études cliniques portant sur le dispositif de dégagement actif des drains thoraciques

Premier auteur ^{Référence}	Sirch ²⁷⁴		Maltais ²⁷⁵		Grieshaber ²⁷⁶	
Année de l'étude	2011-2014		2009-2015		2016	
Type d'étude	RO+PO/Mono		PO/Mono		PO/Mono	
Population	<i>All-comers</i>		LVAD		<i>All-comers</i>	
Approche	SM		SM + MTG		SM + MS	
Méthode statistique	Score de propension		Univariée		Score de propension	
Nombre de patients inclus	2327		252		581	
Groupes	Contrôle	ATC	Contrôle	ATC	Contrôle	ATC
Nombre de patients analysés	256	256	77	175	222	222
<u>Données postopératoires</u>						
Fibrillation auriculaire	30%	20%	26%	23%	21%	24%
RBS	19.9%	11.3%	-	-	22%	16%
Ré-exploration	4.7%	3.5%	43%	15%	9.9%	4.1%
		-	.24 (.13-.45)*			-
Drainage péricardique	2.7%	0.4%	4%	5%	2.7%	4.5%
Drainage pleural	11.7%	6.6%	13%	10%	14%	14%
Mortalité intra-hospitalière	5%	5%	11%	11%	7.7%	6.8%

*Rapport de cote et intervalle de confiance à 95%

Différence statistiquement significative

ATC, *active tube clearance*; LVAD, *left ventricular assist device*; Mono, monocentrique; MS, mini-sternotomie; MTG, mini-thoracotomie gauche; PO, prospective observationnelle; SM, sternotomie médiane; RO, rétrospective observationnelle.

Certains points saillants de ces études méritent d'être étayés :

Sirch et collègues (274)

- La différence significative d'incidence de RBS observée entre les groupes ($P = 0.0087$) était due à une superposition des réductions des interventions de drainage péricardiques ($P = 0.077$) et pleurales ($P = 0.061$).
- L'ATC fut associée à une diminution significative du volume de drainage médian ($P = 0.0024$).
- Une approche séquentielle fut employée pour comparer les données rétrospectives de patients constituant le groupe contrôle avant l'implantation de l'ATC aux données

prospectives de patients pris en charge après l'implantation de l'ATC. Élégalement, l'équipe de recherche constitua un troisième groupe pour observer l'effet d'un retour au protocole de drainage standard. Au moyen d'un appariement basé sur un score de propension, 222 paires de patients opérés respectivement avant et après la période d'utilisation de l'ATC furent constituées à des fins de comparaison. L'incidence de RBS s'avéra similaire entre les deux groupes (17.6% vs 17.6%, $P = 1$), renforçant l'association entre l'utilisation d'ATC et la diminution du taux de RBS observé lors de la première analyse. En revanche, l'incidence de FAPO s'avéra plus faible chez les patients admis durant la période post-ATC par rapport à ceux opérés au préalable (31.5% vs 23.9%, $P = 0.079$) sans toutefois atteindre la significativité statistique. Cette réduction de 24% entre les deux groupes chez lesquels étaient employés des drains standards laisse présager que la réduction de 33% de FAPO associée à l'utilisation de l'ATC pourrait ne pas lui être totalement imputable. En effet, certaines modifications de la prise en charge, notamment anesthésique ou aux soins critiques, auraient très bien pu survenir durant les trois ans de l'étude et ne pas être contrôlées par le score de propension, expliquant une diminution de la FAPO dans le temps, indépendante de la stratégie de drainage.

Maltais et collègues (275)

- L'ATC fut également associée à une diminution significative du taux de fermeture sternale retardée (34% vs 6%, RC .12, IC 95% .05-.26, $P < 0.001$), procédure utilisée notamment lorsque le chirurgien redoute un saignement important, et d'installation d'un drain thoracique supplémentaire (21% vs 9%, RC .36, IC 95% .17-.77, $P = 0.011$).
- Afin d'éliminer la voie d'abord comme facteur confondant, une sous-analyse fut effectuée uniquement sur les patients ayant reçu une chirurgie via sternotomie médiane. Elle démontra également une réduction significative des ré-explorations et fermetures sternales retardées.

Griehaber et collègues (276)

- L'incidence de FAPO n'était pas décrite dans l'article, elle fut cependant évaluée et fournie par l'auteur principal. Le protocole de surveillance était assez limité, la

télémetrie continue et les tracés d'ECG étant systématiquement cessés au second jour postopératoire.

- L'ATC fut associée à une réduction des ré-explorations surtout pour une indication de saignement (4.5% vs 0.5%) plutôt que de tamponnade (5.4% vs 3.6%).
- Le seul sous-groupe présentant une diminution significative des ré-explorations associée à l'ATC fut celui des revascularisation coronarienne isolée (5.6% vs 0.7%, $P = 0.015$).
- Les patients présentant un RBS présentèrent un risque de mortalité plus élevés que les patients sans RBS (21% vs 3.9%, RC 6.7, IC 95% 3.2-14, $P < 0.001$).
- Le volume médian de drainage thoracique fut légèrement diminué dans le groupe utilisant l'ATC.
- L'utilisation de plus d'un dispositif de dégagement actif des drains thoraciques ne fut pas associée à des bénéfices supplémentaires.
- Les auteurs estimèrent des bénéfices économiques entre 86 et 1352\$ par patient, justifiant possiblement le coût de l'ATC afin de prévenir les ré-explorations, avec un nombre nécessaire à traiter de 17 patients pour un épisode.

À la lumière de ces observations, l'effet de l'ATC sur la FAPO paraît mitigé, alors que d'une part le résultat de la seule étude positive à cet égard fut possiblement affecté par des facteurs confondants, et d'autre part, son utilisation dans une population à fort risque de saignement, soit les patients admis pour implantation de dispositif d'assistance ventriculaire gauche, ne démontra pas de diminution significative de son incidence. La nature non randomisée de ces investigations, de même que l'absence de conclusion solide justifient des études supplémentaires.

Chapitre 6 – Méthodologie

6.1 Objectifs de ce mémoire

Ce mémoire a pour objectif premier de préciser la nature de la contribution du sang intra-péricardique à la genèse de fibrillation auriculaire postopératoire en chirurgie cardiaque alors qu'aucune revue de littérature ne faisant le recensement des connaissances pathophysiologiques et cliniques sur le sujet n'est actuellement disponible. Le sang intra-péricardique est une cible prophylactique plausible pour diminuer l'incidence de FAPO, tel que démontré par les études portant sur la péricardiectomie postérieure et les stratégies de drainage présentées au chapitre 4. Une meilleure compréhension des phénomènes impliqués est essentielle afin d'orienter les recherches futures visant à développer des stratégies optimales d'évacuation du sang intra-péricardique en mesure de réduire le fardeau de cette complication fréquente et morbide de la chirurgie cardiaque. L'article initial présenté au chapitre 7 répondra à ce dessein. L'objectif second de ce mémoire est d'évaluer si un dispositif de dégagement actif des drains thoraciques visant à améliorer leur perméabilité et maximiser l'évacuation du sang intra-péricardique est en mesure de prévenir efficacement la FAPO en chirurgie cardiaque. Les articles rétrospectif et prospectif randomisé répondront spécifiquement à cette visée. De surcroît, ils permettront d'étayer les données probantes concernant l'ATC, les études précédentes sur le sujet ayant associé ce dispositif à une diminution de la FAPO et des complications redoutables associées à la rétention sanguine intrathoracique.

6.2 Première étude – Revue de la littérature

6.2.1 Hypothèse

Le sang intra-péricardique serait associé à la pathogenèse de la FAPO via différents mécanismes biologiques associés aux réponses oxydative et inflammatoire découlant de la chirurgie cardiaque. Il pourrait également constituer une nouvelle cible de prévention de la FAPO.

6.2.2 Devis de recherche

Une revue de la littérature structurée fut conduite afin d'analyser toutes les études traitant du rôle étiologique du sang intra-péricardique dans la pathophysiologie de la FAPO en chirurgie cardiaque. Les banques de données PubMed et MEDLINE furent ratissées en recherchant les termes (*Medical Subject Headings*) *atrial fibrillation, cardiac surgical procedure, postoperative complication, oxidative stress, inflammation, hemolysis, pericardium, mediastinum, pericardial effusion, etiology* et *prophylaxis*. La dernière interrogation fut exécutée en mai 2016. Additionnellement, la scrutation des listes de référence ainsi que la recherche tangentielle de travaux similaires furent menées sur les articles complets associés aux résumés identifiés comme étant pertinents. Les articles non publiés en texte intégral, les rapports de cas, les articles d'opinions ainsi que les travaux rédigés dans une langue autre que l'Anglais furent exclues. L'approbation consensuelle de deux investigateurs indépendants ayant lu les manuscrits pertinents en entier fut nécessaire pour leur inclusion au sein de l'étude.

6.2 Seconde étude – Projet rétrospectif

6.2.1 Hypothèse

L'utilisation d'un dispositif de dégagement actif des drains thoraciques serait en mesure de diminuer l'incidence de FAPO en chirurgie cardiaque en diminuant l'exposition du tissu cardiaque au sang intra-péricardique.

6.2.2 Population à l'étude

Les patients âgés de 18 ans et plus admis pour une chirurgie cardiaque, quel que soit le niveau d'urgence chirurgicale, étaient éligibles à participer à l'étude. Cinq critères d'exclusions furent appliqués : un antécédent de fibrillation auriculaire, une seconde intervention durant l'hospitalisation initiale, une admission pour transplantation cardiaque ou implantation de dispositif d'assistance ventriculaire mécanique, une procédure ne nécessitant pas de drainage médiastinal et un dossier incomplet.

6.2.3 Devis de recherche

Une étude de cohorte rétrospective fut menée à l'Institut de cardiologie de Montréal, un centre académique de chirurgie cardiaque. Du 16 juin au 11 août 2014, cent-soixante patients consécutifs reçurent un protocole de drainage thoracique employant un dispositif de dégagement actif dans le cadre d'un projet spécial pour évaluer l'impact clinique de cette technologie ayant récemment reçu l'approbation de Santé Canada. Après un retour aux techniques de drainage usuelles, deux cents patients consécutifs opérés entre le 12 août et le 25 septembre 2014 furent identifiés à des fins de comparaison. Un total de soixante patients furent exclus, 18 (11%) dans le groupe ATC et 42 (21%) dans le groupe standard. Les données de 300 patients furent donc analysées : 142 alloués à l'ATC et 158, au drainage standard. Le protocole #2015-1959 fut approuvé par le comité d'éthique de la recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal, permettant ainsi l'utilisation de données non-identifiées sans requérir de consentement de la part des patients.

6.2.4 Collecte des données

Les données furent recueillies rétrospectivement dans les dossiers médicaux des patients par l'auteur principal.

Différents paramètres démographiques et périopératoires furent colligés, ceux-ci pouvant être divisés en 3 catégories : les facteurs de risques cardiaques, les données pharmacologiques et les variables chirurgicales.

Facteurs de risque cardiovasculaire :

- Âge et sexe
- Indice de masse corporelle
- Fraction d'éjection du ventricule gauche
- Hypertension artérielle
- Diabète sucré
- Maladie coronarienne, angine instable, infarctus du myocarde récent

- Maladie vasculaire périphérique
- Hépatopathie
- Maladie pulmonaire obstructive chronique
- Dyslipidémie
- Classe fonctionnelle \geq III selon la classification de la *New York Heart Association* (correspondant à des symptômes d'insuffisance cardiaque marqués à l'effort, sans atteinte au repos) (277)
- Insuffisance rénale de stade \geq 3 selon la classification de la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (correspondant à un débit de filtration glomérulaire estimé $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) (278), dialyse

Données pharmacologiques :

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Statine • Bêta-bloquant • Bloqueur de canaux calciques • Amiodarone | } Modulation de la FAPO |
| <ul style="list-style-type: none"> • Aspirine • Warfarine • Héparine • Discontinuation des antiplaquettaires ou d'un anticoagulant | } Modulation du saignement postopératoire |

Variables chirurgicales :

- Statut électif
- Chirurgie cardiaque antérieure
- Procédure sans circulation extra-corporelle
- Temps de circulation extra-corporelle

- Temps de clampage aortique
- Type de procédure : remplacement valvulaire (mitral, aortique), pontage coronarien, combinaison de pontage et d'une procédure valvulaire, chirurgie aortique
- Approche minimalement invasive (ministernotomie, minithoracotomie)

6.2.5 Issues cliniques

L'issue primaire de l'étude fut définie comme étant l'incidence d'un épisode de FAPO d'une durée d'au moins soixante minutes ou la récurrence d'épisodes réfractaires au traitement standard à tout moment entre la chirurgie initiale et le congé de l'hôpital (2). Une issue secondaire importante évaluée fut l'incidence de syndrome de rétention sanguine (RBS) jusqu'à 30 jours après la chirurgie. Malgré l'absence du terme RBS pour des considérations éditoriales – l'appellation employée étant plutôt *invasive procedure for intrathoracic fluid removal* –, le paramètre composite et ses différents éléments furent évalués selon la définition présentée dans la section 5.4.1 de ce mémoire.

Autres issues cliniques répertoriées :

- Volume total de drainage thoracique (en millilitres)
- Besoins transfusionnels en produits sanguins allogéniques : culot globulaire, unité plaquettaire, plasma frais congelé, cryoprécipité.
- Utilisation d'amiodarone ou de warfarine
- Accident vasculaire cérébral
- Arrêt cardiaque
- Insuffisance rénale aiguë de stade III selon la classification de l'*Acute Kidney Injury Network* (correspondant à une hausse de 300% de la créatinine par rapport à la valeur préopératoire ou une valeur postopératoire supérieure à 354 $\mu\text{mol/l}$ dans le contexte d'une hausse d'au moins 44 $\mu\text{mol/l}$) (279)
- Infection sternale
- Durées totales de ventilation (en heures), de séjour aux soins intensifs (en heures) et de séjour à l'hôpital (en jours)
- Mortalité à 30 jours

6.2.6 Technique de drainage thoracique

La prise en charge chirurgicale, anesthésiologique et aux soins critiques fut menée selon les normes de soins de l'ICM. Les drains thoraciques furent positionnés selon le protocole courant de l'hôpital décrit plus tôt à la section 5.3.4. Un drain PleuraFlow® 28 Fr médiastinal était employé chez tous les patients du groupe ATC, comparativement à un drain semi-rigide 28 ou 32 Fr au sein du groupe standard. La quantité et l'emplacement d'autres drains conventionnels et souples étaient laissés à la discrétion du chirurgien. Le protocole de dégagement actif des drains thoracique employé fut le même que celui détaillé à la section 5.5. La manipulation des drains semi-rigides – *milking*, *stripping*, etc. – était permise. De plus, devant la suspicion d'une obstruction sévère de ces drains, un médecin pouvait procéder à une aspiration directe s'il le jugeait nécessaire.

6.2.7 Prise en charge de la FAPO

Une surveillance du rythme cardiaque par le biais d'une télémétrie en continue était instituée chez tous les patients à partir de la chirurgie et ce jusqu'au congé de l'hôpital. Les épisodes étaient d'abord identifiés par le personnel infirmier sur les bandes de rythme, puis confirmés par un médecin si la durée dépassait dix minutes ou que le patient était instable. Un ECG n'était pas systématiquement effectué pour documenter l'arythmie.

En accord avec le protocole local de prévention de la FAPO de l'ICM, un traitement bêta-bloquant était poursuivi chez tous les patients recevant cette médication au préalable, tandis que l'utilisation d'amiodarone était évitée afin d'en éviter les effets adverses potentiels. Le traitement d'un épisode de FAPO prolongé ou symptomatique consistait initialement en l'administration d'amiodarone par voie intraveineuse et éventuellement per os si nécessaire, ainsi qu'en une augmentation de la dose de bêta-bloquant lorsqu'approprié. La cardioversion électrique était évidemment employée en cas d'instabilité hémodynamique importante.

6.2.8 Analyses statistiques

Des analyses univariées furent d'abord conduites sur la cohorte entière de 300 patients. Ensuite, afin de mitiger l'effet de variables confondantes mesurables, une régression logistique simple prédisant le choix du type de drainage – ATC versus standard – fut effectuée pour chaque

variable préopératoire et chirurgicale. Sept de ces variables s'avérèrent significativement différentes (valeur-p <0.10) : le sexe, une fraction ventriculaire gauche <30%, l'utilisation préopératoire d'une statine ou d'un bêta-bloquant, la discontinuation d'une thérapie antiplaquettaire, une chirurgie de revascularisation coronarienne sans circulation extracorporelle et un temps de clampage aortique >60 minutes. À partir de ces variables, un score de propension fut estimé à l'aide d'un modèle de régression logistique multiple puis employé afin d'apparier les groupes selon un ratio 1 :1 via la méthode des plus proches voisins en utilisant une différence pré-spécifiée (*caliper width*) de 0.25. Cent-sept paires de patients furent ainsi formées.

Une régression logistique multiple fut également réalisée sur la cohorte entière afin d'estimer le risque de FAPO selon le protocole de drainage. Des analyses univariées furent menées afin de déterminer les variables démographiques et opératoires ayant un potentiel confondant. Un seuil de valeur-p <0.20 fut considéré comme étant significatif. La colinéarité entre les variables potentielles du modèle multiple fut testée. La sélection des variables fut effectuée manuellement selon une méthode à rebours et le score de propension, forcé dans le modèle.

Les variables continues furent comparées en utilisant le test T de Student et présentées sous forme de moyenne et écart-type à moins qu'elles n'aient pas été normalement distribuées. Dans ces cas, un test U de Mann-Whitney fut employé et les variables présentées en tant que médiane et écart interquartile. La distribution des données fut estimée visuellement et soumise au test de Kolmogorov-Smirnov. Les variables catégorielles furent caractérisées par des fréquences et pourcentages et comparées en utilisant le test de chi-carré de Pearson ou le test exact de Fisher de façon appropriée. Le test T pour échantillon apparié, le test U de Mann-Whitney ainsi que le test de McNemar furent employés pour les analyses au sein de la population appariée, selon la distribution et le type de variable. Une valeur-p bilatérale <0.05 était considérée comme statistiquement significative. Aucune imputation ne fut effectuée pour les valeurs manquantes. Toutes les analyses furent effectuées avec la version 23.0 de SPSS pour PC (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

6.3 Tierce étude – Projet prospectif randomisé

6.3.1 Hypothèse

L'utilisation d'un dispositif de dégagement actif des drains thoraciques serait en mesure de diminuer l'incidence de FAPO en chirurgie cardiaque en diminuant l'exposition du tissu cardiaque au sang intra-péricardique. Cette étude visant à confirmer les trouvailles du projet rétrospectif, l'hypothèse était similaire.

6.3.2 Population à l'étude

Les patients âgés de 18 ans et plus admis pour une chirurgie cardiaque de revascularisation coronarienne et/ou valvulaire non urgente par sternotomie médiane et en rythme sinusal pour un minimum de 30 jours avant l'intervention étaient éligibles à participer à l'étude. Huit critères d'exclusion furent appliqués : une approche minimalement invasive, un antécédent de fibrillation auriculaire, la présence d'une endocardite ou myocardite active, une admission pour transplantation cardiaque, implantation de dispositif d'assistance ventriculaire mécanique ou remplacement valvulaire aortique percutané, une procédure nécessitant un arrêt cardiaque en hypothermie profonde ($\leq 18^{\circ}\text{C}$), une diathèse hémorragique héréditaire documentée et une allergie connue au matériel du drain thoracique.

6.3.3 Devis de recherche

Un essai prospectif randomisé pragmatique fut conduit dans deux centres affiliés à l'Université de Montréal, l'Institut de cardiologie de Montréal et l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, sur une période de 3 ans. Le protocole #2015-1901 fut approuvé par le comité d'éthique de la recherche des deux institutions. L'étude fut réalisée en accord avec la Déclaration d'Helsinki. L'étude fut inscrite sur *ClinicalTrials.gov* (Numéro de registre : NCT02808897). Tous les patients fournirent un consentement écrit, libre et éclairé préalable à leur inclusion dans l'étude.

6.3.4 Randomisation

Une séquence aléatoire d'assignation à l'ATC ou au protocole de drainage standard respectant un ratio 1 :1 fut générée par un biostatisticien en employant la procédure PLAN (SAS Institute,

Cary, NC). Une randomisation par blocs permutés de 4 et 8 patients stratifiée par site fut employée afin d'assigner le traitement au hasard. Une liste unique dissimulant les assignations était conservée sur un serveur sécurisé dans chacun des centres. Le recrutement des patients fut pratiqué par des membres qualifiés de l'équipe de recherche clinique, sans être informé de l'assignation. À la fin de la procédure chirurgicale, un membre de l'équipe de recherche devait révéler le résultat de la randomisation et apporter en salle d'opération un drain médiastinal PleuraFlow® ou standard, selon l'assignation au traitement. Celui-ci était alors installé par le chirurgien. Compte tenu de la nature de l'intervention, l'étude fut réalisée à simple insu.

6.3.5 Collecte des données

Tout au long de l'hospitalisation, les membres de l'équipe de recherche colligèrent à la fois dans les fiches d'observation et dans la banque de données toutes les informations pertinentes concernant les participants de l'étude. Au congé de l'hôpital, une visite de suivi à un mois avec le chirurgien était organisée pour chaque patient. Afin de compléter la période de 30 jours sur laquelle devait s'échelonner l'étude, les membres de l'équipe de recherche relevèrent la survenue d'événements qui auraient été notés par le chirurgien au suivi. Deux investigateurs, non informés de l'assignation, révisèrent les dossiers médicaux et les fiches d'observation afin de confirmer la survenue de l'issue primaire ou des issues secondaires clefs. Il y eut différence d'observation chez 6 patients (1.2%), cas pour lesquels le chercheur principal examina les dossiers médicaux à l'aveugle afin de trancher.

Les paramètres démographiques et périopératoires colligés furent similaires à ceux du projet rétrospectif, à la différence que l'EuroSCORE II, un modèle de prédiction du risque de mortalité après une chirurgie cardiaque (280), fut calculé et les procédures de Ross mises en évidence. Des variables relatives aux drains thoraciques furent également recueillies afin d'assurer la similarité des deux groupes de l'étude : le nombre de drains thoraciques, l'utilisation d'un drain souple ainsi que le détail du positionnement des drains.

L'inspection visuelle des drains thoraciques fut effectuée par un seul investigateur. Les cent premiers patients à voir leur drains thoraciques retirés en présence de celui-ci, sans considération pour leur assignation, furent sélectionnés pour cette sous-analyse. À leur retrait, les drains furent coupés de manière transversale aux endroits où des caillots semblaient

apparents. En l'absence d'amas fibrineux, la coupe fut réalisée au milieu du drain. Les drains étaient classés comme étant perméables, partiellement ou totalement obstrués. L'investigateur attitré prenait ensuite des photographies de tous les drains selon plusieurs angles en retirant le dispositif d'ATC au préalable, lorsque présent. Un second investigateur analysait ensuite les images afin de fournir une évaluation à l'aveugle. Il n'y eut aucun désaccord entre les observateurs, se traduisant par une concordance de 100%.

6.3.6 Issues cliniques

L'issue primaire de l'étude fut définie comme étant l'incidence d'un épisode de FAPO d'une durée d'au moins soixante minutes à tout moment entre la chirurgie initiale et le congé de l'hôpital. À la différence de l'étude rétrospective, la récurrence d'épisodes réfractaires au traitement standard ne fit pas partie de la définition, qui s'en tint uniquement à la composante temporelle objective. Deux issues secondaires clefs furent définies au préalable pour cette étude : 1) l'incidence de RBS 2) la perméabilité des drains thoraciques à leur retrait. Le terme RBS fut également évité et plutôt désigné sous l'appellation *retained blood complications*.

Les autres issues cliniques répertoriées furent relativement similaires à celles de l'étude rétrospective hormis quelques ajouts : le taux de réadmission, la distinction entre les infections sternales superficielles et profondes et le volume de drainage médiastinal (en ml).

6.3.7 Technique de drainage thoracique

La technique de drainage thoracique était similaire à celle employée dans le cadre du projet rétrospectif. Le seul ajout fut la spécification aux chirurgiens d'utiliser un maximum de quatre drains thoraciques, par soucis de standardisation.

6.3.8 Prise en charge de la FAPO

La prise en charge de la FAPO était identique à celle de l'étude rétrospective.

6.3.9 Gestion périopératoire de l'anticoagulation et des antiplaquettaires

L'aspirine était systématiquement poursuivie en situation de revascularisation coronarienne, mais discontinuée à la discrétion du chirurgien dans tous les autres types de chirurgie. Les inhibiteurs de P2Y12 étaient discontinués 5 (clopidogrel, ticagrelor) ou 7 (prasugrel) jours avant

la procédure chirurgicale. Les anticoagulants directs ou les antagonistes de la vitamine K étaient cessés 5 jours avant la chirurgie, sans relais à l'héparine. Chez tous les patients, la médication était initiée ou reprise selon une séquence standardisée en fonction des jours postopératoires : l'aspirine au jour 1; les inhibiteurs de P2Y12 et l'héparine au jour 2; les anticoagulants oraux au jour 3.

6.3.10 Surveillance du saignement et des composantes du RBS

Une reprise chirurgicale était effectuée lorsque le volume de drainage, noté à chaque heure, excédait systématiquement 200 ml/h malgré une prise en charge optimale de la coagulation guidée par un thromboélastogramme rotationnel (281). Chez tous les patients présentant une instabilité hémodynamique, une échographie transthoracique et/ou transoesophagienne était réalisée afin d'éliminer la possibilité d'une tamponnade ou d'un épanchement péricardique avec évidence de compromis hémodynamique. Lorsque positive, une péricardiocentèse ou une reprise chirurgicale était entreprise. De routine, des radiographies pulmonaires étaient effectuées avant l'opération et au retrait des drains thoraciques ainsi que chaque jour après la procédure chirurgicale. Les épanchements pleuraux significatifs (>500 ml à l'échographie pulmonaire) étaient drainés, les épanchements moins volumineux étaient, pour leur part, traités de manière conservatrice au moyen d'un diurétique.

6.3.11 Analyses statistiques

L'incidence de FAPO locale fut estimée à environ 25% à partir de la banque de données cliniques de l'ICM. Les résultats préliminaires de l'étude rétrospective laissèrent présager une diminution du risque relatif potentielle de 40% entre le groupe traité avec l'ATC et celui soumis au protocole de drainage standard. Une taille d'échantillon de 254 patients par groupe fut déterminée comme étant requise pour détecter cette différence avec une puissance de 80% et une erreur alpha de 5%.

Des analyses selon l'intention de traiter furent effectuées sur l'ensemble des patients randomisés dans l'étude. À cette fin, la version 25.0 du logiciel SPSS (IBM Corp., Armonk, NY) fut utilisée. Une valeur-p bilatérale <0.05 fut considérée comme statistiquement significative. Tous les intervalles de confiances furent estimés selon un niveau de confiance de 95%. Les variables catégorielles furent comparées en utilisant un test du chi-carré de Pearson

ou un test exact de Fisher et présentées selon une fréquence et un pourcentage. Les variables continues furent présentées comme moyenne et écart-type ou médiane et écart interquartile puis comparées au moyen d'un test T de Student ou un test U de Mann-Whitney.

Un modèle de régression logistique fut conduit afin d'évaluer l'effet des composantes du RBS sur la survenue de FAPO. La ré-exploration pour saignement ou tamponnade et les procédures de drainage pleural et péricardique furent intégrées au modèle en raison de leur intérêt clinique et des données pathophysiologiques sous-tendant un possible lien entre celles-ci et le développement de FAPO. Seuls les événements ayant lieu avant le déclenchement de l'arythmie furent inclus dans l'analyse (n = 23). La qualité de l'ajustement fut évaluée par le test R^2 de Nagelkerke et le test d'Hosmer-Lemeshow, la magnitude de l'effet, par le test f de Cohen et la signification statistique, via le test Omnibus.

Afin d'estimer l'incidence de FAPO attendue au sein d'une cohorte de patients présentant un RBS, une sous-analyse comparant les patients présentant une complication associée à la rétention sanguine à ceux n'en ayant pas développé fut ultimement menée.

Chapitre 7 – Présentation des articles

Les trois articles présentés dans ce chapitre répondent aux objectifs définis précédemment. Le premier article, intitulé *Pericardial Blood as a Trigger for Postoperative Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery*, fut publié en janvier 2018 dans *The Annals of Thoracic Surgery*. Le second article, *Examining the impact of active clearance of chest drainage catheters on postoperative atrial fibrillation*, fut publié dans *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (JTCVS) en août 2017. Finalement, le troisième article fut soumis à JTCVS en avril 2019. Ce dernier est intitulé *Active Clearance of Chest Tubes after Cardiac Surgery: A Prospective Randomized Controlled Study*.

Les versions intégrales des manuscrits soumis aux journaux scientifiques évalués par les pairs sont exposées dans les prochaines pages. Les épreuves PDF des articles publiés sont également disponibles en annexe (**Annexe 1**).

Pericardial Blood as a Trigger for Postoperative Atrial Fibrillation after Heart Surgery

Samuel St-Onge, MD¹, Louis Perrault, MD, Ph.D.¹ Philippe Demers, MD, M.Sc.¹, Edward M Boyle, MD², A Marc Gillinov, MD³, James Cox, MD⁴, Spencer Melby, MD⁴

¹ Department of Cardiac Surgery, Montreal Heart Institute, *Université de Montréal*, Quebec, Canada.

²St. Charles Medical Center, Bend, Oregon.

³ Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio.

⁴Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Washington University, St. Louis, Missouri.

Short Title: Pericardial blood triggers POAF

Classifications: Atrial fibrillation, Inflammatory cells, Pathophysiology, Pericardium.

Word count: 6174 words

Corresponding author: Dr Philippe Demers

ABSTRACT

Background: Prevention strategies have long been sought to reduce the incidence and burden of postoperative atrial fibrillation (POAF) after heart surgery. However, none has emerged as a dominant and widely applicable prophylactic measure. The purpose of this review is to consider the biological mechanisms by which shed mediastinal blood leads to oxidation and inflammation within the postoperative pericardial environment and how this might trigger POAF in susceptible individuals, as well as how it could represent a new target for prevention of POAF.

Methods: We conducted a structured research of literature using PubMed and MEDLINE databases up to May 2016. Biomolecular and clinical articles focused on assessing the contribution of pericardial blood, or the resulting inflammation within the pericardial space and its potential role in triggering POAF were included in this review.

Results: Evidence suggests that shed mediastinal blood through break-down products, activation of coagulation cascade and oxidative burst contributes to a highly pro-oxidant and pro-inflammatory milieu found within the pericardial space that can trigger postoperative atrial fibrillation (POAF) in susceptible individuals. The extent of this reaction could be blunted by reducing the exposition of pericardium to blood either through posterior pericardiotomy or improved chest drainage.

Conclusions: Shed mediastinal blood undergoing transformation within the pericardium appears to be an important contributing factor to POAF. Strategies to prevent shed mediastinal blood from pooling around the heart might be considered in developing future paradigms for prevention of POAF.

INTRODUCTION

Postoperative atrial fibrillation (POAF) is the most common complication after cardiac surgery, occurring in 19 to 30% of patients according to modern surgical series [1,2]. The risk for postoperative atrial fibrillation is highest in the first 48 hours after surgery, followed by a slow decline over the following 4 to 7 days [3]. POAF is associated with a higher incidence of subsequent postoperative complications including cognitive changes and stroke, renal dysfunction, and infection [4]. POAF has been linked to longer hospital stays, more readmissions and death during recovery after surgery [1,5].

Given the high incidence and important consequences of POAF in this population, prevention strategies have long been sought. Common approaches for prophylaxis for POAF have relied on targeting the sympathetic nervous system, atrial conduction and refractory periods with administered systemic drugs such as beta blockers, digoxin, and amiodarone [6,7]. Since most of these strategies work by attenuating neurohormonal activation or conduction, adverse side effects, including hypotension and bradycardia, can limit broader use [8]. Combining these agents with magnesium, does not reliably improve efficacy, and may in fact increase adverse events [9]. Furthermore, potassium and magnesium supplementation alone does not protect against POAF after cardiac surgery [10].

Beyond neurohormonal activation, increasing evidence points to an additional inflammatory component in the genesis of POAF [11-14]. This recognition was primarily driven by the measurement of increased biomarkers of inflammation in the systemic circulation in patients with POAF, as well as the ability to induce atrial fibrillation with surface inflammation in the laboratory [11,12]. Systemic efforts to blunt the responses (fish oil, polyunsaturated fatty acids, statins, N-acetylcysteine, and colchicine) as a prophylactic pharmacologic measure have been largely ineffective, however, and thus none have been uniformly adopted [13,15]. While steroids have shown some promise in reducing the incidence of POAF, the risks due to side effects are considered too high for general use as a widely applied preventative measure [16,17]. The failure of any systemic pharmacologic approach to emerge as a dominant prophylactic strategy to prevent POAF helps to explain why the incidence of POAF has remained stable in the last decades [18,19].

A growing body of literature details the unique features of the local intrapericardial postoperative inflammatory milieu after cardiac surgery as a possible contributor to POAF

[11,13]. In particular, increasing evidence suggests that shed mediastinal blood may be a significant source for this inflammation [20-22]. The purpose of this review is to detail the intrapericardial biologic mechanisms by which shed mediastinal blood may set in motion an inflammatory response that contributes to the development of POAF in susceptible individuals and examine how prophylactic strategies might evolve to better address this common problem by minimizing retained blood and subsequent pericardial inflammation.

METHODS

Search Strategy

We aimed to evaluate all studies examining the etiologic role of pericardial blood in triggering of POAF after cardiac surgery. A structured review of literature was performed using PubMed and MEDLINE databases. The search strategy involved combinations of the (MeSH) terms “atrial fibrillation”, “cardiac surgical procedure”, “postoperative complication”, “oxidative stress”, “inflammation”, “hemolysis”, “pericardium”, “mediastinum”, “pericardial effusion”, “etiology” and “prophylaxis.” The last search was conducted in May 2016. Once abstracts’ general information had been identified as useful to the reader and worthy further investigations, full articles were assessed and additional research was initiated. Thus, reference lists of skimmed articles were hand-searched for relevant studies and tangential electronic explorations of related investigations was performed.

Evaluation of the Evidence

Although a multitude of factors may contribute to POAF, the evaluation of the resources remained focused on the contribution of pericardial blood, or the resulting inflammation within the pericardial space that ensues when blood is broken down and its potential role in triggering POAF. Studies not published as full-text articles, single case reports, opinion articles as well as articles not written in English were excluded. No article was excluded based on date of publication. Hard copies of all relevant articles were obtained and read in full. Two independent reviewers had to agree to select an article for inclusion in our review.

DISCUSSION

POAF is Triggered in Susceptible Individuals

Any arrhythmia requires a susceptible electrophysiologic substrate (usually non-uniform recovery) and a depolarizing trigger to be initiated [23]. POAF occurs when individuals with susceptible atrial substrate are exposed to certain triggers at the time of surgery and these triggers push them temporarily past the atrial fibrillation threshold [24]. At the atrial tissue level, susceptibility to triggers occurs in patients who present with long standing structural changes in the electrophysiologic atrial substrate [24,25]. These physical changes in the structure of the atrium occur after long-standing myocardial stress and damage from various forms of structural heart disease, yet their pro-arrhythmic changes are insufficient to engender paroxysmal, persistent or chronic atrial fibrillation before surgery [24]. Several studies have implicated predisposing chronic factors such as advanced age, hypertension, obesity, myocardial infarction, valvular heart disease, left atrial enlargement, left ventricular dysfunction, periatrial fat volume, electrolyte imbalance, and other forms of structural heart disease [4,26,27]. These chronic cardiac conditions can lead to abnormal (heterogeneous) dispersion of refractoriness that leaves the atrium vulnerable to the development of fibrillation [23,28]. Once surgery is performed acute transient factors, layered on the pre-existent vulnerable atrial substrate, can exceed the fibrillation threshold and trigger POAF [24]. This transient alteration in the chronically damaged atrial tissue goes away in a vast majority of patients during the subsequent weeks or months of recovery from heart surgery, which explains why most patients eventually return to sinus rhythm [2].

Multiple potential triggers for POAF have been considered including ischemia reperfusion injury, sympathetic activation and the systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass [13]. Additionally, direct trauma to the atrium during cannulation may be a trigger of POAF, as evidenced by the histological findings in dog models demonstrating a role in neutrophils infiltration and inflammation within the atrial wall around atriotomy correlated with inhomogeneities and alteration in action potential duration in the atrial substrate which are essential to trigger reentrant circuits rotating around the atriotomy responsible for POAF [29,30].

Generally, the more complex and invasive the operation, the higher the incidence of POAF. As an example, coronary artery bypass graft (CABG) combined with valve or complex

aortic procedures is associated with a significantly higher rate of POAF than is CABG alone [1]. Conversely, in less complex surgeries, less POAF is encountered. Advances in technique that enable heart surgery to be performed through minimally invasive incisions, off pump, without cooling, and even without opening the chest all provide a window into the mechanisms of POAF. For example, performing the procedure through a sternotomy but not placing the patient on cardiopulmonary bypass modestly reduces the incidence of POAF [31]. Reducing the size of the surgical incisions diminishes the incidence of POAF in valve surgery patients, but again only to a modest extent [32].

Recent investigations demonstrated a marked difference in the incidence of POAF between procedures involving the opening of the pericardium and the exposition of the postoperative intrapericardial environment to blood, and those when the pericardium is not entered to perform a valve replacement. In one report, POAF occurred in 60% of patients who underwent surgical aortic valve replacement (SAVR), in 53% after minimally invasive transapical transcatheter aortic valve replacement (TAVR), in 33% after open transaortic-TAVR, and in only 14% after transfemoral-TAVR. These data demonstrate that procedures without pericardiotomy and intrapericardial blood exposure had an 82% risk reduction of POAF compared to those with pericardiotomy [33,34]. Additionally, multiple studies have shown that the more the patient bleeds postoperatively, the higher the risk of POAF [19,35,36]. While these clinical impressions do not point to a single root cause, they raise the possibility that an increased exposure to pericardial blood postoperatively, superimposed to the intrinsic myocardial inflammation induced by surgical incision, may cause a higher incidence of POAF.

Shed Mediastinal Blood is a Potent Trigger for POAF by Inducing both Inflammatory and Oxidative Damage to the Surface of the Heart

A considerable body of literature now exists linking oxidative stress with the development of atrial fibrillation (AF) [37]. Oxidative stress occurs when excess production of reactive oxygen species (ROS) overwhelms endogenous antioxidant defenses, resulting in tissue injury through lipid peroxidation at the cell surface level [38]. Oxidative stress in large part comes when recruited leukocytes are activated to release O_2^- (superoxide) by the reduction of oxygen at the expense of NADPH, producing H_2O_2 (hydrogen peroxide) [39]. NADPH oxidase (NOX) is the major enzymatic source for ROS in neutrophils and monocytes [37]. Reactive oxidant species

cause lipid peroxidation, a process that breaks down tissue cell membranes, leading to decreases mitochondrial function, cellular calcium overload and apoptosis or cell death [40].

Recent evidence supports that a highly inflammatory and prooxidant milieu develops within the pericardium after heart surgery, and that this may serve as an important trigger of POAF [40]. Consistent with these theories, inflammatory cells infiltration is prominent in the atrial myocardium of patients with AF [14]. AF can be induced by surface inflammation in animal studies, with the degree of atrial oxidative inflammation associated with a proportional increase in atrial damage, cardiac myocyte dysfunction, electrical and structural remodeling, inhomogeneity of atrial conduction and AF duration [38,41,42]. Shed mediastinal blood within the pericardium is a major source of this intrapericardial oxidative stress and inflammation that triggers POAF via several pathophysiologic steps.

Blood and Blood Breakdown Products in the Pericardial Space May Trigger POAF

Surgery that involves pericardiotomy allows bleeding into the pericardial space, thus all patients require chest tubes to evacuate shed mediastinal blood in the early hours of recovery. However, if blood loss or clotting is excessive chest tubes often fail because of blockade. In fact, nearly 1 in 3 patients develop chest tube occlusion, which, because of ensuing stasis and sustained blood loss due to high fibrinolytic activity, can lead to retained blood around the heart and has been associated with higher rates of POAF [43-45] (**Figure 1**). When not adequately evacuated, the volume of retained blood can be large, in which case mechanical compression of the heart becomes clinically obvious; alternatively, smaller collections of unevacuated blood may go unnoticed or untreated by the care providers managing the patient postoperatively but still have an important biologic impact within the pericardium resulting in oxidative stress [44]. Nearly 1 in 5 patients have enough retained blood to require a drainage intervention, and this results in worse outcomes, including a significantly higher incidence of POAF [46].

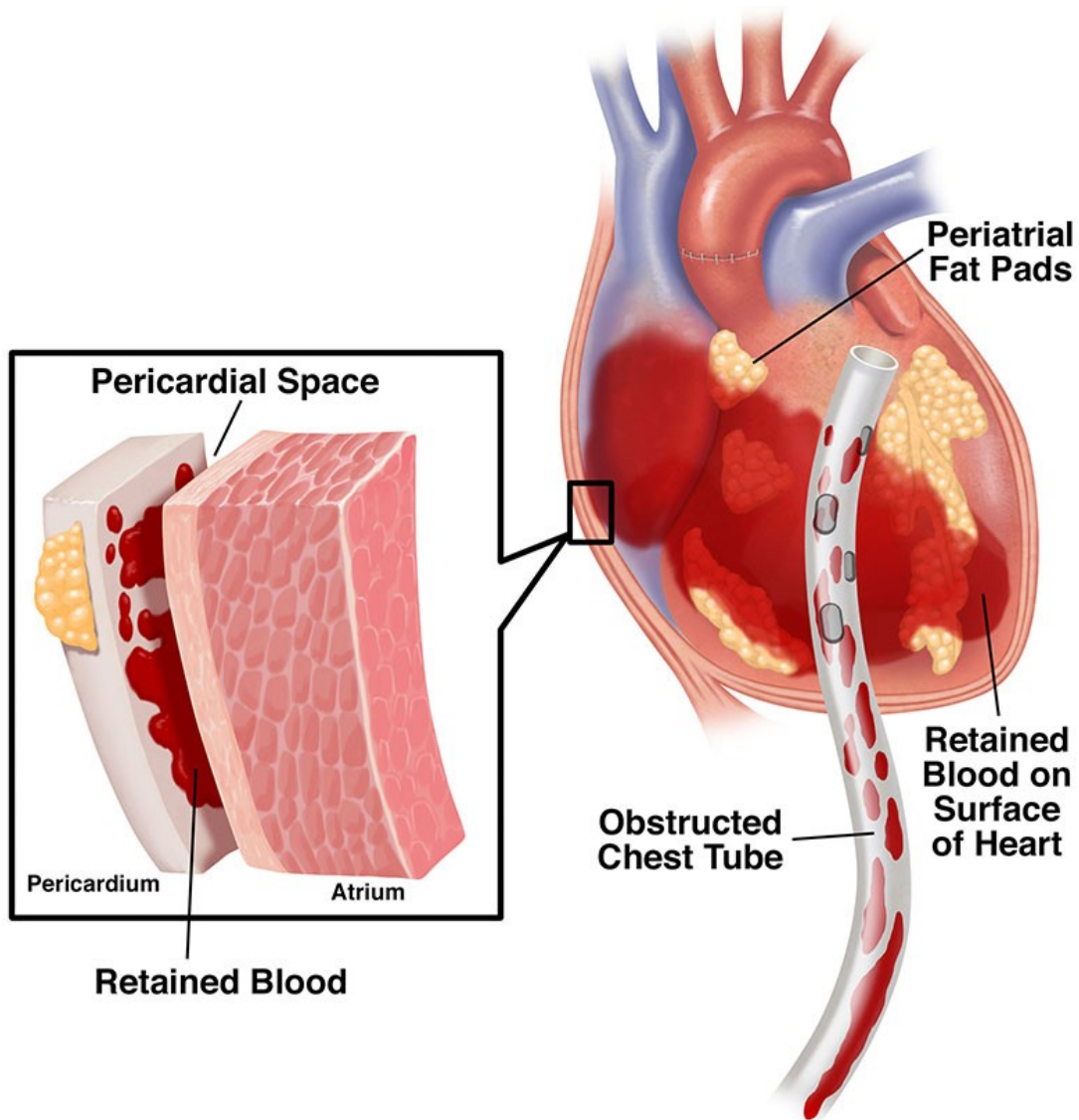


Figure 1. Chest tube clogging results in retained blood within the pericardium.

It has been extensively characterized that shed mediastinal blood undergoes substantial procoagulant and proinflammatory modifications starting at the time of surgery because of various factors including cardiopulmonary bypass and operative trauma [20,21]. These modifications continue and multiply in the hours and days after surgery [22] (**Figure 2**). Activation of the clotting cascade in the intrapericardial blood produces both thrombin and fibrin, two powerful activators of the inflammatory response [47,48]. The local generation of thrombin recruits and activates platelets and increases fibrin generation. Thrombin-activated platelets quickly express P-selectin, an adhesion molecule that initiates translocation of

neutrophils from the vasculature lining the pericardium and surface of the heart to the pericardial space [49,50]. Both platelets and neutrophils generate inflammatory cytokines, including IL-1, and IL-8, which heighten the recruitment of leucocytes and IL-6, a potent stimulator that primes neutrophils for oxidative burst and release of reactive oxygen species into the local environment. The highly concentrated fibrin binds to the activated neutrophils, localizing them to the area of clot to maximize damage, which further potentiates the release of cytokines, and expands recruitment, activation and priming of additional neutrophils in the local environment [22].

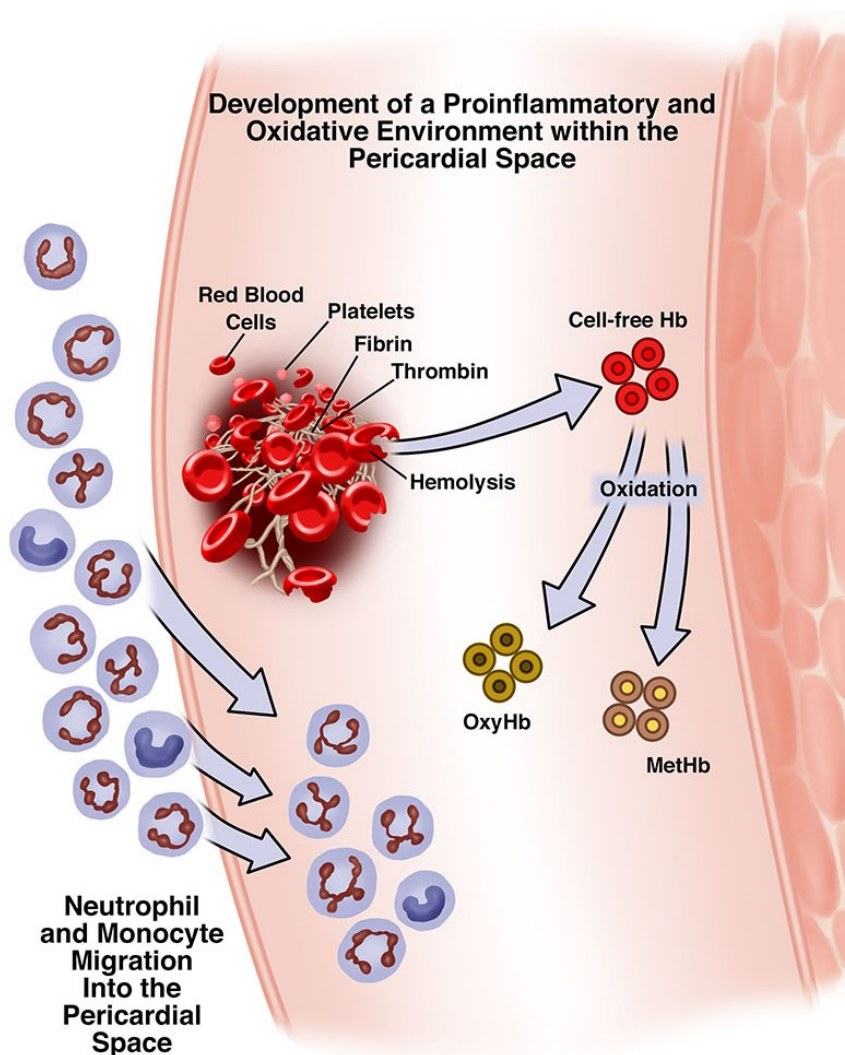


Figure 2. Retained blood ultimately clots and the red cells undergo hemolysis, initiating an inflammatory process that recruits neutrophils to the pericardial space. (Hb, hemoglobin; MetHb, methemoglobin; OxyHb, oxyhemoglobin.)

An additional driver of postoperative inflammation in the pericardial space from shed mediastinal blood is hemolysis which occurs postoperatively as part of the resolution process of a hematoma. When hemolysis occurs, cell free hemoglobin is released from the red blood cells and is quickly oxidized to methemoglobin (MetHb), the protein that gives clot its bluish, chocolate brown appearance [51] (**Figure 2**). MetHb is a potent activator of endothelial cells through NF-kappa B-mediated up-regulation of cell adhesion molecule, such as E-selectin, and expression of chemokines and cytokines, such as IL-6 and IL-8, all of which aid in the recruitment of neutrophils into the pericardial space from the surrounding vasculature [52]. Like the generation of thrombin, this has the effect of promoting migration of neutrophils from the vasculature into the postoperative pericardial space, where they undergo activation subsequent oxidative burst of reactive oxygen species. The net effect of these mechanisms is the induction and propagation of a local leucocyte mediated inflammatory response that sets up an intensely prooxidative environment within the pericardium during the early postoperative period [53].

As part of the oxidative burst by white cells, hydrogen peroxide is released through NOX2 activity [22] (**Figure 3**). Hydrogen peroxide, in the presence of MetHb and myoglobin from hemolyzed red cells, promotes lipid peroxidation of cellular fat and myocardial tissue either directly or from the generation of ferrylhemoglobin. The formation of lipid radicals ultimately results in bioactive and/or electrophilic lipids capable of modifying nucleophilic protein residues such as cysteine, tyrosine, arginine, and histidine, and subsequent cell damage [22]. This was shown in the pericardial fluid by Kramer and colleagues who demonstrated high levels of lipid breakdown products, myoglobin, CK-MB and Troponin-1 rising many folds in the pericardial space over the subsequent 48 hours after heart surgery when POAF is most likely to develop [22].

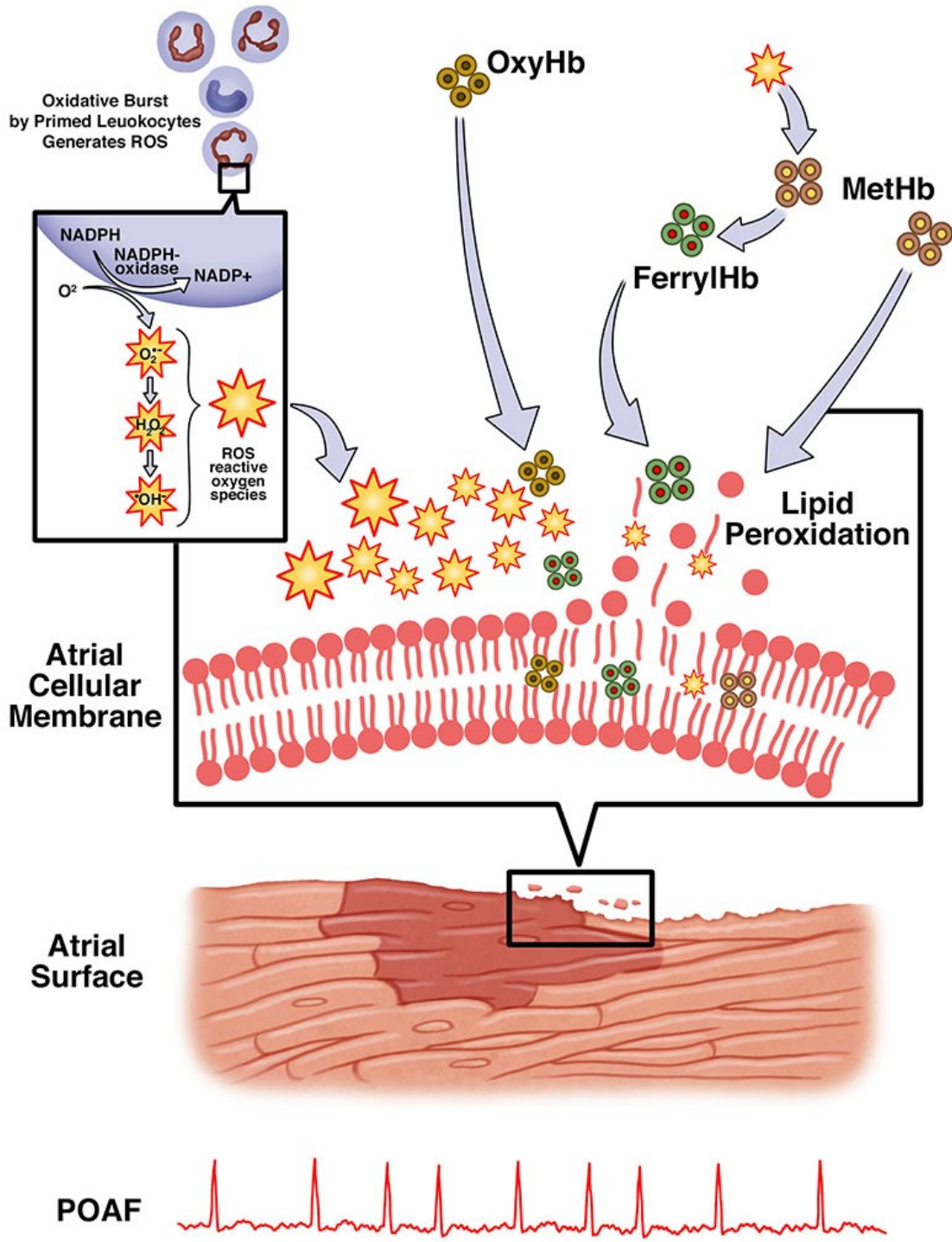


Figure 3. Oxidative damage by reactive oxygen species leads to lipid peroxidation that damages the atrial surface and periatrial epicardial fat pads, triggering POAF in susceptible individuals. (FerrylHb, ferrylhemoglobin; Hb, hemoglobin; MetHb, methemoglobin; NADPH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; OxyHb, oxyhemoglobin.)

While it is well established that oxidative stress can trigger POAF, it is unclear if oxidative stress and inflammation act through damage of the surface of the atrium, or possibly even the surrounding fatty tissue which may help modulate the atrial rhythm through autonomic regulation [54]. Traditionally the pulmonary vein orifices have been regarded as the source of reentrant rhythms that drive chronic atrial fibrillation; however, prospective data suggest that pulmonary veins may be unrelated to the etiology of POAF after heart surgery. In a clinical trial by Kiaii and colleagues, patients undergoing CABG were randomized to undergo adjuvant bilateral radiofrequency pulmonary vein ablation in addition to CABG. They found no difference in POAF with prophylactic pulmonary vein isolation, suggesting this might not be the anatomic source of POAF [55]. In contrast periatrial fat may be a significant target of inflammation induced from shed mediastinal blood that could trigger POAF. The periatrial fat and its inflammatory activity has recently been closely tied to new onset atrial fibrillation [56,57]. Pericardial fat is autonomically innervated and highly metabolically active, allowing it to act as an important source of several adipokines and cytokines that can impact the development of POAF [58,59]. One hypothesis is that the paracrine secretion of cytokines and adipokines associated with atrial fat pad inflammation might interact with the closely located atrial ganglionated plexuses. The stimulation of these plexuses could create electrophysiologic modifications promoting POAF, such as shortened action potential and increased calcium transient in the atrial substrate [59,60]. Removing or preserving these fat pads does not reduce POAF [61]. However, ameliorating the inflammatory or vagal output of these fat pads does in fact reduce POAF [62,63]. Inflammation and oxidative stress as a result of shed mediastinal blood within the pericardium may directly inflame the pericardial fat pads around the atria, triggering POAF in some individuals. Additional studies are needed to quantify the impact of retention of shed mediastinal blood, for example when shed blood is incompletely evacuated from the pericardium due to chest tube clogging or other contributors to inadequate drainage. Correlation of the amount of retained blood and the degree of ensuing intrapericardial inflammation is needed.

Minimizing Retained Pericardial Blood Reduces POAF

Evidence exists that supports the idea that reducing the exposure of the pericardium to shed mediastinal blood consistently reduces POAF [64,65]. Various posterior pericardiectomy

approaches have been studied, all of which rely on shunting blood from the pericardium to pleural spaces through large surgically-created incisions [66]. A meta-analysis of 19 randomized studies involving 3,425 patients showed reduced the odds of POAF by 58% [67]. There are downsides and risks to routine prophylactic pericardiectomy including the risk of heart and bypass graft herniation, adhesion formation and the contribution to the development of pleural effusions that limit recovery since the blood is simply moved from the pericardial to the pleural space where it can contribute to pleural effusions [7,65]. This has not become routine practice for most surgeons, but these studies provide a strong rationale for further efforts to identify practical ways to reduce retained pericardial blood during early recovery after cardiac surgery.

Attempts have long been made at maintaining chest tube patency at the bedside as an effort to prevent retained shed mediastinal blood include stripping, squeezing, milking and open suction of chest tubes [68-70]. Evidences for these approaches have been reviewed and found these techniques to be ineffective, even potentially harmful, and thus are not generally recommended [69]. Recent efforts have focused on more effective external blood evacuation methods, rather than internal shunting to the pleural space using posterior pericardiectomy.

Active clearance of chest drains utilizing the PleuraFlow (ClearFlow Inc, Anaheim, CA) device to mechanically break up clot and keep chest tubes lumen clear during the first 24 hours after surgery may offer a simple, easy to adopt approach to not only reduce the incidence of POAF, but also reduce the need for reinterventions for pericardial and pleural effusions [71-75]. In preclinical studies, this approach was effective in reducing retained blood [73]. In one clinical trial, propensity matched patients treated with active clearance of chest drains had a statistically significant 33% reduction in POAF by adopting a protocol to keep the mediastinal chest tubes free of clot in the first 24 hours after surgery [74]. In another clinical study, the odds of developing POAF was reduced by 50% with active clearance of chest tubes [75]. While this approach shows promise as a simple and safe approach to further reduce complications associated with POAF by maintaining chest tube patency and maximally evacuating shed blood in the early hours after surgery, further prospective studies are needed to validate these findings.

Blake drains (Ethicon Inc. Somerville, NJ) are small soft silastic channeled drainage tubes, believed to promote fluid drainage and cause less pain because of their flexibility and smaller size, and are not uncommonly used after cardiac surgery. One study assessing the

impact of these chest tubes demonstrated a significantly smaller volume of pericardial effusion, evaluated by transthoracic echography, as well as a 52% reduction in the rate of POAF associated with the use of Blake drains [76]. However, in more recent studies, including a randomized control trial, prolonged mediastinal drainage using silastic tubes showed no advantage over standard chest drainage catheters in regard of significant effusion or tamponade, or in the incidence of POAF [77,78]. Thus, evidence remains unclear regarding this chest tube design.

Additional studies should be considered as to how chest tubes strategies can be evolved to better evacuate shed mediastinal blood, such as adding a posterior pericardial chest tube, more mediastinal chest tubes and using different materials or designs. Efforts should also be oriented on reducing postoperative bleeding in the first place, as changes in surgical procedures or bleeding management could impact on the quantity of retained blood and intrapericardial clotting, for example point-of-care coagulation testing [79].

CONCLUSION

POAF is one of the most common complications of heart surgery, associated with significantly worse outcomes. The development of effective prophylactic strategies to prevent POAF have been elusive, perhaps because the etiologic mechanisms have been poorly understood. Since it is impossible to eliminate the atrial substrate that renders patients susceptible to POAF, investigators should focus on identifying targetable common root cause triggers such as pericardial inflammation and/or oxidative stress derived from retained blood that might allow broad preventative strategies to be developed and tested. Studies where retained blood is minimized have shown promising reductions in POAF. This supports the notion that approaches that limit postoperative exposure to shed pericardial blood might more effectively prevent POAF after cardiac surgery than do systemic drugs. Adjustment of actual surgical techniques or modification of temporary drainage devices already in use to prevent retained blood have considerable advantages in terms of safety and cost when compared to pharmacologic approaches. We advocate further studies to elucidate the mechanisms of how shed mediastinal blood might trigger POAF and fill the gap of evidence by correlating the degree of inflammation of shed mediastinal blood from postoperative chest tubes with the quantity of retained

pericardial blood, as well as studies to evaluate preventive strategies that aim to reduce retained blood as a more applicable prophylactic strategy for prevention of POAF.

Disclosure statement

No external funding was supplied for the completion of this review article. Dr Boyle is a founding shareholder and board member of ClearFlow, Inc. Drs Gillinov and Perrault are consultant on the scientific advisory board of ClearFlow, Inc. Clearflow, Inc, did not fund this work, nor did it have any approval rights to the conclusions. Other authors have nothing to disclose with regard to commercial support.

REFERENCES

1. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK, et al. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(2):527-33.
2. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, et al. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2016;374(20):1911-21.
3. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004;291:1720-9.
4. Steinberg BA, Zhao Y, He X, et al. Management of postoperative atrial fibrillation and subsequent outcomes in contemporary patients undergoing cardiac surgery: insights from the Society of Thoracic Surgeons CAPS-Care Atrial Fibrillation Registry. *Clin Cardiol.* 2014;37:7-13.
5. Rostagno C, La Meir M, Gelsomino S, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: incidence, risk factors, and economic burden. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24:952-8.
6. Davis EM, Packard KA, Hilleman DE. Pharmacologic prophylaxis of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: beyond beta-blockers. *Pharmacotherapy.* 2010;30(7):749, 274-318.
7. Tokmaji G, McClure RS, Kaneko T, Aranki SF. Management strategies in cardiac surgery for postoperative atrial fibrillation: contemporary prophylaxis and futuristic anticoagulant possibilities. *Cardiol Res Pract.* 2013;2013:637482.
8. Baker WL, White CM. Post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation: a review of preventive strategies. *Ann Pharmacother.* 2007;41:587-98.
9. Wu X, Wang C, Zhu J, Zhang C, Zhang Y, Gao Y. Meta-analysis of randomized controlled trials on magnesium in addition to beta-blocker for prevention of postoperative atrial arrhythmias after coronary artery bypass grafting. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:5.

10. Lancaster TS, Schill MR, Greenberg JW, et al. Potassium and Magnesium Supplementation do not protect against Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: a Time-Matched Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2016; 102 (4): 1181-8.
11. Ramlawi B, Otu H, Mieno S, et al. Oxidative stress and atrial fibrillation after cardiac surgery: a case-control study. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:1166-72; discussion 1172-63.
12. Goldstein RN, Ryu K, Khrestian C, van Wagener DR, Waldo AL. Prednisone prevents inducible atrial flutter in the canine sterile pericarditis model. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:74-81.
13. Zakkar M, Ascione R, James AF, Angelini GD, Suleiman MS. Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Pharmacol Ther.* 2015;154:13-20.
14. Chen MC, Chang JP, Liu WH, et al. Increased inflammatory cell infiltration in the atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2008;102:861-5.
15. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2016;374:1744-53.
16. Dieleman JM, van Paassen J, van Dijk, D, et al. Prophylactic corticosteroids for cardiopulmonary bypass in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;11:CD005566.
17. Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation.* 2009;119:1853-66.
18. Shen J, Lall S, Zheng V, Buckley P, Damiano RJ Jr, Schuessler RB. The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: a single-institution experience over two decades. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:559-70.
19. Attaran S, Shaw M, Bond L, Pullan MD, Fabri BM. Atrial fibrillation postcardiac surgery: a common but a morbid complication. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12:772-7.
20. Philippou H, Adami A, Davidson SJ, Pepper JR, Burman JF, Lane DA. Tissue factor is rapidly elevated in plasma collected from the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemost.* 2000;84(1):124-8.
21. Svenmarker S, Engstrom KG. The inflammatory response to recycled pericardial suction blood and the influence of cell-saving. *Scand Cardiovasc J.* 2003;37(3):158-64.

22. Kramer PA, Chacko BK, Ravi S, et al. Hemoglobin-associated oxidative stress in the pericardial compartment of postoperative cardiac surgery patients. *Lab Invest* 2015;95:132-41.
23. Cox JL. A perspective of postoperative atrial fibrillation in cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:405-9.
24. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allessie M, Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*. 2012;14:159-74.
25. Hogue CW Jr, Creswell LL, Gutterman DD, Fleisher LA. Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest*. 2005;128:9-16.
26. Auer J, Weber T, Berent R, Ng CK, Lamm G, Eber B. Risk factors of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Card Surg*. 2005;20:425-31.
27. Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH. Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation*. 2005;112:3247-55.
28. Sato S, Yamauchi S, Schuessler RB, Boineau JP, Matsunaga Y, Cox JL. The effect of augmented atrial hypothermia on atrial refractory period, conduction, and atrial flutter/fibrillation in the canine heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;104:297-306.
29. Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, Yamada K, Fu AS, Boineau JP, et al. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;111(22):2881-8.
30. Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, Hames K, Damiano RJ, Jr. Postoperative atrial fibrillation: The role of the inflammatory response. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153(6):1357-65.
31. Enc Y, Ketenci B, Ozsoy D, et al. Atrial fibrillation after surgical revascularization: is there any difference between on-pump and off-pump? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26:1129-33.

32. Mihos CG, Santana O, Lamas GA, Lamelas J. Incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing minimally invasive versus median sternotomy valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146:1436-41.
33. Tanawuttiwat T, O'Neill BP, Cohen MG, et al. New-onset atrial fibrillation after aortic valve replacement: comparison of transfemoral, transapical, transaortic, and surgical approaches. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1510-9.
34. Cuculich PS, Cooper DH. Pericardial invasion: lessons learned from surgical and transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1520-1.
35. Koch CG, Li L, Van Wagoner DR, Duncan AI, Gillinov AM, Blackstone EH. Red cell transfusion is associated with an increased risk for postoperative atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:1747-56.
36. Koch CG, Li L, Duncan AI, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med.* 2006;34:1608-16.
37. Youn JY, Zhang J, Zhang Y, et al. Oxidative stress in atrial fibrillation: an emerging role of NADPH oxidase. *J Mol Cell Cardiol.* 2013;62:72-9.
38. Wu JH, Marchioli R, Silletta M, et al. Oxidative Stress Biomarkers and Incidence of Postoperative Atrial Fibrillation in the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation (OPERA) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(5):e001886.
39. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med.* 2000;109:33-44.
40. Elahi MM, Flatman S, Matata BM. Tracing the origins of postoperative atrial fibrillation: the concept of oxidative stress-mediated myocardial injury phenomenon. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15:735-41.
41. Carnes CA, Chung MK, Nakayama T, et al. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Circ Res.* 2001;89:E32-8.
42. Lenaerts I, Driesen RB, Hermida N, et al. Role of nitric oxide and oxidative stress in a sheep model of persistent atrial fibrillation. *Europace.* 2013;15:754-60.
43. Manshanden JSJ, Gielen CLI, de Borgie C, Klautz RJM, de Mol B, Koolbergen DR. Continuous Postoperative Pericardial Flushing: A Pilot Study on Safety, Feasibility, and Effect on Blood Loss. *EBioMedicine.* 2015;2(9):1217-23.

44. Boyle EM Jr, Gillinov AM, Cohn WE, Ley SJ, Fischlein T, Perrault LP. Retained Blood Syndrome After Cardiac Surgery: A New Look at an Old Problem. *Innovations (Phila)*. 2015;10:296-303.
45. Karimov JH, Gillinov AM, Schenck L, et al. Incidence of chest tube clogging after cardiac surgery: A single-center prospective observational study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44:1029-36.
46. Balzer F, von Heymann C, Boyle EM, Wernecke KD, Grubitzsch K, Sander M. Impact of Retained Blood Requiring Reintervention on Outcomes after Cardiac Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152:595-601.
47. Chen D, Dorling A. Critical roles for thrombin in acute and chronic inflammation. *J Thromb Haemost*. 2009;7 Suppl 1:122-6.
48. Jennewein C, Tran N, Paulus P, Ellinghaus P, Eble JA, Zacharowski K. Novel aspects of fibrin(ogen) fragments during inflammation. *Mol Med*. 2011;17:568-73.
49. Szaba FM, Smiley ST. Roles for thrombin and fibrin(ogen) in cytokine/chemokine production and macrophage adhesion in vivo. *Blood*. 2002;99:1053-9.
50. Boyle EM Jr, Verrier ED, Spiess BD. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the procoagulant response. *Ann Thorac Surg*. 1996;62:1549-57.
51. Schaer DJ, Buehler PW. Cell-free hemoglobin and its scavenger proteins: new disease models leading the way to targeted therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013.3(6):a013433.
52. Liu X, Spolarics Z. Methemoglobin is a potent activator of endothelial cells by stimulating IL-6 and IL-8 production and E-selectin membrane expression. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003;285:1036-46.
53. Kharazmi A, Nielsen H, Rechnitzer C, Bendtzen K. Interleukin 6 primes human neutrophil and monocyte oxidative burst response. *Immunol Lett*. 1989;21:177-84.
54. Kim YM, Kattach H, Ratnatunga C, Pillai R, Channon KM, Casadei B. Association of atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:68-74.
55. Kiaii B, Fox S, Chase L, et al. Postoperative atrial fibrillation is not pulmonary vein dependent: results from a randomized trial. *Heart Rhythm*. 2015;12:699-705.

56. Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A, et al. Peri-atrial epicardial adipose tissue is associated with new-onset nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J*. 2012;76:2748-54.
57. Mazurek T, Kiliszek M, Kobylecka M, et al. Relation of proinflammatory activity of epicardial adipose tissue to the occurrence of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;113:1505-8.
58. Opolski MP, Staruch AD, Kusmierczyk M, et al. Computed tomography angiography for prediction of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: proof of concept. *J Cardiol*. 2015;65:285-92.
59. Chhabra L, Kluger J, Flynn AW, Spodick DH. Pericardial fat and postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:584.
60. Nakagawa H, Scherlag BJ, Patterson E, Ikeda A, Lockwood D, Jackman WM. Pathophysiologic basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009; 6:S26-34.
61. Liu S, Jing Y, Zhang, J, Bian C, Zhang YU, Zhang, X. Does Anterior Fat Pad Removal Reduce the Incidence of Atrial Fibrillation after CABG? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38:1363-8.
62. Pokushalov E, Kozlov B, Romanov A, et al. Botulinum toxin injection in epicardial fat pads can prevent recurrences of atrial fibrillation after cardiac surgery: results of a randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:628-9.
63. Wang W, Mei YQ, Yuan XH, Feng XD. Clinical efficacy of epicardial application of drug-releasing hydrogels to prevent postoperative atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151:80-
64. Kaygin MA, Dag O, Gunes M, et al. Posterior pericardiotomy reduces the incidence of atrial fibrillation, pericardial effusion, and length of stay in hospital after coronary artery bypasses surgery. *Tohoku J Exp Med*. 2011;225:103-8.
65. Biancari F, Mahar MA. Meta-analysis of randomized trials on the efficacy of posterior pericardiotomy in preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139:1158-61.
66. Kaleda VI, McCormack DJ, Shipolini AR. Does posterior pericardiotomy reduce the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14:384-9.

67. Gozdek M, Pawliszak W, Hagner W, Zalewski P, Kowalewski J, Paparella D, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials assessing safety and efficacy of posterior pericardial drainage in patients undergoing heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 153(4):865-875.
68. Boyacioglu K, Kalender M, Ozkaynak B, Mert B, Kayalar N, Erentug V. A new use of fogarty catheter: chest tube clearance. *Heart Lung Circ.* 2014;23:e229-30.
69. Day TG, Perring RR, Gofton K. Is manipulation of mediastinal chest drains useful or harmful after cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7:888-90.
70. Halm MA. To strip or not to strip? Physiological effects of chest tube manipulation. *Am J Crit Care.* 2007;16:609-12.
71. Shalli S, Boyle EM, Saeed D, Fukamachi K, Cohn WE, Gillinov AM. The active tube clearance system: a novel bedside chest-tube clearance device. *Innovations (Phila).* 2010; 5:42-7.
72. Arakawa Y, Shiose A, Takaseya T, et al. Superior chest drainage with an active tube clearance system: evaluation of a downsized chest tube. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:580-3.
73. Perrault LP, Pellerin M, Carrier M, Cartier R, Bouchard D, Demers P, Boyle EM. The PleuraFlow Active Chest Tube Clearance System: Initial Clinical Experience in Adult Cardiac Surgery. *Innovations (Phila).* 2012;7:354-8.
74. Sirch J, Ledwon M, Püski T, Boyle EM, Pfeiffer S, Fischlein T. Active Clearance of Chest Drainage Catheters Reduces Retained Blood. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151:832-8.
75. St-Onge S, Ben Ali W, Bouhout I, Bouchard D, Lamarche Y, Perrault LP, Demers P. Examining the Impact of Active Clearance of Chest Drainage Catheters on Postoperative Atrial Fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(2):501-8.
76. Ege T, Tatli E, Canbaz S, Cikirikcioglu M, Sunar H, Ozalp B, et al. The importance of intrapericardial drain selection in cardiac surgery. *Chest.* 2004;126(5):1559-62.
77. Sakopoulos AG, Hurwitz AS, Suda RW, Goodwin JN. Efficacy of Blake drains for mediastinal and pleural drainage following cardiac operations. *J Card Surg.* 2005;20(6):574-7.

78. Moss E, Miller CS, Jensen H, Basmadjian A, Bouchard D, Carrier M, et al. A randomized trial of early versus delayed mediastinal drain removal after cardiac surgery using silastic and conventional tubes. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(1):110-5.
79. Karkouti K, Callum J, Wijeyesundera DN, Rao V, Crowther M, Grocott HP, et al. Point-of-Care Hemostatic Testing in Cardiac Surgery: A Stepped-Wedge Clustered Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2016;134(16):1152-62.

Examining the impact of active clearance of chest drainage catheters on postoperative atrial fibrillation

Samuel St-Onge, MD, Walid Ben Ali, MD, PhD, Ismail Bouhout, MD, MSc, Denis Bouchard, MD, PhD, Yoan Lamarche, MD, MSc, Louis P. Perrault, MD, PhD, Philippe Demers, MD, MSc.

Department of Cardiac Surgery, Montreal Heart Institute, *Université de Montréal* School of Medicine, Quebec, Canada.

Short title: The impact of ATC drainage on POAF.

Funding: None

Word count: 3055 (main text)

Corresponding author: Dr Philippe Demers

ABBREVIATIONS

AF	Atrial fibrillation
ATC	Active tube clearance
CABG	Coronary bypass graft
CI	Confidence interval
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
ICU	Intensive care unit
IQR	Interquartile ranges
LVEF	Left ventricular ejection fraction
OPCAB	Off-pump coronary artery bypass
OR	Odds ratio
POAF	Postoperative atrial fibrillation
RBS	Retained blood syndrome
ROS	Reactive oxygen species
VAD	Ventricular Assist Device

ABSTRACT

Objective: Postoperative atrial fibrillation (POAF) is one of the most frequent complications encountered after heart surgery and significantly increases complications and mortality. An obstructed chest tube, leaving unevacuated blood around the heart and lungs, can lead to atrial inflammation, which can trigger POAF. The aim of this study was to assess the effectiveness of chest drainage incorporating active tube clearance (ATC) system in reducing the rate of POAF.

Methods: This retrospective analysis based on 300 consecutive patients undergoing heart surgery compared 142 patients allocated to an ATC drainage protocol to 158 controls managed with standard chest drainage. Using a 1:1 propensity score match, 214 patients were included in paired analysis (107 in each group). The primary endpoint was POAF.

Results: Unmatched patients managed with ATC chest drainage protocol had a reduction of 34% in their POAF rate compared to those managed with standard drains (23% vs 35%, $P=0.01$). In the matched cohort, ATC was associated with a reduction of 31% in the rate of POAF (24% vs 35%, $P=0.09$) and a trend toward shorter postoperative length of stay (5.0 [4.0; 7.0] vs 6.0 [5.0; 8.0], $P=0.08$). In multivariate analysis, chest drainage with ATC showed a protective effect on POAF with odds ratio of 0.5 (95% confidence interval, 0.1-0.9; $P=0.02$).

Conclusions: The use of an ATC chest drainage protocol may be associated with reduced POAF. Our results suggest that efforts to maintain chest tubes patency might be useful to reduce the incidence of POAF.

CENTRAL MESSAGE

Active chest tube clearance may be associated with reduction of postoperative atrial fibrillation after heart surgery.

PERSPECTIVE STATEMENT

Chest tube clogging is a common and potentially harmful issue after cardiac surgery. We evaluated a drainage protocol using preventative active clearance aimed at alleviating catheters obstruction and demonstrated potential association with reduced postoperative atrial fibrillation. Our findings highlight the relevance of maintaining chest tube patency in order to improve outcomes after heart surgery.

INTRODUCTION

Postoperative atrial fibrillation (POAF) is the most common complication after cardiac surgery with an incidence ranging from 10-65% depending on the procedure, patient characteristics, definition and monitoring.¹ It is associated with hemodynamic compromise, stroke, increased mortality, prolonged hospital stay, and higher health care expenditure.^{2,3} Given the high incidence and important consequences of POAF in this population, prevention strategies have long been sought. Multiple studies tried to demonstrate a reduction in POAF by using pharmacological prophylaxis directed toward modifying neurohormonal regulation of the heart or tapering systemic inflammation and oxidative stress.⁴⁻⁹ However, most of these measures have failed to provide sufficient effectiveness or are limited in daily clinical practice by their adverse effects, hence the need for a practical, efficient and widely applicable prevention strategy for POAF.

There is growing evidence that the generation of a pro-inflammatory and pro-oxidant pericardial milieu driven by blood pooling around the heart is favorable to the generation of arrhythmias in susceptible individuals.¹⁰⁻¹³ In meta-analyses, posterior pericardiectomy proved to be an effective method to prevent POAF by simply shunting blood from the pericardium to the pleura.^{3,14,15} The addition of chest tubes for posterior pericardial drainage was found to provide similar benefits, thus an alternative to this surgical method could be provided by enhancing chest tube patency as an association has also been drawn between clogged drainage catheters and higher POAF incidence.^{15,16} Furthermore a recent propensity-matched investigation demonstrated that the implementation of a universal chest drainage protocol using active tube clearance (ATC), a technology intended to mechanically break up clots in the chest tube lumen and prevent clogging at the bedside in the intensive care unit (ICU), led to a 33 % reduction in the rate of POAF.¹⁷ In order to provide further proof confirming that POAF could be prevented by improving actual chest tubes management and emphasize on local pericardial inflammation as a new target for prevention, the present study aims to evaluate the specific effect of a drainage protocol using ATC on POAF incidence in patients undergoing cardiac surgery.

MATERIAL AND METHODS

Study Population

The study was undertaken at Montreal Heart Institute. From June 16th to August 11th 2014, one hundred and sixty consecutive patients were allocated to an ATC chest drainage protocol as part of a special project to evaluate the clinical impact of this technology. After reverting to standard drainage techniques, an unselected cohort of two hundred patients meant for comparison was identified from August 12th to September 25th 2014. In total, sixty patients were excluded, 18 (11%) in the ATC cohort and 42 (21%) in the standard drainage cohort, according to exclusion criteria presented in **Figure 1**. Data from 300 patients admitted for cardiac surgery in 2014 were analyzed. A total of 142 patients allocated to an ATC drainage protocol were compared to 158 patients managed with standard chest drainage. Moreover, to mitigate the effects of measurable cofounders, patients were matched into 107 pairs according to a propensity score matching based on baseline and operative characteristics.

Study Design

This was a retrospective study of patient data collected in medical records. The primary endpoint was defined as the incidence of an episode of POAF lasting at least 60 minutes or recurrent episodes refractory to standard treatment, on telemetry or EKG, at any time between post index surgeries through hospital discharge.¹⁸ Secondary endpoints included mortality, cardiac arrest, permanent stroke, total chest tube output (in milliliters), transfusion requirement, postoperative hospital length of stay and invasive procedure for intrathoracic fluid removal, a composite outcome including re-exploration for bleeding or tamponade, interventions for hemothorax, and drainage procedure for pericardial or pleural effusion, during a time frame ranging from discharge from the operating room to 30 days post index surgery.^{10,17,19} This composite outcome was a way to retrospectively compare the rate of complications that are believed to be related to retained intrathoracic blood and severe enough to require invasive treatment. Our institutional ethics committee approved the use of de-identified data for this study, and a waiver of consent was obtained.

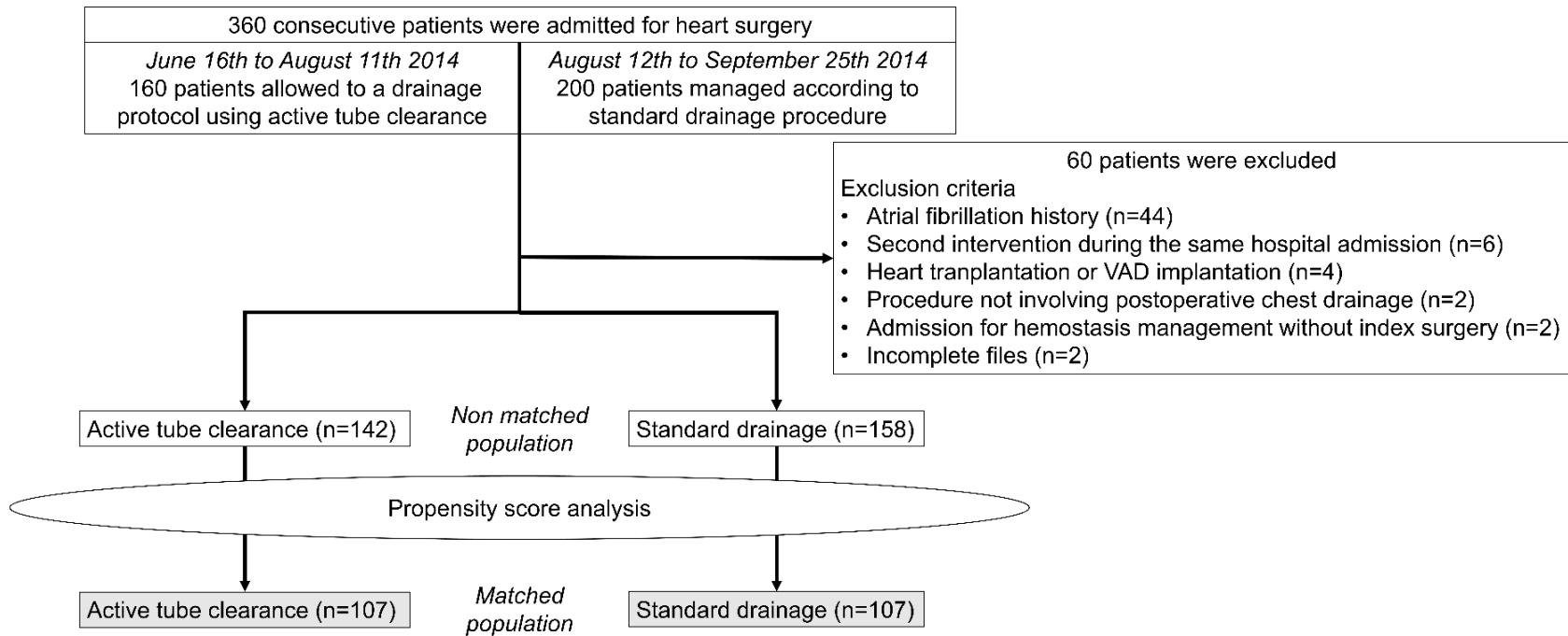


Figure 1. Population flow chart. (VAD, ventricular assist device)

Chest Drainage Technique

The PleuraFlow Active Tube Clearance Technology System (ClearFlow, Inc., Anaheim, CA, USA) is a device designed to maximize the permeability of drainage catheters by mechanically breaking up clots or fibrinous debris. It consists of two parts: a silicone chest tube positioned in the typical manner and a guide tube inserted between the chest tube and the extension duct to the drainage canister (**Figure 2**).²⁰ Within the guide tube, travels an internal guidewire ended with a small loop set at a 105° angle. This guidewire is magnetically coupled with the external shuttle. By advancing and retracting the external shuttle, the inner wire is moved back and forth inside the lumen, allowing the distal loop to break up clots and enabling nurses to periodically clear the chest tube lumen without compromising sterility.²¹

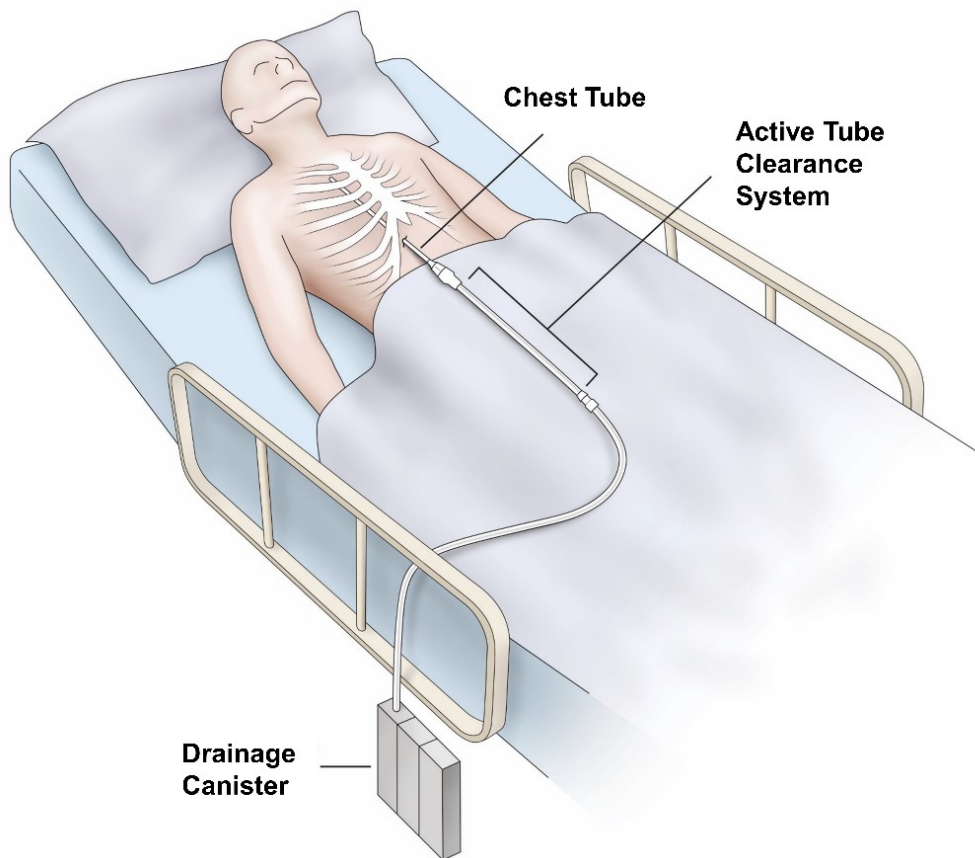


Figure 2. Active Tube Clearance system (ClearFlow, Inc.) positioning.

Patients undergoing cardiac surgery through median sternotomy had one or more mediastinal drains positioned anterior to the heart. In the ATC group, one of these drains was a PleuraFlow sized 28 F. Additional pleural tubes were allowed, according to surgeon's preference. In the conventional drainage group, patients had at least one standard mediastinal drain sized 28 F or 32 F positioned anterior to the heart. Additional Blake drains (Ethicon, Inc.) were used at the discretion of the surgeon, in patients undergoing valvular or aortic procedures. In both groups, when the approach was minimally invasive (n = 31), either ministernotomy or right minithoracotomy, a Blake drain was used combined with a PleuraFlow or a standard chest tube.

The ICU nurses were accustomed and trained to use the ATC system since a pilot study was held at our institution in January 2011.²⁰ They were instructed to use the device every 15 minutes during the first 8 hours, the most critical period for postoperative hemorrhage, every 30 minutes for the next 16 hours and finally every hour until removal of the drain. Since current methods used to clear visible clots from standard chest tubes such as milking, stripping and tapping lack clinical or physiological advantages and are associated with risks of infection and tissue damage, the nurses were instructed not to use these manipulations.²² However if a severe internal occlusion was suspected in standard catheters, direct aspiration was performed by a physician when deemed necessary.

Atrial Fibrillation Management

Patients were all monitored by continuous telemetry from index surgery through hospital discharge as part of the usual practice. Our local prophylaxis protocol was designed in collaboration with the electrophysiology department and advocated the use of β -blockade when there was no contraindication as it constitutes the dominant pharmacological prophylaxis established by both the Canadian Cardiovascular Society (CCS) and the American Heart Association (AHA).^{23,24} Amiodarone, although recommended as second line prophylactic agent, was not part of our protocol in order to avoid adverse effects. Management therapy for an episode of AF involved amiodarone IV, eventually converted to oral administration, and further addition of β -blocker when not contraindicated.

Statistical Analysis

A logistic regression predicting the choice of drainage protocol (ATC versus standard) was conducted for all baseline and operative characteristics presented in Table 1 and Table 2. Seven variables significantly different between ATC and standard drainage in the unmatched population were identified (P -value < 0.10). Accordingly, a propensity score was computed to match the ATC group with the standard group (1:1) according to sex, left ventricular ejection fraction (LVEF) $< 30\%$, preoperative use of statin and β -blocker, discontinued antiplatelet therapy, off-pump coronary artery bypass (OPCAB) and aortic crossclamp time > 60 minutes. Patients were matched using the nearest neighbor method without replacement and a caliper width of 0.25. The C-statistic for the propensity score model was 0.730 and the Hosmer–Lemeshow test for goodness of fit was 0.827. Propensity scores' kernel density estimation is shown in **Figure 3**.

As a second step, in order to include the greater amount of data in the analysis, a logistic regression was used in the general population to estimate the risk of POAF according to the patient's group. Both demographic and operative characteristics were screened as potential confounders (**Supplemental Table 1**). All variables with a P -value < 0.20 upon univariate analysis were considered as having a confounding effect. Variables deemed to be of clinical significance were also considered as potential confounders and were forced in the multivariate model. Moreover, the propensity score was included in the multivariate model as a confounder. A nonautomated variable selection was performed.

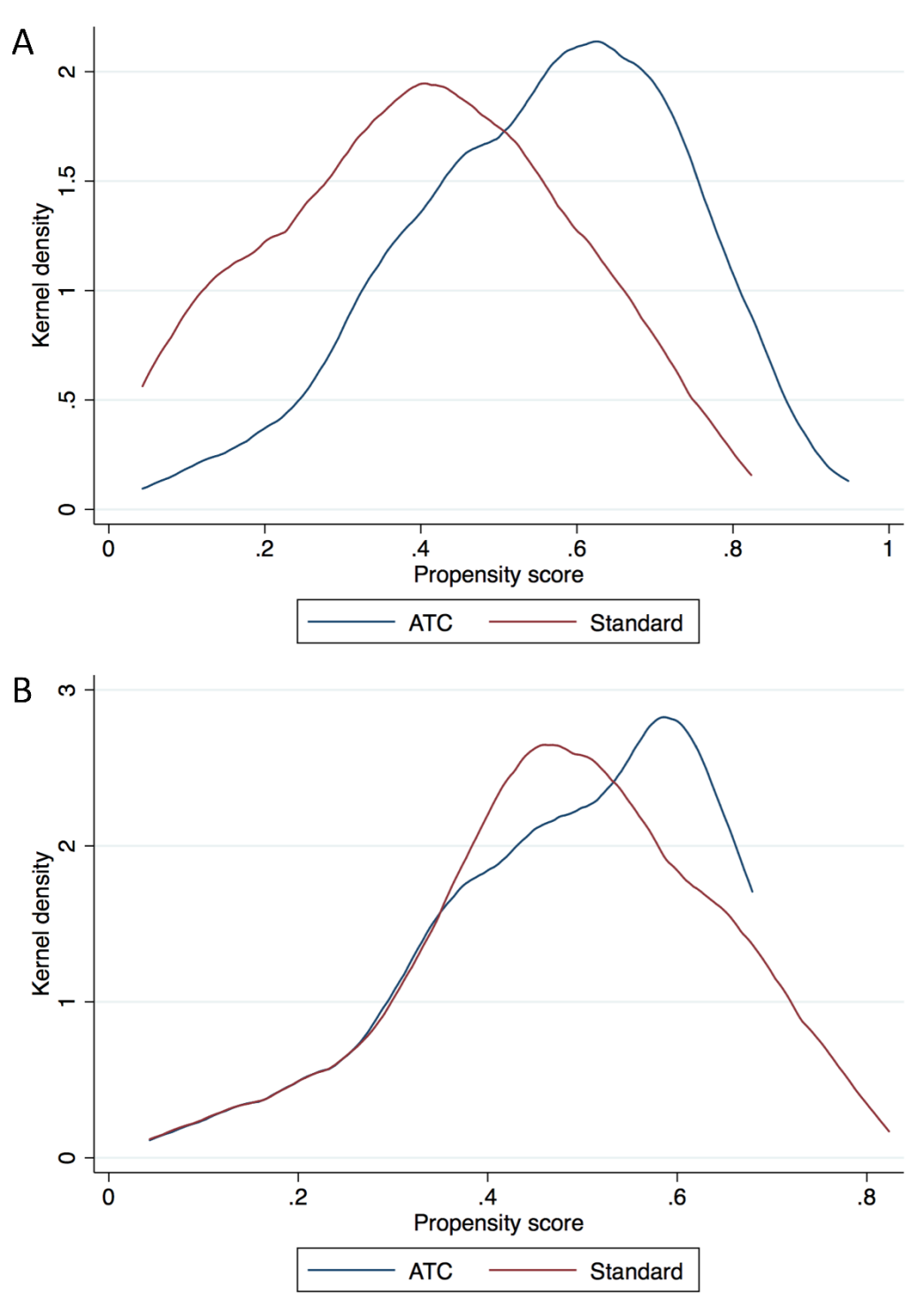


Figure 3. Propensity scores kernel density estimation (A) before and (B) after matching.

Continuous variables were compared between groups using independent t-test and presented as mean \pm standard deviation unless normality was ruled out using the Kolmogorov-Smirnov test: in those cases, Mann-Whitney U test was used and data were expressed as median and interquartile ranges (IQR). Discrete variables were characterized by frequency with percent and compared using χ^2 or Fisher exact test when appropriate. Within the matched pairs, comparison of continuous variables used paired t tests for symmetrically distributed variables and Mann-Whitney U test for skewed ones as categorical variables were compared using McNemar test. A two-tailed P -value < 0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed with SPSS v. 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

RESULTS

Baseline and Operative Characteristics

Unmatched Cohort

Main demographic characteristics are presented in **Supplemental Table 2** as operative characteristics are shown in **Supplemental Table 3**. At baseline, there were significant differences in regard to the proportion of men within groups (78% vs 63%, $P = 0.01$), preoperative β -blocker therapy (56% vs 68%, $P = 0.04$) and antiplatelet therapy discontinuation (44% vs 31%, $P = 0.017$) when comparing ATC and standard drainage group respectively. Left ventricular ejection fraction (55.0 [45.0; 60.0] % vs 60.0 [55.0; 60.0] %, $P = 0.066$) and preoperative use of statin (68% vs 78%, $P = 0.057$) differed between group, although not statistically significantly.

More patients underwent OPCAB in the standard drainage group (4% vs 17%, $P = 0.01$). Aortic cross-clamping times were significantly longer in the standard drainage group (46.0 [29.0; 65.0] minutes vs 54.5 [37.0; 73.0] minutes, $P = 0.03$).

Matched Cohort

The propensity score matching resulted in a total cohort of 214 patients allocated to ATC chest tubes management or standard drainage protocol. Both groups of 107 patients were well balanced in term of baseline (**Table 1**) and operative characteristics (**Table 2**).

Table 1. Propensity-Matched Baseline Characteristics

Variable	ATC (n=107)	Standard (n=107)	P value
Age (yr)	66.8 ± 11.1	65.1 ± 12.6	0.39
Male	76 (71)	78 (73)	0.76
Body mass index (kg/m ²)	28.3 ± 5.1	29.3 ± 5.3	0.15
LVEF	55.0 (50.0; 60.0)	56.0 (50.0; 60.0)	0.50
Arterial hypertension	90 (84)	93 (87)	0.56
Diabetes mellitus	33 (31)	43 (40)	0.15
Coronary artery disease	80 (75)	87 (81)	0.25
Peripheral arterial disease	13 (12)	9 (8)	0.37
Liver dysfunction	2 (2)	1 (1)	>0.99
COPD	18 (17)	14 (13)	0.44
Dyslipidemia	90 (84)	85 (79)	0.38
NYHA ≥ III	9 (8)	7 (7)	0.60
Unstable angina	37 (35)	45 (42)	0.26
Recent MI	19 (18)	24 (22)	0.39
Chronic kidney disease stage ≥3	14 (13)	16 (15)	0.69
Dialysis	1 (1)	1 (1)	>0.99
Medication			
Statin	80 (75)	83 (78)	0.63
β-blocker	66 (62)	67 (63)	0.89
CCB	28 (26)	27 (26)	0.94
Amiodarone	1 (1)	0 (0)	>0.99
Aspirin	80 (75)	79 (74)	0.88
Warfarin	1 (1)	2 (2)	>0.99
Heparin	43 (40)	40 (37)	0.67
Discontinued antiplatelet therapy	43 (40)	36 (34)	0.32
Discontinued heparin	15 (14)	13 (12)	0.69

Categorical variables are presented as frequency (%); continuous variables are presented as mean ± SD when they were normally distributed or median (IQR) otherwise.

ATC, active tube clearance; LVEF, left ventricular ejection fraction; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; NYHA, New York Heart Association; MI, myocardial infarction; CCB, calcium channel blocker; SD, standard deviation; IQR, interquartile range.

Table 2. Propensity-Matched Operative Characteristics

Variable	ATC (n=107)	Standard (n=107)	P value
Elective status	100 (94)	98 (92)	0.60
Previous cardiac surgery	6 (6)	4 (4)	0.52
OPCAB	6 (6)	4 (4)	0.52
CPB time (min)	74.5 (52.0; 96.3)	69.0 (52.0; 92.0)	0.60
Aortic crossclamp time (min)	51.0 (32.0; 69.0)	48.0 (30.0; 72.0)	0.94
Valve replacement	40 (37)	40 (37)	>0.99
Aortic valve	33 (31)	31 (29)	0.77
Mitral valve	8 (8)	11 (10)	0.47
CABG alone	64 (60)	61 (57)	0.68
CABG + Valve replacement	16 (15)	18 (17)	0.71
Ascending aortic procedure	5 (5)	4 (4)	>0.99
Minimally invasive approach	10 (9)	9 (8)	0.81
Ministernotomy	6 (6)	4 (4)	0.52
Right minithoracotomy	4 (4)	5 (5)	>0.99

Categorical variables are presented as frequency (%); continuous variables are presented as median (IQR).

ATC, active tube clearance; OPCAB, off-pump coronary bypass; CPB, cardiopulmonary bypass; CABG, coronary artery bypass graft; IQR, interquartile range.

Outcomes

Unmatched Cohort

Within the general populations, patients managed with ATC chest drainage protocol had a reduction of 34% in their POAF rate compared to those managed with standard drains (23% vs 35%, $P = 0.01$). They required less amiodarone use for AF episode (28% vs 39%, $P = 0.03$) and had shorter hospital length of stay (5.0 [4.0; 7.0] days vs 6.0 [5.0; 8.0] days, $P = 0.04$) (**Supplemental Table 4**).

Matched Cohort

In the matched cohort, the ATC group exhibited a trend toward lower incidence of POAF (24% vs 35%, $P = 0.09$) with a relative reduction of 31% (**Table 3**). Postoperative hospital length of stay tended to be shorter (5.0 [4.0; 7.0] days vs 6.0 [5.0; 8.0] days, $P = 0.08$). Total chest tube output (730.0 [500.0; 1250] vs 810.0 [560.0; 1190], $P=0.46$) was similar between ATC and

standard drainage groups. There was no difference between groups regarding mortality, cardiac arrest, permanent stroke, transfused allogeneic blood products or rate of invasive procedure for intrathoracic fluid removal.

Table 3. Propensity-Matched Postoperative Outcomes

Variable	ATC (n=107)	Standard (n=107)	P value
Atrial fibrillation	26 (24)	37 (35)	0.09
Invasive procedure for intrathoracic fluid removal (composite)	6 (6)	4 (4)	0.52
Re-exploration	3 (3)	1 (1)	0.62
Bleeding	1 (1)	0 (0)	>0.99
Tamponade	2 (2)	1 (1)	>0.99
Hemothorax	0 (0)	2 (2)	0.50
Pericardial interventions	2 (2)	1 (1)	>0.99
Pleural interventions	3 (3)	1 (1)	0.62
Total chest tubes output (mL)	730.0 (500.0; 1250)	810.0 (560.0; 1190)	0.46
Postoperative allogeneic blood products	37 (35)	43 (40)	0.40
Erythrocytes	31 (29)	36 (34)	0.46
Thrombocytes	19 (18)	17 (16)	0.72
Fresh frozen plasma	7 (7)	5 (5)	0.55
Amiodarone for AF episode	31 (29)	37 (35)	0.33
Warfarin for recurrent AF	6 (6)	5 (5)	0.78
Stroke	2 (2)	1 (1)	>0.99
Cardiac arrest	1 (1)	0 (0)	>0.99
Acute kidney injury	13 (12)	7 (7)	0.19
Sternal infection	0 (0)	3 (3)	0.25
Total ventilation time (h)	5.29 (3.77; 9.17)	5.20 (4.33; 7.19)	0.66
Total ICU time (h)	27.8 (23.0; 51.0)	27.0 (22.3; 70.5)	0.88
Total hospital length of stay (d)	5.0 (4.0; 7.0)	6.0 (5.0; 8.0)	0.08
Mortality	5 (5)	1 (1)	0.21

Categorical variables are presented as frequency (%); continuous variables are presented as median (IQR).

ATC, active tube clearance; AF, atrial fibrillation; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range.

Multivariate analysis

In the multivariate analysis including the propensity score as a confounder (**Table 4**), ATC drainage protocol was found to be an independent protective factor for POAF with an odds ratio (OR) of 0.5 (95% confidence interval (CI), 0.1-0.9; $P = 0.02$). Moreover, age was revealed as a risk factor for POAF with an OR of 1.07 (95% CI, 1.03-1.10; $P < 0.001$).

Table 4. Predictors of postoperative atrial fibrillation on multivariate analysis in the unmatched cohort

Variable	Coefficient (β)	Odds ratio	95% CI	P value
Active tube clearance	- 2.3	0.5	0.1-0.9	0.02
Age (yr)	3.7	1.07	1.03-1.10	< 0.001
Arterial hypertension	1.1	1.8	0.6-4.9	0.27
NYHA \geq III	1.7	2.5	0.8-7.5	0.10
Preoperative CCB	0.9	1.4	0.7-2.7	0.36
Valve replacement	3.7	1.2	0.4-4.2	0.75
Ascending aortic procedure	0.5	1.4	0.4-4.9	0.60
Propensity score	0.6	1.8	0.3-10.3	0.53
Intercept	- 4.7	-	-	-

Likelihood ratio χ^2 of 42 with a P value < 0.001 and a C-statistic of 0.7.
CI, confidence interval; CCB, calcium channel blocker.

DISCUSSION

POAF is the most common arrhythmia complicating heart surgery, with an incidence ranging 10-65% depending on the procedure, patient characteristics, definition and monitoring.¹ Development of POAF after heart surgery has been associated with higher risk of hemodynamic compromise, heart failure and stroke as well as with longer intensive care unit and hospital stay, greater health care expenditures and increased mortality.^{2,25-27} Considering these adverse

outcomes, prevention of POAF to reduce the aforementioned complications and burdens associated with cardiac surgeries is warranted.

The pathophysiological mechanisms leading to POAF are complex. A trigger able to initiate the tachyarrhythmia and vulnerable atrial substrate capable of sustaining POAF are essential for its generation and can be related to multiple predisposing factors.² Chronic atrial remodelling and fibrosis such as advancing age and structural heart disease are preoperative factors increasing the susceptibility to POAF.^{25,28} Intraoperatively, in surgeries involving valvular or aortic procedures, the extensive tissue trauma exacerbates the risk of POAF over CABG alone.^{1,2} In the postoperative setting, transient factors related to surgery predispose to tachyarrhythmias. Sympathetic activation, inflammation and oxidative stress are all reversible intervention-related mechanisms that account for the generation of POAF after cardiac surgery.²⁵ Since they are transitory and alterable, these postoperative factors are the aim for POAF prevention.

Approaches targeting sympathetic activation (β -blocker, amiodarone) are actually the only recommended prophylaxis for POAF, but are limited by their adverse effects, such as hypotension and bradycardia.²⁹ Meta-analyses have showed corticosteroids and statins can effectively reduce the rate of POAF, however side effects are deemed too great to justify broad use and the effect of statins may be limited to specific populations (isolated CABG).⁴⁻⁶ Other pharmacological agents aimed at tapering the inflammatory response and oxidative stress, i.e., colchicine, vitamins C and E, N-acetylcysteine and omega-3 polyunsaturated fatty acids, have shown promising results in clinical trials but lack satisfactory efficacy to be extensively introduced in clinical practice.⁷ Thus there is a clear unmet need to find safe and effective prevention strategies for POAF widely applicable without major side effect or specific restriction.

The purpose of this study was to assess whether a modification in drainage protocol aimed at maximizing chest tubes patency could effectively and safely prevent POAF, thus providing the same benefits as posterior pericardiotomy, but without the risk of vein graft compression and bleeding from the additional pericardial incision as well as long term adhesions and cardiac herniation.^{15,30} Our investigation did, in fact, when comparing the 300 patients of the general population, demonstrate a statistically significant reduction in the rate of POAF of 34% in favour of chest drainage using ATC (23% vs 35%). The propensity-matched cohort, analyzing 214

patients, exhibited similar incidence rates of POAF (24% vs 35%) representing a reduction of 31% with ATC, while not reaching statistical significance. The multivariate analysis integrating the propensity score as covariate allowing for maximized statistical power and lessened loss of data, however, demonstrated a significant effect related to ATC with the odds of an event of POAF being 50% less in the ATC group than in the standard drainage group. These results correlate with the 33% reduction associated with active clearance of chest tubes revealed in a recent propensity-matched investigation by Sirch et al.¹⁷

The mechanism by which ATC drainage reduces POAF remains to be defined. The original assumption rested on the rationale that more patent catheters would reduce blood pooling within the pericardial space by extracting more fluid, thus reducing cardiomyocytes damage from inflammation and oxidative stress.^{11,31,32} However, our measures of drainage efficiency, i.e. total chest tube output, transfusion requirement and invasive procedure for intrathoracic fluid removal, remained similar between ATC and standard drainage. Furthermore, in Sirch et al., ATC was even associated with a smaller quantity of drained blood. This does not rule out the possibility that the composition of the pericardial blood rather than its quantity could be the predominant factor driving POAF generation in susceptible individuals.

In fact, we hypothesize that for the same amount of drained blood, an unobstructed catheter could allow steadier drainage giving less opportunity for blood to pool around the heart and undergo pro-oxidative modification inside of the thoracic cavity.^{12,13} Such alterations in the composition of pericardial fluid after cardiac surgery, i.e. high concentration of oxidized haemoglobin, lipid peroxidation products, cardiac injury markers and inflammatory cells migration have been demonstrated Kramer et al.¹¹ According to their work, pooling blood could result in erythrocytes hemolysis, releasing cell free hemoglobin within the pericardium, that would induce the migration of neutrophils and subsequent release of reactive oxygen species (ROS) as part of the oxidative burst. Inadequately drained blood could also, by activation of the coagulation cascade and generation of thrombin and fibrin, which have strong chemotactic properties, crosstalk with inflammatory response mediators, thus promoting migration of neutrophils and ensuing oxidative stress.^{10,16,33,34} Through both mechanisms the lipid peroxidation caused by ROS would then result in the breakdown of cardiomyocytes cell membrane and electromechanical disturbances of the atrial tissue rendering it more prompt to trigger arrhythmia after cardiac surgery. Further investigations are necessary in order to

demonstrate whether or not ATC, by keeping clear and functional catheters, is able to exert a better control on local pericardial inflammation and reduce cardiomyocytes exposition to oxidative stress caused by pooling blood, explaining the reduced incidence of POAF.³

This study provides more insight on a new potential device that could be used to prevent the triggering of arrhythmia after heart surgery and improve patients' recovery. This is of particular interest in light of the new study by Gillinov and colleagues showing no net advantage between rate control and rhythm control for the management of POAF and the tapering of its burden, therefore increasing the importance of adequate upstream prevention.¹⁸ Moreover, the trend toward reduction in hospital length of stay is of particular economical interest and, if confirmed by other investigations, might help to justify the cost of this technology.

Limitations

This retrospective study has several limitations. The sample size of patients who were allocated to ATC drainage was small, and after matching was reduced by more than 25%, which likely impaired statistical power regarding the matched cohort. Also, despite the matching process and multivariate analysis, there probably remain hidden differences between the two groups, perhaps related to observer bias and non-synchronous control, which only the prospective randomized trial currently being carried out at our institution could overcome. The management of standard chest tubes, ie numbers and locations, was not protocolized and could have partly accounted for the observed difference in the rate of POAF between groups. The lack of consistent preoperative pharmacological prophylaxis in either group could be a cause of concern and needs to be recognized. Moreover, in the retrospective setting it has been difficult to assess the exact duration of POAF episodes. The fact that the definition for POAF is variable in the literature must be acknowledged when comparing studies. Finally, some data elements that could have given more insight about the pathophysiological effect of ATC were not collected in this study, especially retained pericardial blood directly measured by imaging techniques and analysis of inflammatory and oxidative injury markers within the drainage fluid. These are important considerations for further investigations.

CONCLUSIONS

Implementation of an ATC chest drainage protocol may be associated with a reduction of POAF. Our findings highlight the importance of maintaining chest tube patency after cardiac surgery and unveil the use of ATC as a potential method of chest tube management to prevent POAF. Since all patients need chest tubes after heart surgery, this shows promise as a potentially safe and efficacious preventative measure that can be widely applied without the side effects that limit the use of β -blockers and other pharmacological approaches or the risks associated to posterior pericardiotomy. A randomized controlled trial is needed to confirm our findings. Further studies will be useful to evaluate the extent of the benefits provided by this system and demonstrate explicitly the physiological effect by which active clearance of drainage catheters might confer protection against POAF.

Conflict of Interest Statement

LPP serves on the ClearFlow Scientific Advisory board and both LPP and PD have received honorarium for scientific presentations. The investigators had full unrestricted scientific control of the data which was independently analyzed.

REFERENCES

1. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med.* 2001;135:1061-73.
2. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK, Fonner E, Jr., Brown M, Rich JB, et al. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(2):527-33.
3. Biancari F, Mahar MA. Meta-analysis of randomized trials on the efficacy of posterior pericardiotomy in preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:1158-61.
4. Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation.* 2009;119(14):1853-66.
5. Zheng H, Xue S, Hu ZL, Shan JG, Yang WG. The use of statins to prevent postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of 12 studies. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014;64:285-92.
6. Bolesta S, Kong F. Effect of Statins on the Incidence of Postoperative Atrial Fibrillation after Cardiac Valve Surgery. *Pharmacotherapy.* 2015;35(11):998-1006.
7. Zakkar M, Ascione R, James AF, Angelini GD, Suleiman MS. Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Pharmacol Ther.* 2015;154:13-20.
8. Davis EM, Packard KA, Hilleman DE. Pharmacologic prophylaxis of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: beyond beta-blockers. *Pharmacotherapy* 2010;30:749, 274-318.
9. Tokmaji G, McClure RS, Kaneko T, Aranki SF. Management strategies in cardiac surgery for postoperative atrial fibrillation: contemporary prophylaxis and futuristic anticoagulant possibilities. *Cardiol Res Pract* 2013;2013:637482.
10. Boyle EM Jr, Gillinov AM, Cohn WE, Ley SJ, Fischlein T, Perrault LP. Retained Blood Syndrome After Cardiac Surgery: A New Look at an Old Problem. *Innovat Technol Technique Cardiothorac Vasc Surg.* 2015;10:296-303
11. Kramer PA, Chacko BK, Ravi S, Johnson MS, Mitchell T, Barnes S, et al. Hemoglobin-associated oxidative stress in the pericardial compartment of postoperative cardiac surgery patients. *Lab Invest.* 2015;95(2):132-41.

12. Wu JH, Marchioli R, Silletta MG, Masson S, Sellke FW, Libby P, et al. Oxidative Stress Biomarkers and Incidence of Postoperative Atrial Fibrillation in the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation (OPERA) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(5):e001886.
13. Ramlawi B, Otu H, Mieno S, Boodhwani M, Sodha NR, Clements RT, et al. Oxidative stress and atrial fibrillation after cardiac surgery: a case-control study. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(4):1166-72.
14. Hu XL, Chen Y, Zhou ZD, Ying J, Hu YH, Xu GH. Posterior pericardiotomy for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2016;215:252-6.
15. Gozdek M, Pawliszak W, Hagner W, Zalewski P, Kowalewski J, Paparella D, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials assessing safety and efficacy of posterior pericardial drainage in patients undergoing heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016.
16. Karimov JH, Gillinov AM, Schenck L, Cook M, Kosty Sweeney D, Boyle EM, et al. Incidence of chest tube clogging after cardiac surgery: a single-centre prospective observational study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44:1029-36.
17. Sirch J, Ledwon M, Puski T, Boyle EM Jr, Pfeiffer S, Fischlein T. Active clearance of chest drainage catheters reduces retained blood. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151:832-8.
18. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, et al. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2016;374(20):1911-21.
19. Balzer F, von Heymann C, Boyle EM, Wernecke KD, Grubitzsch H, Sander M. Impact of retained blood requiring reintervention on outcomes after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(2):595-601.
20. Perrault LP, Pellerin M, Carrier M, Cartier R, Bouchard D, Demers P, et al. The PleuraFlow Active Chest Tube Clearance System: initial clinical experience in adult cardiac surgery. *Innovat Technol Technique Cardiothorac Vasc Surg.* 2012;7:354-8.

21. Shalli S, Boyle EM, Saeed D, Fukamachi K, Cohn WE, Gillinov AM. The active tube clearance system: a novel bedside chest-tube clearance device. *Innovat Technol Technique Cardiothorac Vasc Surg.* 2010;5:42-7.
22. Day TG, Perring RR, Gofton K. Is manipulation of mediastinal chest drains useful or harmful after cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7:888-90.
23. Mitchell LB. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention and treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery. *Can J Cardiol.* 2011;27:91-7.
24. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JJC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary - A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Col Cardiol.* 2014;64:2246-80.
25. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allessie M, Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace.* 2012;14(2):159-74.
26. Lahtinen J, Biancari F, Salmela E, Mosorin M, Satta J, Rainio P, et al. Postoperative atrial fibrillation is a major cause of stroke after on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:1241-4.
27. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2006;27:2846-57.
28. Frenzl G, Sodickson AC, Chung MK, Waldo AL, Gersh BJ, Tisdale JE, et al. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:153-93.
29. Baker WL, White CM. Post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation: a review of preventive strategies. *Ann Pharmacother.* 2007;41(4):587-98.
30. Conti VR, Draining the Posterior Pericardial Space; Pericardiotomy vs. Just Another Tube. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 153(4):876-877.
31. Shiose A, Takaseya T, Fumoto H, Arakawa Y, Horai T, Boyle EM, et al. Improved drainage with active chest tube clearance. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;10(5):685-8.

32. Arakawa Y, Shiose A, Takaseya T, Fumoto H, Kim HI, Boyle EM, et al. Superior chest drainage with an active tube clearance system: evaluation of a downsized chest tube. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(2):580-3.
33. Levi M, van der Poll T, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation.* 2004;109:2698-704.
34. Chen D, Dorling A. Critical roles for thrombin in acute and chronic inflammation. *J Thromb Haemost.* 2009;7(Suppl 1):122-6. 27.

Supplemental Table 1. Confounders Screening for Logistic Model Creation

Variable	AF + (n=88)	AF - (n=212)	P value
Age (yr) ^b	70.8 ± 9.0	63.8 ± 11.9	0.03
Male ^a	60 (68)	150 (71)	0.66
Body mass index (kg/m ²)	29.8 ± 5.6	29.1 ± 5.7	0.77
LVEF ^a	60.0 (55.0;60.0)	55.0 (50.0;60.0)	0.02
Arterial hypertension ^b	80 (91)	172 (81)	0.04
Diabetes mellitus	36 (41)	76 (36)	0.41
Coronary artery disease	73 (83)	162 (76)	0.21
Peripheral arterial disease	14 (16)	25 (12)	0.33
Liver dysfunction	0 (0)	7 (3)	0.11
COPD	12 (14)	32 (15)	0.75
Dyslipidemia	73 (83)	168 (79)	0.46
NYHA ≥ III ^b	10 (11)	9 (4)	0.02
Unstable angina	30 (34)	82 (39)	0.45
Recent MI	19 (22)	47 (22)	0.91
Chronic kidney disease stage ≥3	17 (19)	28 (13)	0.18
Dialysis	1 (1)	2 (1)	>0.99
Medication			
Statin ^a	63 (72)	155 (74)	0.80
β-blocker ^a	55 (63)	130 (62)	0.83
CCB ^b	32 (37)	53 (25)	0.05
Amiodarone	2 (2)	0 (0)	0.09
Aspirin	68 (77)	169 (75)	0.68
Warfarin	0 (0)	5 (3)	0.33
Heparin	36 (41)	95 (45)	0.54
Discontinued antiplatelet therapy ^a	29 (33)	86 (41)	0.22
Discontinued heparin	13 (15)	27 (13)	0.64
Elective status	77 (88)	188 (89)	0.78
Previous cardiac surgery	4 (5)	12 (6)	0.79
OPCAB ^a	12 (14)	20 (9)	0.28
CPB time (min)	69.5 (54.0;92.0)	72.0 (53.5;91.0)	0.80
Aortic crossclamp time (min) ^a	52.0 (39.0;72.0)	50.5 (29.0;69.0)	0.20

(Suite à la page suivante)

Valve replacement ^b	38 (43)	62 (29)	0.02
Aortic valve	33 (38)	49 (23)	0.01
Mitral valve	5 (6)	17 (8)	0.48
CABG alone	49 (56)	133 (63)	0.26
CABG + Valve replacement	17 (19)	22 (10)	0.04
Ascending aortic procedure ^b	33 (38)	49 (23)	0.01
Minimally invasive approach	6 (7)	19 (9)	0.54
Ministernotomy	5 (6)	9 (4)	0.56
Right minithoracotomy	1 (1)	10 (5)	0.19

^a Variables included in the propensity score. ^b Variables included in the multivariate analysis.

Categorical variables are presented as frequency (%); continuous variables are presented as mean \pm SD when they were normally distributed or median (IQR) otherwise.

AF, atrial fibrillation; LVEF, left ventricular ejection fraction; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; NYHA, New York Heart Association; MI, myocardial infarction; CCB, calcium channel blocker; OPCAB, off-pump coronary bypass; CPB, cardiopulmonary bypass; CABG, coronary artery bypass graft; SD, standard deviation; IQR, interquartile range.

Supplemental Table 2. Unadjusted Baseline Characteristics

Variable	ATC (n=142)	Standard (n=158)	P value
Age (yr)	66.1±11.0	65.7 ± 12.1	0.79
Male	110 (78)	100 (63)	0.01
Body mass index (kg/m ²)	29.8 ± 5.1	28.7 ± 6.0	0.10
LVEF	55.0 (45.0;60.0)	60.0 (55.0;60.0)	0.07
Arterial hypertension	120 (85)	132 (84)	0.82
Diabetes mellitus	48 (34)	64 (41)	0.23
Coronary artery disease	107 (75)	128 (81)	0.24
Peripheral arterial disease	19 (13)	20 (13)	0.85
Liver dysfunction	4 (3)	3 (2)	0.71
COPD	26 (18)	18 (11)	0.09
Dyslipidemia	114 (80)	127 (80)	0.98
NYHA ≥ III	10 (7)	9 (6)	0.63
Unstable angina	51 (36)	61 (39)	0.63
Recent MI	30 (21)	36 (23)	0.73
Chronic kidney disease stage ≥3	22 (16)	23 (15)	0.82
Dialysis	1 (<1)	2 (1)	>0.99
Medication			
Statin	97 (68)	121 (78)	0.06
β -blocker	80 (56)	105 (68)	0.04
CCB	36 (25)	49 (32)	0.23
Amiodarone	2 (1)	0 (0)	0.23
Aspirin	106 (75)	121 (77)	0.70
Warfarin	1 (<1)	4 (3)	0.37
Heparin	68 (48)	63 (40)	0.16
Discontinued antiplatelet therapy	65 (46)	50 (32)	0.01
Discontinued heparin	19 (13)	21 (13)	0.98

Categorical variables are presented as frequency (%); continuous variables are presented as mean ± SD when they were normally distributed or median (IQR) otherwise.

ATC, active tube clearance; LVEF, left ventricular ejection fraction; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; NYHA, New York Heart Association; MI, myocardial infarction; CCB, calcium channel blocker; SD, standard deviation; IQR, interquartile range.

Supplemental Table 3. Unadjusted Operative Characteristics

Variable	ATC (n=142)	Standard (n=158)	P value
Elective status	127 (89)	138 (87)	0.57
Previous cardiac surgery	7 (5)	9 (6)	0.77
OPCAB	6 (4)	26 (17)	0.01
CPB time (min)	69.0 (51.0;88.5)	74.0 (56.0;92.5)	0.21
Aortic crossclamp time (min)	46.0 (29.0;65.0)	54.5 (37.0;73.0)	0.03
Valve replacement	45 (32)	55 (35)	0.57
Aortic valve	38 (27)	44 (28)	0.83
Mitral valve	8 (6)	14 (9)	0.28
CABG alone	89 (63)	93 (59)	0.50
CABG + Valve replacement	17 (12)	22 (14)	0.62
Ascending aortic procedure	6 (4)	7 (4)	0.93
Minimally invasive approach	11 (8)	14 (9)	0.73
Ministernotomy	7 (5)	7 (4)	0.84
Right minithoracotomy	4 (3)	7 (4)	0.46

Categorical variables are presented as frequency (%); continuous variables are presented as median (IQR).

ATC, active tube clearance; OPCAB, off-pump coronary bypass; CPB, cardiopulmonary bypass; CABG, coronary artery bypass graft; IQR, interquartile range.

Supplemental Table 4. Unadjusted Postoperative Outcomes

Variable	ATC (n=142)	Standard (n=158)	P value
Atrial fibrillation	32 (23)	56 (35)	0.01
Invasive procedure for intrathoracic fluid removal (composite)	9 (6)	6 (4)	0.31
Re-exploration	4 (3)	2 (1)	0.43
Bleeding	1 (1)	0 (0)	0.48
Tamponade	3 (2)	2 (1)	0.67
Hemothorax	1 (1)	3 (2)	0.63
Pericardial interventions	2 (1)	1 (<1)	0.61
Pleural interventions	4 (3)	1 (<1)	0.19
Total chest tubes output (mL)	730.0 (500.0; 1235)	855.0 (537.5; 1215)	0.41
Postoperative allogeneic blood products	53 (37)	67 (42)	0.37
Erythrocytes	42 (30)	58 (37)	0.19
Thrombocytes	31 (22)	30 (19)	0.54
Fresh frozen plasma	10 (7)	10 (6)	0.81
Amiodarone for AF episode	39 (28)	61 (39)	0.03
Warfarin for recurrent AF	7 (5)	7 (5)	0.87
Stroke	2 (1)	1 (<1)	0.61
Cardiac arrest	1 (<1)	0 (0)	0.47
Acute kidney injury	16 (11)	10 (6)	0.15
Sternal infection	1 (<1)	4 (3)	0.37
Total ventilation time (h)	4.83 (3.48; 8.13)	5.00 (4.15; 6.25)	0.73
Total ICU time (h)	27.8 (23.3; 50.6)	26.9 (22.3; 70.7)	0.74
Total hospital length of stay (d)	5.0 (4.0; 7.0)	6.0 (5.0; 8.0)	0.04
Mortality	5 (4)	4 (3)	0.74

Categorical variables are presented as frequency (%); continuous variables are presented as median (IQR).

ATC, active tube clearance; AF, atrial fibrillation; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range.

Active Clearance of Chest Tubes after Cardiac Surgery: A Prospective Randomized Controlled Study

Samuel St-Onge, MD¹, Raphael Hamad, MD¹, Denis Bouchard, MD, PhD¹, Hugues Jeanmart, MD², Yoan Lamarche, MD, MSc¹, Louis P. Perrault, MD, PhD¹, Philippe Demers, MD, MSc.¹

Department of Cardiac Surgery, Montreal Heart Institute¹ and Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal², *Université de Montréal* School of Medicine, Quebec, Canada.

Short title: RCT evaluating the effect of ATC

Funding: None

Word count: 3464 (main text)

Corresponding author: Dr Philippe Demers

ABBREVIATIONS

ASA	Acetylsalicylic acid
ATC	Active tube clearance
CABG	Coronary artery bypass graft
CI	Confidence interval
HSCM	Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
ICU	Intensive care unit
IQR	Interquartile range
MHI	Montreal Heart Institute
POAF	Postoperative atrial fibrillation
POD	Postoperative day
RCT	Randomized controlled trial
RRR	Relative risk reduction
TTE	Transthoracic echocardiogram

ABSTRACT

Objective: Incomplete chest drainage can lead to serious complications after cardiac surgery. This study sought to establish whether a drainage protocol aimed to improve chest tube patency can efficiently prevent POAF and complications related to retained blood.

Methods: This pragmatic, single-blinded, parallel randomized control trial compared a chest drainage strategy using active tube clearance (ATC) at the bedside to standard management after cardiac surgery. This study was powered to detect a 40% reduction in POAF defined as an episode ≥ 60 minutes during the index hospitalization. Prespecified key secondary endpoints comprised re-exploration for bleeding or tamponade, pericardial and pleural drainage procedures up to 30 days after index surgery, and a visual inspection of chest tubes patency. Intention to treat analyses were performed.

Results: A total of 520 adult patients undergoing cardiac surgery were randomized to receive either ATC (n=257) or standard drainage (n=263). ATC was associated with a 18% relative risk reduction in POAF (31% vs 38%, $P = .08$) and significantly less re-exploration (1.6 vs 5.7%, $P = .01$) and complete chest tube occlusion (2% vs 19%, $P = .01$).

Conclusions: The implementation of active clearance of chest tubes may lead to prevention of POAF, re-exploration and chest tube clogging. Larger scale trials are required to fully address the impact of ATC on POAF and other outcomes after cardiac surgery.

Trial registration: Clinical Trials NCT02808897.

CENTRAL MESSAGE

Active tube clearance may prevent POAF, reduce the rate of re-exploration and improve chest tube patency after heart surgery.

PERSPECTIVE STATEMENT

Chest tube clogging can lead to serious complications after cardiac surgery. This prospective assessment of a chest drainage protocol applying active tube clearance showed a non-significant reduction in the rate of POAF, while also suggesting decreased need for re-exploration and improved patency associated with this device. Maintenance of chest tube patency is paramount after cardiac surgery.

INTRODUCTION

Postoperative bleeding is to be expected in every patient undergoing cardiac surgery. (1) During the early hours of recovery, chest tubes positioned in the mediastinal, pericardial and pleural cavities are important to evacuate shed blood and maintain hemodynamic stability. Chest tubes, however, are prone to clogging, which can impair drainage efficiency and engender morbid complications. (2) As a matter of fact, intrathoracic retention of shed blood may lead to cardiac tamponade requiring re-exploration or effusions for which an invasive drainage procedure may become necessary. (3-5) Additionally, retained blood within the pericardium has been shown to be a potent trigger for postoperative atrial fibrillation (POAF) in susceptible individuals by promoting both local inflammatory and oxidative responses. (6-9) Meanwhile, traditional makeshift methods to clear visible clots like milking and stripping of tubes remain controversial as they present several practical and safety issues. (10-11)

To address this problem, recent prospective non-randomized studies sought to evaluate the impact of the implementation of a universal postoperative chest drainage protocol using active tube clearance (ATC) technology (PleuraFlow[®], ClearFlow Inc., Anaheim, CA). This bedside drainage device designed to provide superior chest tube patency by mechanically breaking clots within the lumen without compromising the patient's safety or sterility was included in the most recent guidelines for perioperative care in cardiac surgery by the ERAS[®] Society. (12) In published investigations, ATC was associated with lessened rate of POAF and marked reduction in complications related to retained blood such as re-exploration for bleeding or tamponade, pericardial and pleural drainage procedures. (13-16)

The present study is the first randomized controlled trial (RCT) designed to provide an assessment of the impact of ATC on the incidence of POAF, other complications associated to incomplete chest drainage and chest tube clogging after cardiac surgery.

MATERIAL AND METHODS

Trial Design and Overview

The present study was an investigator-initiated, pragmatic, dual-center, parallel-group, single-blinded RCT conducted in Canada at the Montreal Heart Institute (MHI) and the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal (HSCM) over a three-year period. The trial was approved by both institutional ethics committee and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki

(2013). The study was registered on ClinicalTrials.gov (Registry number: NCT02808897). All patients provided written consent prior to enrollment.

Study Population

Adult patients undergoing non-emergent coronary artery bypass grafting (CABG) and/or valvular heart surgery through median sternotomy, in sinus rhythm for a minimum of 30 days prior to the surgical intervention were eligible for inclusion. Exclusion criteria included minimally invasive procedure, history of atrial fibrillation, presence of active endocarditis or myocarditis, admission for ventricular assist device implantation, heart transplant or transcatheter aortic valve replacement, cardiac surgical procedure requiring deep hypothermic circulatory arrest ($\leq 18^{\circ}\text{C}$), documented inherited bleeding disorder, history or known allergies to the device material.

Randomization

Random allocation, according to a 1:1 ratio, to either ATC or standard drainage protocol was generated by a biostatistician using SAS PLAN procedure (SAS Institute, Cary, NC). Treatment assignment was stratified by site and allocated randomly using permuted blocks of sizes 4 and 8. A unique list with participant numbers and concealed allocations was conserved on a secure server in each center. Enrollment was performed by trained clinical research staff without knowledge of the allocation. At the end of surgery, a member of the research team revealed the allocated randomization arm and accordingly delivered the allotted mediastinal chest tube in the operating room to be installed by the surgeon. Only participants were blinded to the intervention owing to its nature.

Endpoints

The primary endpoint was defined as the incidence of an episode of POAF ≥ 60 minutes on continuous telemetry or electrocardiogram at any time between the index surgery through hospital discharge. (17) Prespecified key secondary endpoints were retained blood complications within 30 days post index surgery. They included the following interventions: re-exploration for bleeding or cardiac tamponade, pericardial drainage procedure – pericardiocentesis or pericardial window – or pleural drainage procedure – thoracentesis, pigtail

catheter, new chest tube, thoracoscopy or lateral thoracotomy. A composite outcome for the total number of interventions in each group was also evaluated. Other relevant postoperative endpoints included transfusion requirements, in-hospital mortality, total length of stay and readmission within 30 days from index surgery.

As intraluminal tube clogging had never been compared between ATC and standard drainage devices in a large series, an explorative visual evaluation of chest tubes upon removal was also performed. The first hundred patients to have their chest tubes removed whenever the investigator dedicated to the inspection was available, with no regard to their allocation, were to be selected for this sub-analysis.

Data Collection

Throughout the index hospitalization trained clinical research staff collected all data in case report forms and recorded them into the database. For every patient discharged alive, a one-month follow-up was scheduled with the attending surgeon. To complete the 30-day period of the trial, research staff collected relevant details pertaining to the occurrence of adverse events noted by the surgeon. Two blinded auditors independently reviewed primary and key secondary endpoints from every patient's case report form comparing with information from the medical records. Discrepancy occurred in 6 cases (1.2%) for which the principal investigator reviewed the medical record in a blinded fashion to settle the disagreement.

Direct visual inspection of chest tubes was performed by a single investigator. Upon removal, the chest tubes were transversely cut and classified as patent, partially or completely obstructed. (2) Pictures of every chest tube, minus the ATC device, which was removed when applicable, was then transmitted to a second blinded investigator to obtain his assessment. Both investigators agreed on all observations.

Drainage Strategy

All randomized patients received surgical, anesthetic and critical care management according to the center's standard of care. Generally, at the end of cardiac surgery, the pericardium was left open and one or two chest tubes were placed in the mediastinum. If the pleura was opened during internal thoracic artery harvesting, a pleural drainage tube was added. Patients in the ATC group received one 28F mediastinal PleuraFlow[®] device and conventional chest tubes for

the remaining surgical sites. (10) For patients in the standard drainage group, conventional 28F polyvinylchloride chest tubes (Teleflex, Morrisville, NC) were used. Chest tube positioning and use of 19F silastic Blake[®] drains (Ethicon, Somerville, NJ) were left at the discretion of the operating surgeon. Surgeons were advised to use a maximum of four chest tubes.

The ICU nurses were instructed to use the ATC device by moving the external shuttle magnetically coupled to the inner clearance loop back and forth every 15 minutes for the first 8 hours, every 30 minutes for the next 16 hours, and finally every hour until removal of the drain as per the same protocol established in our institution since the initial clinical experience with this system back in 2011. (15,18) Milking and stripping of standard chest tubes were allowed. If a severe intraluminal occlusion of a standard chest tube was suspected, direct aspiration was performed by a physician when deemed necessary. All ATC and standard chest tubes were connected to suction (-20 cmH₂O). Mediastinal chest tubes were removed 24 hours after the index surgery or when drainage volume was less than 50 mL during the previous 8 hours. Pleural and silastic drains were removed 48 hours after the index surgery or when drainage volume was less than 150 mL during the past 24 hours.

Atrial Fibrillation Management

Monitoring of all patients by continuous telemetry from index surgery through hospital discharge is part of standard practice at both centers. According to our local protocol for prevention of POAF, β -blockade was used in all suitable cases and amiodarone was not given prophylactically to avoid potential adverse effects. Management therapy for a prolonged or symptomatic episode of POAF involved IV amiodarone, eventual conversion to oral administration when necessary, and incremental dose of β -blockade when appropriate.

Perioperative Anticoagulation and Antiplatelet Therapy

Acetylsalicylic acid (ASA) was discontinued at surgeon's discretion, although never before CABG. P2Y₁₂ inhibitors were withheld 5 days (clopidogrel, ticagrelor) or 7 days (prasugrel) before surgery. Direct oral anticoagulant or vitamin K antagonists were discontinued 5 days preoperatively, without bridging. In all cases, appropriate medication was resumed or started according to a standard timeline: ASA on postoperative day (POD) 1, P2Y₂ inhibitors and heparin on POD 2 and oral anticoagulants on POD 3.

Monitoring of Bleeding and Retained Blood Complications

Surgical re-exploration was performed when drainage volume, recorded hourly, consistently exceeded 200 mL/h despite optimized management of coagulation with rotational thromboelastometry. (19) Transesophageal or transthoracic echocardiogram (TTE) were performed on patients presenting hemodynamic instability to rule out hemodynamically significant pericardial effusion or tamponade. Whenever positive, pericardiocentesis or re-exploration was undertaken. Chest radiographs were routinely obtained preoperatively, upon chest tubes removal, and daily after surgery. Significant pleural effusions (>500 mL), estimated by pulmonary sonography, were drained; smaller effusions were managed conservatively.

Sample Size, Power and Statistical Analysis

Findings from the MHI clinical database estimated the baseline local incidence of POAF around 25%. Preliminary results from our retrospective series with ATC revealed the potential for a 40% reduction in the incidence of POAF between groups. The sample size in the present trial determined that 254 patients in each group would be required to allow the detection of such effect at a significance level of 0.05 and with a power of 0.80.

Intention-to-treat analyses were performed on primary and secondary endpoints for all randomized eligible patients. For this purpose, SPSS v. 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY) was employed. A two-tailed P -value < 0.05 was considered statistically significant. All confidence intervals (CI) were estimated at the 95% confidence level. Categorical variables were compared using Pearson χ^2 or Fisher exact test and presented as frequency and percentage. Continuous variables were presented as mean and standard deviation or median and interquartile range (IQR) and compared using t or Mann-Whitney U test.

Based on clinical relevance, an exploratory binary logistic regression model was developed and applied to evaluate the effect interaction of re-exploration for bleeding or tamponade, pleural and pericardial drainage procedures on POAF in the study population. (5) Only retained blood complications preceding POAF triggering were included in the analysis. To evaluate the model, Nagelkerke's R^2 and Hosmer-Lemeshow tests were used for goodness of fit, Cohen's f test for the effect size and Omnibus test for significance.

To estimate the incidence of POAF to be expected in a cohort of patients presenting retained blood complications, a sub-analysis comparing patients who presented these complications to those who did not was conducted.

RESULTS

Participants

From November 2015 to October 2018, 520 adult patients scheduled to undergo non-emergent cardiac surgery at the MHI or the HSCM provided written consent to participate and were randomized to the ATC (n = 257) or standard drainage (n = 263) group. Eleven patients (2.1%) did not receive the proper allocation owing to reasons listed in **Figure 1**. Thirty patients (5.8%) were considered as screening failures as they met an exclusion criterion after surgery despite being randomized. Data were recorded for all the 520 patients, irrespective of protocol deviations, then analysed according to a strict intention-to-treat principle. The overall follow-up rate at 30 days was 95%. Of the 100 patients included in the visual inspection of chest tubes patency, 57 were allocated to ATC and 43, to standard drainage.

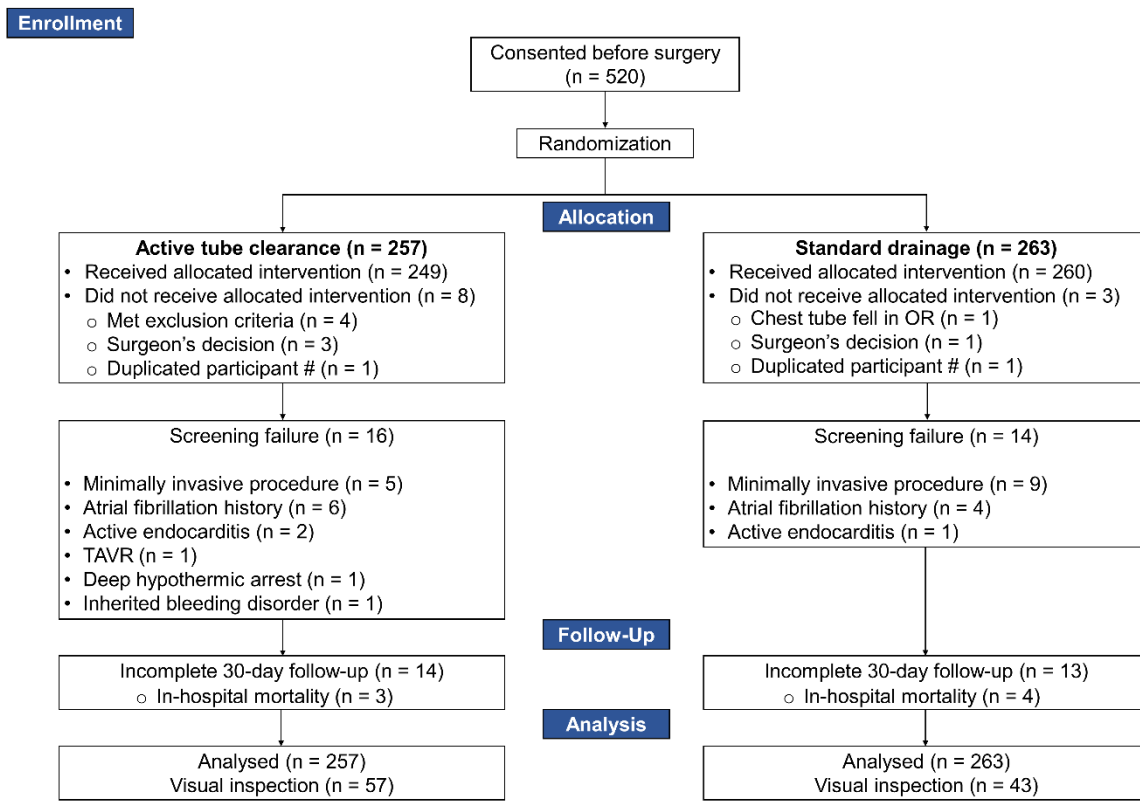


Figure 1. CONSORT Flow Diagram. OR, operating room; TAVR, transcatheter aortic valve replacement.

Baseline and Operative Characteristics

Baseline (**Table 1**) and operative (**Table 2**) characteristics were well balanced between groups as no variable exhibited significant difference. Mean age of patients was 66.2 ± 9.7 years. Twenty-three percent of enrolled patients had complete cessation of antiplatelet therapy prior to surgery. Forty-one percent of patients were operated on an elective basis; 68% had isolated CABG, 26% underwent a valve procedure and 5% had concomitant aortic surgery.

Table 1. Baseline Characteristics

Variable	ATC (n=257)	Standard (n=263)
Age (yr)	66.6 ± 8.6	65.9 ± 10.8
Male	203 (79)	206 (78)
Body mass index (kg/m ²)	30.0 ± 5.4	29.4 ± 5.6
LVEF	60.0 (50.0;60.0)	60.0 (50.0;65.0)
Arterial hypertension	208 (81)	213 (81)
Diabetes mellitus	113 (44)	97 (37)
Coronary artery disease	228 (87)	228 (89)
Peripheral arterial disease	48 (19)	38 (14)
COPD	48 (19)	42 (16)
Dyslipidemia	217 (84)	209 (80)
NYHA ≥ III	56 (22)	44 (17)
Unstable angina	60 (23)	69 (26)
Recent MI	78 (30)	78 (30)
Chronic kidney disease stage ≥3	31 (12)	39 (15)
Medication		
Aspirin	222 (86)	222 (84)
Warfarin	3 (1)	4 (2)
IV Heparin	84 (33)	94 (36)
Discontinued antiplatelet therapy	53 (21)	65 (25)
EuroSCORE II (%)	2.32 ± 2.02	2.35 ± 2.58

Variables are presented as n (%), mean ± SD or median (IQR).

ATC, active tube clearance; LVEF, left ventricular ejection fraction; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; NYHA, New York Heart Association; MI, myocardial infarction; CCB, calcium channel blocker; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; PCI, percutaneous coronary intervention.

Table 2. Operative Characteristics

Variable	ATC (n=257)	Standard (n=263)
Elective status	101 (39)	110 (42)
Previous cardiac surgery	5 (2)	5 (2)
OPCAB	21 (8)	23 (9)
Circulatory arrest	3 (1)	2 (1)
CPB time (min)	69.0 (55.0;90.0)	67.0 (55.0;85.8)
Aortic crossclamp time (min)	50.0 (35.0;70.0)	46.0 (35.0;64.0)
Valve replacement or repair	70 (27)	63 (24)
Aortic valve	63 (25)	54 (21)
Mitral valve	7 (3)	9 (3)
Isolated CABG	174 (68)	182 (69)
CABG + Valve procedure	42 (16)	38 (14)
Aortic surgery	15 (6)	12 (5)
Ross procedure	1 (<1)	5 (2)

Variables are presented as n (%) or median IQR.

ATC, active tube clearance; OPCAB, off-pump coronary bypass; CPB, cardiopulmonary bypass; IQR, interquartile range; CABG, coronary artery bypass graft; IQR, interquartile range.

POAF and Retained Blood Complications

Despite not reaching statistical significance, the incidence of POAF was decreased in the ATC group (31% vs 38%, $P = 0.08$). (**Table 3**). This corresponded to a relative risk reduction (RRR) of 19% compared to standard chest drainage. ATC was associated with a significant reduction in the rate of re-exploration (1.6% vs 5.7%, $P = 0.01$), specifically for an indication of tamponade (0.4% vs 3.4%, $P = 0.02$) (**Figure 2**). Both surgical (1.2% vs 3.0%, $P = .14$) and coagulopathic (0.4% vs 2.7%, $P = 0.07$) bleeding were non-significantly reduced by ATC (**Supplemental Table 1**). When assessing for the composite outcome of total interventions, ATC was associated, in a non-significant fashion, with a 42% RRR (6.2% vs 10.6%, $P = 0.07$). Multivariate analysis revealed that re-exploration for bleeding or tamponade (OR 10.2, 95% CI 2.9-36, $P < 0.001$) was the only retained blood complication that was an independent predictor of POAF (**Table 5**). Patients who presented retained blood complications ($n = 44$) had a POAF rate of 68% compared to 32% ($n = 476$) for those who did not ($P < 0.001$).

Table 3. Clinical Outcomes

Variable	ATC (n=257)	Standard (n=263)	P value
Atrial fibrillation	80 (31)	101 (38)	0.08
Retained blood complications			
Re-exploration	4 (1.6)	15 (5.7)	0.01
Bleeding	3 (1.2)	6 (2.3)	0.50
Tamponade	1 (0.4)	9 (3.4)	0.02
Pericardial intervention	3 (1.2)	5 (1.9)	0.73
Pleural intervention	9 (3.5)	8 (3.0)	0.75
Composite (total interventions)	16 (6.2)	28 (10.6)	0.07
Readmission			
Any reason	28 (12)	24 (10)	0.51
AF or retained blood complication	6 (3)	7 (3)	0.81
Postoperative allogeneic blood products	93 (36)	91 (35)	0.71
Red blood cells	79 (31)	75 (29)	0.58
Platelets	37 (14)	49 (19)	0.19
Fresh frozen plasma	7 (3)	15 (6)	0.09
Cryoprecipitate	2 (0.8)	11 (4.2)	0.01
Cardiac arrest	1 (<1)	4 (2)	0.37
Stroke	4 (2)	4 (2)	>0.99
Acute renal failure	7 (3)	6 (2)	0.81
Sternal infection			
Superficial	8 (3)	8 (3)	0.95
Deep/Mediastinitis	10 (4)	4 (2)	0.09
Pneumonia	5 (2)	5 (2)	>0.99
Drainage for pneumothorax	10 (4)	8 (3)	0.60
Total ventilation time (h)	8.02 (6.60; 10.3)	7.97 (6.60; 10.8)	0.70
Total ICU time (h)	31.9 (22.2; 68.5)	27.0 (21.5; 66.9)	0.27
Hospital length of stay (d)	5.0 (4.0; 7.0)	5.0 (4.0; 7.0)	0.16
In-hospital mortality	3 (1)	4 (2)	>0.99

Variables are presented as n (%) or median (IQR).

ATC, active tube clearance; AF, atrial fibrillation.

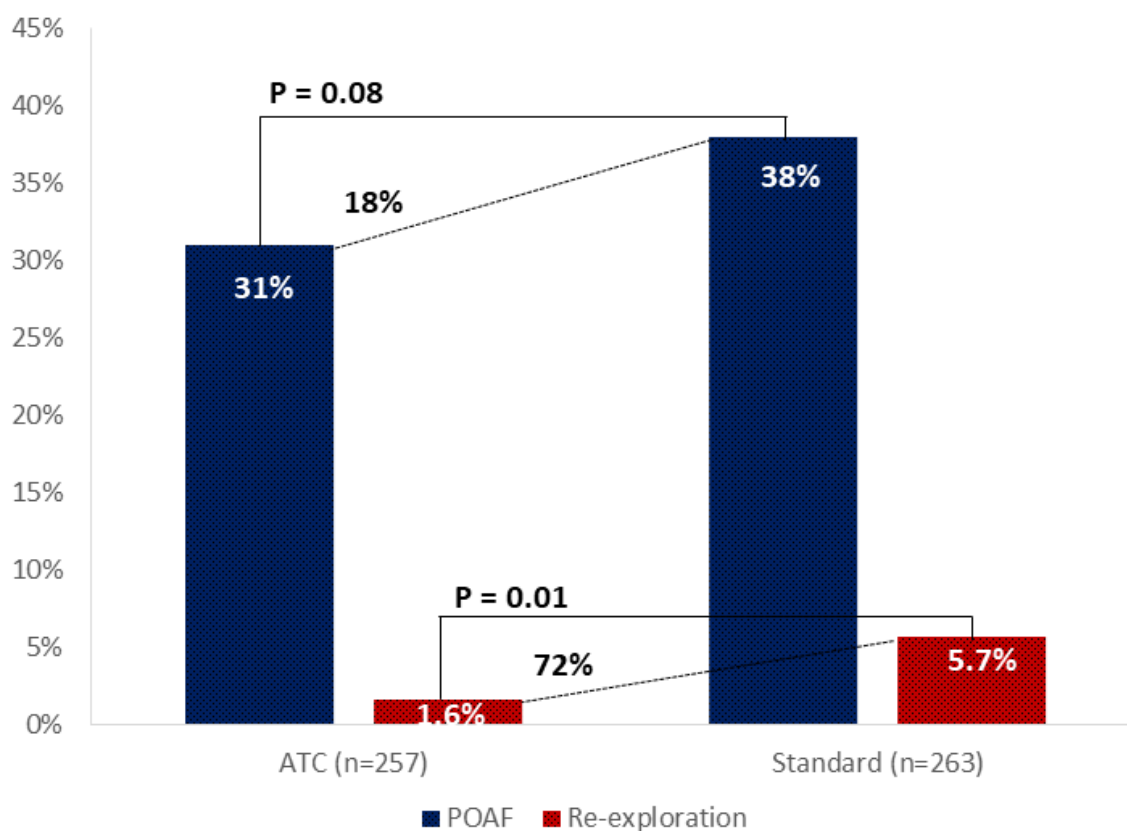


Figure 2. The effect of active tube clearance on postoperative atrial fibrillation and re-exploration rates. ATC, active tube clearance; POAF, postoperative atrial fibrillation.

Table 4. Multivariate Regression to Evaluate Retained Blood Complications as Predictors of POAF^a

Variable	Coefficient (β)	Odds ratio	95% CI	P value
Re-exploration	2.3	10.2	2.9-36	< 0.001
Pericardial intervention	0.3	1.3	0.30-5.9	0.73
Pleural intervention	0.9	2.4	0.70-8.1	0.17
Intercept	-0.7	-	-	-

^a POAF $R^2 = 0.06$ (Nagelkerke). 6% of POAF is explained retained blood complications.

CI, confidence interval; OR, odds ratio; POAF, postoperative atrial fibrillation.

Visual Inspection of Chest Tubes Patency

Upon removal, visual inspection of chest tubes showed that ATC devices had a significantly lesser rate of complete obstruction compared to standard chest tubes positioned in the mediastinum (2% vs 19%, OR .08, 95% CI .01-.65, $P = 0.01$). Standard chest tubes in other drainage sites showed similar obstruction patterns in both groups (**Table 5**).

Table 5. Visual Inspection of Chest Tubes

Variable	ATC (n=57)	Standard (n=43)	<i>P</i> value
Mediastinal #1* chest tube obstruction			0.01
None	42 (74)	26 (60)	
Partial	14 (25)	9 (21)	
Complete	1 (2)	8 (19)	
Mediastinal #2 chest tube obstruction			>0.99
None	7 (58)	4 (57)	
Partial	2 (17)	2 (29)	
Complete	3 (25)	1 (14)	
Right pleural chest tube obstruction			>0.99
None	11 (85)	17 (89)	
Partial	1 (8)	1 (5)	
Complete	1 (8)	1 (5)	
Left pleural chest tube obstruction			0.72
None	27 (82)	22 (88)	
Partial	6 (18)	3 (12)	
Complete	0 (0)	0 (0)	

Variables are presented as n (%).

ATC, active tube clearance.

Other Clinical Endpoints

In-hospital mortality (1% vs 2%, $P > 0.99$) and readmission (12% vs 10%, $P = 0.51$) were similar in both groups. ATC drainage protocol did not affect neither ICU time (31.9 [22.2; 68.5] hours vs 27.0 [21.5; 66.9] hours, $P = 0.27$) nor hospital length of stay (5.0 [4.0; 7.0] days vs 5.0 [4.0; 7.0] days, $P = 0.16$). Red blood cells, platelets and fresh frozen plasma transfusion rates were comparable between groups. Patients in the ATC group required significantly less

cryoprecipitate transfusions (0.8% vs 4.2%, $P = 0.01$). The incidence of mediastinitis was twice in the ATC group (4% vs 2%, $P = 0.09$), although this difference with the standard drainage group did not reach significance.

Chest Tubes Data

Patients in both groups received the same number of drainage devices (2.29 ± 0.53 chest tubes vs 2.30 ± 0.57 chest tubes) (**Supplemental Table 2**). Most patients (79%) had a single mediastinal chest tube. No significant difference between groups was observed in regard of mediastinal or total chest tubes output (605.0 [430.0; 910.0] mL vs 650.0 [450.0; 977.5] mL, $P = 0.26$). There was no system malfunction with ATC devices throughout the trial period.

DISCUSSION

The major findings of the present randomized controlled trial enrolling 520 patients undergoing non-emergent cardiac surgery through median sternotomy are that: 1) Despite showing a 18% RRR of POAF, the effect of ATC was not statistically significant; 2) Need for re-exploration for bleeding or tamponade were reduced by 70% with ATC; 3) ATC devices showed improved patency over standard chest tubes.

Numerous mechanisms have been implicated in the pathophysiology of POAF – systemic and local inflammation, oxidative stress, sympathetic activation. Retained blood undergoing coagulation and hemolysis within the pericardial space is increasingly recognized as a potent trigger for POAF in susceptible individuals by promoting both local inflammatory and oxidative responses. (6-9,20,21) The prospect of blunting this reaction by preventing blood from pooling around the heart with the simple addition of an ATC device is particularly appealing considering the steady incidence of POAF over the past decades despite pharmacological prophylaxis and the increased mortality and higher health care expenditure associated with this arrhythmia. (22-24)

This trial demonstrated a 18% non-significant reduction in the rate of POAF associated with ATC. Although it did not reproduce the findings of other studies, namely RRRs of 31% and 33%, the current trial was not adequately powered to detect an effect inferior to 40% and the demonstrated benefit, if further proven, should gather interest from clinicians. (13,15)

During the early hours after cardiac surgery, chest tubes are used in all patients to monitor hemostasis and optimize hemodynamic status. Maintenance of their patency is of paramount importance as incomplete evacuation of shed blood has been shown to be detrimental to patient's recovery and even life-threatening. (3-5,10) Re-exploration for bleeding or tamponade might be the earliest and most dangerous complication ensuing intrathoracic retention of shed blood after cardiac surgery. Prospective non-randomized studies by Maltais and colleagues, and Grieshaber and associates showed significant RRR of re-exploration associated with ATC: 65% in patients implanted with left ventricular assist device and 55% in all-comers, respectively. (14,16) In this trial, ATC did significantly protect against re-exploration for bleeding or tamponade by reducing its rate by 72%, confirming previous data. This is a striking finding since re-exploration is a detrimental, morbid and costly complication associated with greater perioperative mortality, longer hospital length of stay, higher rate of intensive care unit readmission and POAF. (5,25)

This is the first time ATC has been directly shown to achieve the purpose of its design and visibly reduce chest tube clogging. While the rate of partial obstruction, i.e. presence of non-obstructive clot either directly on the internal guidewire or in a crescent shape on the lumen surface, were similar between groups, the odds of complete obstruction impairing drainage was 92% less in ATC devices than standard chest tubes. It is consistent with the initial clinical experience held at the MHI in 2011 in which standard chest tubes presented more obstructions correlated with a lack of respiratory variation, suggesting impaired function. (18) This finding is important as it demonstrates that ATC can safely diminish chest tube obstruction, deemed occurring in at least one-third of patients, especially by preventing clots at risk of significant clinical impact. (2)

Counterintuitively, in all human studies to date using ATC, total volume of shed blood was always slightly inferior compared with standard chest drainage. (13,15,16) While the exact mechanism remains to be elucidated, this suggests that actively maintaining chest tube patency with ATC may exert an efficient decompression of the pericardium and provide a positive impact on the dynamic process of postoperative hemostasis namely by limiting fibrinolysis from retained clots, thus explaining the reduced need for re-exploration and cryoprecipitate transfusions observed in the present trial. It is remarkable, considering that significantly worse

postoperative outcomes have been associated with chest tube drainage volume, independently of transfusion requirements. (1,26)

More than 2000 cardiac surgeries are performed at the MHI every year. Despite high turnover, ATC was implemented in routine care without major pitfall. After an initial run in period when clinical nursing instructors were trained by the company or distributor, who remained on standby for troubleshooting for 48-72 hours, all ICU floor personnel were trained and supervised. From then on, no additional resources were required. Nurses welcomed this new addition as the activation of the device, requiring 2 seconds, discharged them from worrying about clots and performing time-consuming manipulations of chest tubes.

While the major drawback of the ATC device is its cost, around 50 times that of a standard chest tube, preliminary data based on a number needed to treat of 24 estimated from this trial and mean local incremental costs per major complication revealed the potential for savings by systematically using ATC to prevent re-exploration. Further analyses and studies will be needed to clinically and economically justify a large-scale implementation of this device. (27)

LIMITATIONS

Considering the lack of correction for multiple testing, conclusions regarding secondary outcomes may remain exploratory. This study was powered to show a 40% reduction in the relative risk of POAF. Although the overall incidence of POAF in this trial was higher than the estimated baseline (36% vs 25%), the sample size was simply too small to provide adequate statistical power to reject the null hypothesis for the 15% RRR observed in the ATC group. Given the observed directional benefit of ATC and the lack of a universally applicable prophylaxis measure for POAF after cardiac surgery, future randomized studies might benefit from considering the following design features. First, a smaller treatment effect should be used for sample size calculation; for example, a sample size of 723 patients in each group would be warranted to detect the same RRR as the one noted in this trial while reaching statistical significance. Second, a multicentric approach should be considered to allow rapid patients enrollment. Third, a double-blinded design should be explored to minimize potential bias. Fourth, a sub-study directed at imaging of residual fluid within the pericardial and pleural cavities could assess more objectively the effect of ATC on mild effusions. Finally, follow-up

should be longer to evaluate late pleural and pericardial effusions that can occur between 30 and 90 days after index surgery, which differ in pathogenesis from early bloody effusions. (28)

CONCLUSIONS

Despite the underlying limitations, this first RCT assessing the effect of a universal postoperative chest drainage protocol using ATC showed the potential to prevent POAF, re-exploration for bleeding or tamponade and chest tube clogging. Further adequately powered studies are indicated before definitive conclusions can be drawn about the implementation of this intervention for POAF prophylaxis. Given the marked reduction in the need for re-exploration, maintenance of chest tube patency is of paramount importance after cardiac surgery.

Disclosure statement

LPP serves on the ClearFlow Inc. Scientific Advisory board and both LPP and PD have received honorarium for scientific presentations. The investigators had full unrestricted scientific control of the design of the trial, data analysis and publication of the written report. During the duration of the trial, ClearFlow Inc. offered a volume discount on PleuraFlow[®] chest tubes.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Samuel Côté, Steeve Grenier, Jonatan Lacharité, Marie-Michèle Pires, Sophie Robichaud, respiratory therapists at the Montreal Heart Institute, and Carole Sirois, nurse at the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, for their hard work recruiting patients and collecting data. We also thank Drs Michel Carrier, Raymond Cartier, Ismail El-Hamamsy and Michel Pellerin for performing surgeries. Finally, we acknowledge the contribution of Daniel Cournoyer, biostatistician at the Montreal Health Innovations Coordinating Center, whose expertise was valuable throughout the trial.

REFERENCES

1. Christensen MC, Dziewior F, Kempel A, von Heymann C. Increased chest tube drainage is independently associated with adverse outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(1):46-51.
2. Karimov JH, Gillinov AM, Schenck L, Cook M, Kosty Sweeney D, Boyle EM, et al. Incidence of chest tube clogging after cardiac surgery: a single-centre prospective observational study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(6):1029-36.
3. Balzer F, von Heymann C, Boyle EM, Wernecke KD, Grubitzsch H, Sander M. Impact of retained blood requiring reintervention on outcomes after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovascular Surg.* 2016;152(2):595-601.
4. Boyle EM, Jr., Gillinov AM, Cohn WE, Ley SJ, Fischlein T, Perrault LP. Retained Blood Syndrome After Cardiac Surgery: A New Look at an Old Problem. *Innovations (Phila).* 2015;10(5):296-303.
5. Tauriainen T, Kinnunen EM, Koski-Vahala J, Mosorin MA, Airaksinen J, Biancari F. Outcome after procedures for retained blood syndrome in coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(6):1078-85.
6. Butts B, Goeddel LA, George DJ, Steele C, Davies JE, Wei CC, et al. Increased Inflammation in Pericardial Fluid Persists 48 Hours After Cardiac Surgery. *Circulation.* 2017;136(23):2284-6.
7. Gozdek M, Pawliszak W, Hagner W, Zalewski P, Kowalewski J, Paparella D, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials assessing safety and efficacy of posterior pericardial drainage in patients undergoing heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(4):865-75.
8. Kramer PA, Chacko BK, Ravi S, Johnson MS, Mitchell T, Barnes S, et al. Hemoglobin-associated oxidative stress in the pericardial compartment of postoperative cardiac surgery patients. *Lab Invest.* 2015;95(2):132-41.
9. St-Onge S, Perrault LP, Demers P, Boyle EM, Gillinov AM, Cox J, et al. Pericardial Blood as a Trigger for Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(1):321-8.

10. Shalli S, Saeed D, Fukamachi K, Gillinov AM, Cohn WE, Perrault LP, et al. Chest tube selection in cardiac and thoracic surgery: a survey of chest tube-related complications and their management. *J Card Surg*. 2009;24(5):503-9.
11. Day TG, Perring RR, Gofton K. Is manipulation of mediastinal chest drains useful or harmful after cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7(5):888-90.
12. Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB, Perrault LP, Reddy VS, Arora RC, et al. Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations. *JAMA Surg*. 2019.
13. Sirch J, Ledwon M, Puski T, Boyle EM, Pfeiffer S, Fischlein T. Active clearance of chest drainage catheters reduces retained blood. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(3):832-8.
14. Maltais S, Davis ME, Haglund NA, Perrault L, Kushwaha SS, Stulak JM, et al. Active Clearance of Chest Tubes Reduces Re-Exploration for Bleeding After Ventricular Assist Device Implantation. *ASAIO J*. 2016;62(6):704-9.
15. St-Onge S, Ben Ali W, Bouhout I, Bouchard D, Lamarche Y, Perrault LP, et al. Examining the impact of active clearance of chest drainage catheters on postoperative atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(2):501-8.
16. Grieshaber P, Heim N, Herzberg M, Niemann B, Roth P, Boening A. Active Chest Tube Clearance After Cardiac Surgery is Associated with Reduced Reexploration Rates. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(6):1771-7.
17. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, et al. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2016;374(20):1911-21.
18. Perrault LP, Pellerin M, Carrier M, Cartier R, Bouchard D, Demers P, et al. The PleuraFlow Active Chest Tube Clearance System: initial clinical experience in adult cardiac surgery. *Innovations (Phila)*. 2012;7(5):354-8.
19. St-Onge S, Lemoine E, Bouhout I, Rochon A, El-Hamamsy I, Lamarche Y, et al. Evaluation of the real-world impact of rotational thromboelastometry-guided transfusion protocol in patients undergoing proximal aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(3):1045-1054

20. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allesie M, Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*. 2012;14(2):159-74.
21. Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, Hames K, Damiano RJ, Jr. Postoperative atrial fibrillation: The role of the inflammatory response. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153(6):1357-65.
22. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2001;135:1061-73.
23. Greenberg JW, Lancaster TS, Schuessler RB, Melby SJ. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(4):665-72.
24. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK, Fonner E, Jr., Brown M, Rich JB, et al. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(2):527-33.
25. Ruel M, Chan V, Boodhwani M, McDonald B, Ni X, Gill G, et al. How detrimental is reexploration for bleeding after cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(3):927-35.
26. Dixon B, Santamaria JD, Reid D, Collins M, Rechnitzer T, Newcomb AE, et al. The association of blood transfusion with mortality after cardiac surgery: cause or confounding? (CME). *Transfusion*. 2013;53(1):19-27.
27. St-Onge S, Bouhout I, Bouchard D, Carrier M, Cartier R, El-Hamamsy I et al. Re-exploration and Economic Justification of a Chest Drainage Protocol Implementing Active Tube Clearance After Cardiac Surgery. ePoster presented at: Canadian Cardiovascular Congress (CCC) 2019; October 24- 27; Montreal, QC, Canada.
28. 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;160(17):2665-8

Supplemental Table 1. Surgical Findings During the Re-explorations for Bleeding or Tamponade

Patient Age (yr), gender	Group	Timing of reexploration (hours after index operation)	Indication for reexploration	Surgical findings	Categorization of the bleeding
74, male	ATC	3	Hemodynamic instability without overt tamponade on TEE	Diffuse non-compressive pericardial hematoma; oozing in regard of a bypass anastomosis	Surgical
66, male	ATC	5	Pericardial tamponade on TTE	Diffuse pericardial hematoma; arterial bleeding from a branch of a right intercostal	Surgical
66, male	ATC	20	Hemodynamic instability associated with right pleural hematoma on CT	Voluminous right pleural hematoma; no active bleeding	Coagulopathy
73, female	ATC	31	Increased bleeding amount after Valsalva efforts	Absence of blood within the pericardium; oozing in regard of a graft anastomosis	Surgical
68, male	Standard	1	Persistent significant bleeding	Diffuse non-compressive pericardial hematoma; no active bleeding	Coagulopathy
75, male	Standard	2	Pericardial tamponade on TTE	Diffuse pericardial hematoma; no active bleeding	Coagulopathy
74, male	Standard	4	Tamponade on TTE	Diffuse pericardial hematoma; active bleeding from a small branch of the left internal mammary pedicle	Surgical
71, male	Standard	5	Persistent significant bleeding	Diffuse non-compressive pericardial hematoma with concomitant ipsilateral hemothorax; active bleeding from the left internal mammary pedicle	Surgical

64, male	Standard	7	Pericardial tamponade on TEE and persistent significant bleeding	Localized pericardial hematoma compressing the right atrium; oozing in regard of transverse aortotomy line	Surgical
75, male	Standard	7	Persistent significant bleeding	Diffuse non-compressive pericardial hematoma; arterial bleeding from a branch of a right intercostal	Surgical
78, female	Standard	8	Pericardial tamponade on TEE	Localized pericardial hematoma compressing the right atrium; oozing in regard of transverse aortotomy line and cannulation sites	Surgical
64, male	Standard	9	Pericardial tamponade on TTE	Diffuse pericardial hematoma; significant bleeding from suture lines	Surgical
69, male	Standard	11	Pericardial tamponade on TTE	Diffuse pericardial hematoma; arterial bleeding from a branch of a right intercostal	Surgical
73, male	Standard	16	Persistent significant bleeding	Diffuse non-compressive pericardial hematoma; bleeding in regard of a bypass anastomosis	Surgical
50, male	Standard	22	Persistent significant bleeding	Diffuse non-compressive pericardial hematoma; no active bleeding	Coagulopathy
62, female	Standard	26	Pericardial tamponade on TTE	Localized pericardial hematoma compressing the right atrium; no active bleeding	Coagulopathy
67, male	Standard	44	Pericardial tamponade on TEE	Localized pericardial hematoma compressing the right atrium; no active bleeding	Coagulopathy
70, male	Standard	69	Pericardial tamponade on TTE	Diffuse pericardial hematoma; no active bleeding	Coagulopathy

76, female	Standard	140	Hemodynamic instability without overt tamponade on TTE	Diffuse non-compressive pericardial hematoma; no active bleeding	Coagulopathy
------------	----------	-----	--	--	--------------

ATC, active tube clearance; CT, computed tomography; TEE, transesophageal echography; TTE, transthoracic echocardiogram.

Supplemental Table 2. Chest Tubes Data

Variable	ATC (n=257)	Standard (n=263)	P value
Number of chest tubes			–
0	1 (<1)	0 (0)	
1	4 (1)	12 (5)	
2	173 (67)	163 (62)	
3	77 (30)	85 (32)	
4	2 (1)	3 (1)	
Chest tubes per patient	2.29 ± 0.53	2.30 ± 0.57	–
Silastic drain	14 (5)	23 (9)	–
Position of chest tubes			
Mediastinal #1*	257 (>99)	263 (100)	–
Mediastinal #2	58 (23)	49 (19)	–
Right pleura	66 (26)	80 (30)	–
Left pleura	207 (81)	213 (81)	–
Mediastinal chest tubes output (mL)	405.0 (270.0; 600.0)	450.0 (290.0; 657.5)	0.09
Total chest tubes output (mL)	590.0 (420.0; 892.5)	650.0 (430.0; 942.5)	0.23

Variables are presented as n (%), mean ± SD or median (IQR).

ATC, active tube clearance; AF, atrial fibrillation.

Chapitre 8 – Discussion

Les trois études menées dans le cadre de ce mémoire permirent de synthétiser l'état actuel de la recherche relative à la fibrillation auriculaire postopératoire en chirurgie cardiaque et à l'importance d'une évacuation efficace du sang intra-péricardique. De surcroît elles permirent de fournir des données probantes supplémentaires quant à l'emploi d'un dispositif de dégagement actif des drains thoraciques. Ce chapitre mettra en relief les aspects importants des trois études en plus d'aborder certains éléments n'ayant pu être développés exhaustivement dans la limite de mots impartie par les revues scientifiques.

8.1 Première étude : Précision des associations entre la FAPO et le sang intra-péricardique – Revue de la littérature

La revue de littérature publiée dans les pages de *The Annals of Thoracic Surgery* retrace plusieurs des éléments abordés dans les chapitres initiaux de ce mémoire. Les grandes lignes de même que les perspectives futures élicitées de ce travail seront discutées brièvement.

8.1.1 Résumé succinct

L'ouverture du péricarde et l'exposition subséquente de la surface cardiaque à du sang accumulé à son pourtour semble augmenter la vulnérabilité du substrat arythmogène et le déclenchement de FAPO. Les 48 premières heures faisant suite à une chirurgie cardiaque s'accompagnent d'une augmentation des marqueurs oxydatifs et inflammatoires présents dans le liquide péricardique. Ce phénomène serait secondaire à la transformation du sang intra-péricardique via deux mécanismes: l'activation de la cascade de coagulation et l'hémolyse. Le remodelage structurel et électrique du substrat cardiaque induit par les réactions oxydatives et inflammatoires et prédisposant à la FAPO est bien décrit dans la littérature. Certains détails de la cascade déclenchée par la présence de sang dans le sac péricardique et menant ultimement à la FAPO demeurent néanmoins à élucider. Malgré ces lacunes au niveau de l'explication pathophysiologique, les méthodes visant à diminuer l'exposition du cœur au sang intra-péricardique – péricardiotomie postérieure et protocoles de drainage – s'avèrent relativement efficaces pour prévenir la FAPO. Elles dévoilent donc la pertinence de développer une méthode

prophylactique ciblant spécifiquement l'évacuation du sang intra-péricardique pour diminuer l'incidence de cette arythmie.

8.1.2 Perspectives de recherche

Les recherches futures devraient être orientées selon deux axes principaux : la démonstration d'un lien direct entre le sang intra-péricardique et le déclenchement de la FAPO ainsi que le développement de stratégies de drainage thoracique efficaces en mesure de la prévenir.

En clinique, il serait intéressant d'établir une corrélation entre le niveau de marqueurs inflammatoires et oxydatifs – neutrophiles sensibilisés, prostaglandines, oxydation et carbonylation protéiques – présents dans le liquide péricardique et le volume de sang accumulé au niveau du sac péricardique durant la période postopératoire. Idéalement, ce volume serait estimé directement via une échographie transthoracique (ETT) au chevet menée chez tous les patients. La composition du liquide péricardique pourrait également être comparée entre des patients ayant besoin d'une ré-exploration pour saignement ou tamponnade, puisqu'ils saignent abondamment et présentent un volume important de sang intra-péricardique, à des patients aux suites chirurgicales simples.

En laboratoire, il serait pertinent de développer un modèle animal mimant l'exposition du cœur au sang intra-péricardique. Dans les grandes lignes, deux groupes de chiens pourraient être soumis à une procédure incluant une thoracotomie droite et une ouverture du péricarde sous anesthésie générale; un prélèvement de myocarde serait alors effectué. Au sein du groupe interventionnel, un saignement pourrait être induit directement en ponctionnant une veine intercostale ou en infusant le péricarde de manière contrôlée avec du sang prélevé via une ligne artérielle périphérique à intervalle régulier durant 2 heures (270, 272). Rien ne serait ajouté à la procédure dans le groupe contrôle. À la fin de cette période, la cavité thoracique serait refermée, l'hémostase effectuée et l'anesthésie cessée. Les sujets seraient suivis pendant 48 à 72h avant de retourner en salle d'opération où un second prélèvement de myocarde serait effectué avant leur sacrifice. Les coupes de myocarde pourraient être comparées histologiquement à la fois entre les sujets – avant et après l'exposition au sang péricardique –, mais également entre les groupes, permettant de mitiger l'effet de la chirurgie. Ces comparaisons permettraient de déceler

des traces de remodelage structurel et électrique, notamment l'infiltration de neutrophiles CD45+ et l'expression de connexines 40 et 43 au niveau des jonctions serrées (79, 80, 105, 110). Des analyses électrophysiologiques pourraient également être menées avant l'intervention et après le suivi afin de comparer l'hétérogénéité de la conduction entre les groupes (104, 109). Finalement, des prélèvements sanguins pourraient être effectués dans les deux groupes et des analyses par cytométrie de flux ou immunohistochimie, conduites dans l'optique de mettre en parallèle les sous-populations lymphocytaires ou les taux de TNF- α , IL-1, IL-6 et autres médiateurs inflammatoires (136). Une variante inspirée du modèle de péricardiotomie stérile pourrait consister en l'insertion d'électrode autour du cœur avant la fermeture sternale afin de comparer l'inductibilité de la FAPO dans le groupe interventionnel et le groupe contrôle (107).

Finalement, des investigations devraient être menées afin d'évaluer de nouveaux protocoles de drainage ou dispositifs visant à améliorer l'évacuation du sang intra-péricardique. Les deux autres articles présentés dans ce mémoire furent justement conduits selon cette ambition.

8.2 Seconde étude : Évaluation d'un dispositif de dégagement actif des drains thoraciques – Devis rétrospectif

La trouvaille principale de l'étude rétrospective avec analyse par score de propension fut une association du dispositif de dégagement actifs des drains thoraciques à une diminution de l'incidence de FAPO. À noter qu'afin d'éliminer un possible facteur confondant associé au temps favorisant l'ATC et éviter un écueil similaire à celui expérimenté par Sirch et collègues, le groupe contrôle (n=158) fut formé de patients consécutifs opérés après ceux ayant reçu un drain PleuraFlow[®] (n=142) (274).

8.2.1 Fibrillation auriculaire postopératoire

L'effet de l'ATC sur la FAPO fut examiné de trois manières. Une analyse univariée fut d'abord menée sur l'entièreté de la cohorte et démontra une diminution statistiquement significative de l'incidence de FAPO (23% vs 35%, $P = 0.01$) associée à l'utilisation d'ATC. Ce type d'analyse au sein d'un devis observationnel étant souvent affecté par des différences systématiques entre

les patients du groupe interventionnel et du groupe contrôle, un score de propension fut estimé et employé afin d'atténuer l'effet des facteurs confondants.

Un score de propension est une méthode d'ajustement permettant de minimiser le biais de sélection en équilibrant les caractéristiques initiales des patients (282). Il est possible de l'estimer en effectuant une analyse par régression logistique dans lequel la variable à prédire représente l'allocation à l'intervention et les variables prédictives, les caractéristiques de base des patients. Ceci permet de regrouper toutes les covariables en une variable confondante unique, laquelle peut ensuite être appliquée selon différentes modalités (73). La régression logistique peut être modélisée selon une approche saturée ou semi-saturée, soit inclure toutes ou presque toutes les caractéristiques de base des patients, ou encore parcimonieuse et représenter une sélection des variables les plus susceptibles de s'avérer confondantes. Dans le cas de cette étude, une approche parcimonieuse fut employée.

Une analyse par appariement (*matching*), consistant à former des paires composées d'un patient du groupe interventionnel et d'un patient du groupe contrôle ayant des valeurs similaires de score de propension, fut entreprise. L'appariement diminua le nombre de patients dans chaque groupe (n=107), soit une perte approximative de 29% de la cohorte : ayant comme désavantage de réduire la généralisabilité des résultats et diminuer la puissance statistique (73). L'utilisation de l'ATC demeura associée à une diminution de la FAPO, or dans une mesure non statistiquement significative (24% vs 35%, $P = 0.09$).

Finalement, le score de propension fut inséré comme variable prédictive dans un modèle de régression logistique afin de permettre un ajustement sur le cohorte en entier et ainsi éviter une perte de puissance statistique. Ce modèle identifia que les patients bénéficiant de l'ATC avaient un risque 50% moins grand de développer de la FAPO que les patients du groupe contrôle (RC .50, IC 95% .1-.9, $P = 0.02$).

Bien qu'un devis observationnel rétrospectif comporte son lot d'inconvénients par rapport à un projet prospectif randomisé, l'utilisation de trois méthodes d'évaluation de l'effet de l'ATC sur la FAPO octroie une perspective particulière à l'interprétation des résultats. La magnitude d'effet similaire observée à la fois dans l'analyse univariée et par appariement, soit respectivement des diminutions absolue de 12% et 11%, et relative de 34% et 31% de

l'incidence de FAPO est favorable à la présence d'un bénéfice associé à l'ATC et ce malgré la perte de signification statistique. Il est intéressant de noter que ces résultats sont conséquents avec les trouvailles de Sirch et collègues qui avaient pour leur part identifié des diminutions absolue et relative de 10% et 33% du taux de FAPO associées à l'ATC (274). L'identification de l'ATC en tant que prédicteur indépendant de la FAPO dans le cadre de la régression logistique menée sur l'ensemble de la cohorte renforce encore une fois cette notion de bénéfice potentiel. Il est néanmoins important de souligner que l'utilisation d'un score de propension, bien qu'efficace pour diminuer, voire éliminer l'effet des variables confondantes introduites dans le modèle de régression, n'est pas à l'abri de l'influence d'autres éléments confondants n'ayant pas été pris en compte par l'équipe de recherche. Les analyses effectuées sont donc fort intéressantes dans leur ensemble, or l'effet de l'ATC nécessite confirmation au moyen d'une étude plus robuste, soit un projet prospectif randomisé.

8.2.2. Syndrome de rétention sanguine

L'utilisation de l'ATC démontra des incidences similaires de complications associées à l'évacuation sanguine incomplète et constituant le syndrome de rétention sanguine dans les deux groupes, tant dans l'analyse univariée que dans l'analyse par appariement. Il est possible que les faibles taux globaux de ces complications en comparaison aux valeurs présentes dans la littérature pour des populations chirurgicales comparables – RBS (5% vs 9.2-22.7%), ré-exploration (2% vs 4.1-6.9%), drainage péricardique (1.0% vs 1.6-5.0%), drainage pleural (1.7% vs 9.2-14%) – puissent expliquer en partie l'absence de différence; l'étude ne déployant pas une puissance statistique suffisante pour démontrer un effet (257-259, 274-276). L'écart le plus considérable avec les données des autres centres concerne les interventions de drainage pleural qui constituaient un élément important expliquant la réduction de l'incidence de RBS dans l'étude de Sirch et collègues (274). Cette faible incidence locale pourrait s'expliquer par une tendance plus marquée à employer un traitement diurétique conservateur plutôt que de drainer agressivement ces épanchements; les comparatifs provenant de centres européens, il est plausible que la conduite y diffère.

La présence d'une réduction de l'incidence de FAPO sans diminution du taux de RBS est relativement paradoxale et laisse présager qu'un saignement sévère nécessitant une

intervention de drainage n'est possiblement pas essentiel au développement des réactions oxydatives et inflammatoires induites au sein du péricarde et qu'un épanchement moindre, évité par l'ATC, pourrait suffire à déclencher la FAPO.

8.2.3 Autres suites chirurgicales

De nombreuses études associèrent la FAPO à une durée d'hospitalisation majorée (19, 27, 28). Cette étude mit en évidence une augmentation de la durée d'hospitalisation médiane d'une journée, tant dans l'analyse univariée ($P = 0.04$) que par appariement ($P = 0.08$). Quoique intéressante au niveau de la justification du coût d'un dispositif de dégagement actif des drains thoraciques, cette trouvaille demeure exploratoire.

Finalement, la régression logistique employant le score de propension comme variable prédictive démontra un risque augmenté de développer de la FAPO chez les patients âgés (RC 1.07, IC 95% 1.03-1.10, $P < 0.001$). Cet effet étant véridique et prouvé, puisque, tel que décrit au chapitre 3, l'âge est un facteur de remodelage structurel important au niveau du tissu cardiaque associé à une incidence accrue de FAPO : cette découverte vient tout simplement appuyer la pertinence et la justesse de cette régression (283, 284).

8.3 Tierce étude : Évaluation d'un dispositif de dégagement actif des drains thoraciques – Devis prospectif randomisé

Les trouvailles principales du projet prospectif randomisé furent que: 1) Malgré une réduction de 18% de l'incidence relative de FAPO associée à l'ATC, cet effet ne fut pas statistiquement significatif; 2) L'ATC diminua le recours à la ré-exploration pour saignement ou tamponnade de 70%; 3) Les drains PleuraFlow® démontrèrent une meilleure perméabilité comparés aux drains semi-rigides standards placés dans le médiastin antérieur.

8.3.1 Fibrillation auriculaire postopératoire

L'ATC démontra une diminution relative non significative de l'incidence de FAPO de 18% (31% vs 38%, $P = 0.08$). Cette diminution est moindre que celle observée dans l'étude de Sirch et collègues (33%) et l'étude observationnelle présentée préalablement (31%), mais s'apparente à la diminution non significative observée par Maltais et collègues (11.5%) (274, 275).

La différence entre les deux groupes est de loin inférieure à l'effet attendu et pour lequel l'étude était conçue. En effet, le nombre de patients recrutés devait fournir une puissance statistique suffisante pour démontrer une diminution relative de l'incidence de FAPO de 40%. Il avait été estimé au préalable, selon une banque de données internes, que l'incidence de FAPO de base à l'Institut de cardiologie de Montréal était de 25%. La diminution estimée fut déterminée à partir de données préliminaires de l'étude rétrospective. Il s'agit d'une limite importante ne permettant pas de tirer une conclusion définitive quant au potentiel de l'ATC en tant que méthode de prévention de la FAPO. De surcroît, étant donné le risque important d'erreur de type II, l'étude n'ayant pas la puissance nécessaire pour se prononcer sur un effet moindre que 40%, il serait erroné de considérer celle-ci comme étant strictement négative.

Idéalement, un effet de magnitude inférieure aurait dû être sélectionné considérant la divergence importante présente au sein des études portant sur l'ATC disponibles dans la littérature. Une taille d'échantillon supérieure aurait permis de se prémunir contre les fluctuations importantes d'incidence de FAPO associées aux caractéristiques des patients issus de différents centres. Il s'agit de considérations importantes dans l'optique de concevoir une prochaine étude en mesure de tirer des conclusions robustes quant à une diminution de FAPO plus modeste, telle que celle observée dans cet essai prospectif randomisé.

Une investigation multicentrique serait à prioriser afin d'atteindre rapidement une taille d'échantillon adéquate. Un calcul de puissance basé sur les trouvailles de l'étude actuelle révèle que 723 patients seraient nécessaires dans chaque groupe afin de détecter les mêmes différences absolues et relatives dans une mesure statistiquement significative. Si un tel bénéfice s'avérait exact, un nombre nécessaire à traiter (NNT) de 14.3 patients serait requis afin de prévenir la survenue d'un épisode de FAPO, une quantité assez faible pour justifier une utilisation à plus grande échelle de l'ATC.

Néanmoins, il est pertinent de se demander si l'absence d'une réduction significative de FAPO associée à l'utilisation de l'ATC n'est due qu'à un manque de puissance statistique ou si en fait ce dispositif ne faillit pas à répondre à un autre aspect essentiel du drainage péricardique lié à la FAPO. La question qui mérite d'être posée est la suivante : l'ATC permet-il un drainage plus complet de l'espace péricardique limitant le stress oxydatif et la réponse inflammatoire associée à un volume de sang résiduel modéré ou est-il seulement en mesure de prévenir les

accumulations aiguës durant la période postopératoire immédiate? Alors que le maintien de la perméabilité des drains est un aspect important d'un drainage thoracique efficace, un autre élément digne de mention, tel que mentionné dans les chapitres précédents, est l'atteinte de la zone intra-péricardique postérieure au cœur. Il s'agit d'un espace difficile à drainer complètement et qui aurait pu demeurer comblé avec un certain volume de sang malgré l'utilisation de l'ATC dans le médiastin antérieur. Les études relatives à la péricardiotomie postérieure et aux protocoles de drainage utilisant des drains souples spécifiquement positionnés afin d'atteindre l'espace rétro-cardiaque révèlent l'intérêt qui mérite de lui être porté dans le développement d'une stratégie de drainage efficace visant à réduire les complications associées à une évacuation incomplète du sang intra-péricardique (208, 212, 217-219). Les modalités et prérequis du paradigme de drainage optimal afin de prévenir la FAPO demeurent donc encore à définir, or ces deux aspects, soit la perméabilité des drains et l'accès à l'espace rétro-cardiaque, se mériteront une exploration plus approfondie.

8.3.2 Syndrome de rétention sanguine

L'ATC réduisit le besoin de recourir à une ré-exploration (1.6% vs 5.7%, $P = 0.01$). Une réduction des deux indications d'une telle procédure fut notée, saignement et tamponnade, or cette dernière uniquement fut statistiquement significative (0.4% vs 3.4%, $P = 0.02$). La diminution relative de 88% de l'incidence de ré-exploration est conséquente avec les travaux des équipes de Maltais et Grieshaber qui démontrèrent respectivement des diminutions relatives de 65% et 55% (275, 276).

Les autres composantes du RBS, malgré des incidences augmentées par rapport à l'étude rétrospective et plus près des valeurs observées dans les autres centres, hormis pour les interventions de drainage pleural (3.5%) toujours moins fréquentes, ne virent pas leur incidence diminuer par l'utilisation de l'ATC. Un bref coup d'œil aux caractéristiques des interventions de drainage péricardique et pleural permet de constater que l'ATC n'eût pas tendance à réduire ces complications à distance de la chirurgie, le taux de réadmission pour RBS étant similaire dans les deux groupes, par ailleurs (**Annexe 2**). La question évoquée précédemment quant à la nature de l'effet de l'ATC avait été abordée par Grieshaber et collègues. L'équipe avait soulevé la possibilité que l'ATC puisse principalement affecter la période postopératoire immédiate,

moment durant lequel il est en place, en prévenant l'accumulation aiguë de sang intra-péricardique, sans nécessairement avoir un impact notable sur les épanchements subaigus dont la nature est plutôt décrite comme étant inflammatoire (285). Les résultats de cette étude appuient ce postulat.

Dans la même veine, le premier article définissant le RBS émet l'hypothèse qu'un petit volume de sang laissé dans l'espace péricardique ou pleural pouvait initier une réponse inflammatoire subaiguë menant à des épanchements à distance de la chirurgie (257). D'une part, cette hypothèse pourrait s'avérer erronée, n'ayant pas de base scientifique directe sur laquelle s'appuyer, d'autre part, l'ATC, malgré son bénéfice potentiel sur les saignements sévères nécessitant une ré-exploration, pourrait tout simplement ne pas diminuer le volume de sang non évacué à son retrait. Cette interrogation quant à l'effet à long terme attendu de l'ATC met en évidence la limite d'évaluer son impact via l'identification d'une intervention de drainage plutôt que la mesure directe, à l'aide d'une ETT, du volume résiduel de sang intra-péricardique ou pleural. Une imagerie au congé n'ayant été effectuée que dans les cas de chirurgie valvulaire ou aortique, soit 28% des patients inclus dans l'étude, il fut impossible de tirer des conclusions valides quant à l'effet de l'ATC sur les épanchements résiduels en fin d'hospitalisation. Dans le cadre des prochaines études, des ressources devraient être mobilisées afin de procéder à ce genre d'imagerie chez tous les patients.

8.3.3 Évaluation visuelle des drains thoraciques

Bien qu'une analyse sommaire des quelques dispositifs utilisés lors de l'étude initiale menée sur des humains à l'Institut de cardiologie de Montréal en 2011 fût effectuée, il s'agit de la première comparaison à grande échelle de la perméabilité des drains PleuraFlow[®] et des drains semi-rigides standards.

De prime abord, il faut souligner que certains caillots étaient fort impressionnants, obstruant complètement la lumière des drains standards, s'étendant de la suture à la peau jusqu'au dernier orifice latéral (**Figure 12**). Leur localisation à l'intérieur de la cavité thoracique du patient, rendant impossible leur identification visuelle directe et l'application de méthodes de manipulation controversées, démontre l'ampleur du problème que constitue l'obstruction des drains thoraciques (253).



Figure 12. Thrombus massif obstruant complètement la lumière d'un drain standard

Ensuite, les drains munis d'ATC présentèrent une meilleure perméabilité que les drains standards placés dans le médiastin antérieur avec un risque d'obstruction complète 92% inférieur (2% vs 19%, $P = 0.01$). Les drains standards placés au niveau des plèvres ou ajoutés au médiastin antérieur ne présentèrent aucune différence entre eux. Ces résultats démontrent que l'ATC est en mesure de prévenir la formation de thrombus intraluminaux, plus spécifiquement ceux qui obstruent totalement les drains et présentent un risque important d'évacuation incomplète du péricarde.

À noter que le taux d'obstruction global des drains médiastinaux dans cette étude était de 32%, ce qui est comparable à l'incidence de 36% identifiée par Karimov et collègues; cette étude, cependant, n'avait mis en évidence aucune obstruction complète des drains (128).

8.3.4 Volume de drainage thoracique

Il s'agit de la quatrième étude mettant en évidence, de manière contre-intuitive, un volume de drainage thoracique total médian diminué par l'ATC en comparaison aux drains standards. Une différence non significative de 60 mL fut décelée dans cette étude, alors qu'elle était de 80 mL dans le projet rétrospectif présenté précédemment et de l'ordre de 50 mL dans l'étude de Sirch et collègues, en plus d'y être statistiquement significative (274). Grieshaber et son équipe démontrèrent également une diminution du volume de drainage, or sans en spécifier l'ampleur (276). Le mécanisme expliquant un tel phénomène demeure à élucider, cependant il est possible d'émettre l'hypothèse qu'en maintenant la perméabilité des drains médiastinaux, l'ATC permettrait une décompression efficace du péricarde tout en exerçant un effet positif sur le

processus dynamique que représente l'hémostase. Cet effet serait secondaire à une diminution des caillots intra-péricardiques, limitant ainsi l'activation de la fibrinolyse. Ce phénomène pourrait expliquer les diminutions concomitantes du volume de drainage médiastinal, de l'incidence de ré-exploration et de l'utilisation de cryoprécipités observées dans cette étude. Cette trouvaille est importante puisque toute diminution de saignement postopératoire est souhaitable considérant les conséquences morbides indépendamment associées à un volume de drainage thoracique élevé (254, 255).

8.3.5 Sous-étude portant sur les cas de ré-exploration

La diminution du risque de ré-exploration associée à l'utilisation de l'ATC est particulièrement frappante puisqu'il s'agit d'une complication associée à une mortalité accrue de même que des augmentations des incidences de FAPO, d'insuffisance rénale, de réadmission aux soins intensifs et d'infection de plaie (286). Une sous-étude du projet randomisé, présentant des analyses univariées, fut menée afin de comparer les patients requérant une ré-exploration aux patients n'ayant pas subi cette procédure dans l'optique de caractériser les facteurs de risque et l'impact d'une ré-exploration pour saignement ou tamponnade et déterminer s'il est possible de justifier l'utilisation de l'ATC d'un point de vue économique (**Annexe 3**).

Les principaux facteurs de risque associés à la ré-exploration furent l'hypertension pulmonaire préopératoire, un EuroScore II élevé, de même que les chirurgies de la valve aortique et de l'aorte ascendante. L'incidence de FAPO fut supérieure dans le groupe de ré-exploration (79% vs 33%, $P < 0.001$), confirmant le résultat de la régression logistique de l'étude principale ayant déterminé qu'un patient ramené en salle d'opération pour une ré-exploration présentait un risque de FAPO 10.2 fois supérieur à un patient sans réintervention (IC 95% 2.9-36, $P < 0.001$). Plusieurs autres complications furent plus fréquentes chez les patients avec ré-exploration, notamment la transfusion de produits sanguins allogéniques, la mortalité intrahospitalière (21% vs 1%, $P < 0.001$), l'insuffisance rénale aiguë et l'arrêt cardiaque. Les temps de ventilation, de séjour aux soins intensifs de même que de séjour hospitalier furent également significativement majorés au sein de ce groupe.

En considérant le NNT calculé de 24 patients afin de prévenir un épisode de ré-exploration, une analyse coût-bénéfice basée sur les coûts additionnels moyens associés au

développement d'une complication majeure après une chirurgie cardiaque, comprenant la ré-exploration, dévoila une économie potentiel d'environ 260\$ par patient en utilisant systématiquement l'ATC.

Bien que le sujet principal de ce mémoire soit la FAPO, ces trouvailles sont particulièrement intéressantes considérant qu'il est difficile de prédire exactement quel patient développera un saignement ou une tamponnade nécessitant un retour en salle d'opération, mais aisé d'utiliser un dispositif de dégagement actif des drains de manière prophylactique. L'utilisation de l'ATC semblerait donc pour l'instant plus justifiée afin de prévenir la ré-exploration que la FAPO.

8.4 Limites de ce mémoire

La prudence est de mise lors de l'interprétation des résultats des études incluses dans ce mémoire. Le bénéfice potentiel de l'ATC en tant que méthode de prophylaxie de la FAPO demeure spéculatif tout au plus. Malgré la mise en œuvre d'un essai prospectif randomisé afin de confirmer les résultats de l'étude rétrospective, un effet de magnitude inférieure à celui estimé (18% vs 40%) combiné à une taille d'échantillonnage trop modeste ne permettent pas de statuer hors de tout doute quant à l'effet de l'ATC sur la FAPO. De plus, les bénéfices de l'ATC relatifs à la ré-exploration et à la perméabilité des drains thoraciques demeurent exploratoires. En effet, étant des issues secondaires de l'essai clinique, il serait inapproprié de tirer des conclusions définitives à leur égard.

Afin de pallier ces lacunes, différents paramètres méthodologiques devraient être pris en considération lors de futures études. Premièrement, un essai clinique de nature multicentrique devrait être mené afin de maximiser le recrutement de patients. Deuxièmement, la taille d'échantillonnage devrait considérer un effet de plus petite envergure. Par exemple, 723 patients dans chaque groupe seraient nécessaires afin de confirmer l'effet de l'ATC sur la FAPO selon les mêmes paramètres que ceux identifiés dans l'étude présentée précédemment. Troisièmement, une méthodologie à double insu devrait être explorée afin de minimiser les biais potentiels. Quatrièmement, une sous-étude visant à caractériser visuellement le volume de sang résiduel dans la cavité thoracique permettrait une évaluation plus objective de l'effet de l'ATC sur les épanchements moins volumineux. Finalement, la durée de suivi devrait être allongée afin

d'évaluer l'incidence d'épanchements pleuraux et péricardiques tardifs survenant entre 30 et 90 jours après la chirurgie, et de nature plutôt inflammatoire.

Conclusion

La fibrillation auriculaire postopératoire en chirurgie cardiaque est une problématique réelle, fréquente et associée à un taux de récurrence et des suites opératoires beaucoup plus sombres que suspectées par le passé. Le vieillissement de la population chirurgicale, la stabilité de son incidence au cours des dernières décennies ainsi que l'absence d'une méthode de prévention universellement applicable incite les cliniciens à se pencher sur sa pathophysiologie complexe afin de dévoiler de nouvelles cibles prophylactiques.

Ce mémoire se pencha spécifiquement sur le sang intra-péricardique et sa contribution à la genèse de la FAPO en chirurgie cardiaque. Il permit de conclure que l'accumulation de sang dans le sac péricardique mène vraisemblablement à une activation de la cascade de coagulation et subséquemment à des réponses inflammatoires et oxydatives à même de générer un remodelage structurel et électrique du tissu cardiaque le rendant susceptible au déclenchement et à la soutenance d'une arythmie. Il démontra une réduction potentielle du taux de FAPO associé à l'utilisation d'un dispositif de dégagement actif des drains thoraciques, sans toutefois en avérer l'efficacité hors de tout doute. Sur la base des résultats de ce mémoire, il n'est donc pas possible de recommander l'utilisation d'ATC en tant que moyen de prévention de la FAPO pour l'instant. Des bénéfices quant à la prévention de ré-exploration ainsi que le maintien de la perméabilité des drains pourraient néanmoins y être associés. D'autres investigations demeurent nécessaires afin de mettre en évidence un lien direct entre le sang intra-péricardique et la modification du substrat cardiaque ainsi que déterminer la stratégie de drainage optimale qui pourrait constituer une prophylaxie efficace, sécuritaire et sans contre-indication pour diminuer la FAPO et la morbidité qui y est associée.

Références bibliographiques

1. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK, Fonner E, Jr., Brown M, Rich JB, et al. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(2):527-33.
2. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, et al. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2016;374(20):1911-21.
3. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allessie M, Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace.* 2012;14(2):159-74.
4. Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA.* 1996;276(4):300-6.
5. Greenberg JW, Lancaster TS, Schuessler RB, Melby SJ. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52(4):665-72.
6. Shen J, Lall S, Zheng V, Buckley P, Damiano RJ, Schuessler RB. The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: a single-institution experience over two decades. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(2):559–570.
7. Raiten JM, Ghadimi K, Augoustides JG, Ramakrishna H, Patel PA, Weiss SJ, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: clinical update on mechanisms and prophylactic strategies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(3):806-16.
8. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JJC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary - A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Col Cardiol.* 2014;64:2246-80.

9. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386(9989):154-62.
10. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard JB, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019.
11. 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*. 1997;226(4):501-11.
12. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(6):1353-9.
13. Steinberg BA, Zhao Y, He X, et al. Management of postoperative atrial fibrillation and subsequent outcomes in contemporary patients undergoing cardiac surgery: insights from the Society of Thoracic Surgeons CAPS-Care Atrial Fibrillation Registry. *Clin Cardiol*. 2013;37(1):7-13.
14. Vaporciyan AA, Correa AM, Rice DC, Roth JA, Smythe WR, Swisher SG, et al. Risk factors associated with atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery: analysis of 2588 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(3):779-86.
15. Passman RS, Gingold DS, Amar D, Lloyd-Jones D, Bennett CL, Zhang H, et al. Prediction rule for atrial fibrillation after major noncardiac thoracic surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(5):1698-703.
16. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2001;135(12):1061-73.
17. Auer J, Weber T, Berent R, Ng CK, Lamm G, Eber B. Risk factors of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Card Surg*. 2005;20(5):425-31.
18. Ha ACT, Verma A, Mazer CD, Yanagawa B, Verma S. The more you look, the more you find: atrial fibrillation - nowhere to hide. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(2):140-6.

19. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg.* 1993;56(3):539-49.
20. Society of Thoracic Surgeons. STS Adult Cardiac Surgery Database Data Specifications – Version 2.9. 2017. Disponible: https://www.sts.org/sites/default/files/documents/ACSD_Data_SpecificationsV2_9.pdf.
21. Filardo G, Pollock BD, da Graca B, Phan TK, Sass DM, Ailawadi G, et al. Underestimation of the incidence of new-onset post-coronary artery bypass grafting atrial fibrillation and its impact on 30-day mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(4):1260-6.
22. Filardo G, Damiano RJ, Jr., Ailawadi G, Thourani VH, Pollock BD, Sass DM, et al. Epidemiology of new-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Heart.* 2018;104(12):985-92.
23. Melby SJ. Might a beta blocker finally provide some relief from postoperative atrial fibrillation? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(4):965-6.
24. Chung MK, Asher CR, Dykstra D, et al. Does post-operative atrial fibrillation predispose to stroke, embolic events, or death after coronary artery bypass grafting? *Circulation.* 1995; 92:1-644.
25. Fuller JA, Adams GG, Buxton B. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: is it a disorder of the elderly? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989; 97:821-825.
26. Lauer MS, Eagle KA, Buckley MJ, DeSanctis RW. Atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Prog Cardiovasc Dis.* 1989; 31:367-378.
27. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK, Fonner E, Jr., Brown M, Rich JB, et al. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(2):527-33.
28. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, Lattouf OM, Delurgio DB, Guyton RA, et al. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J Am Col Cardiol.* 2010;55(13):1370-6.

29. Lee SH, Kang DR, Uhm JS, Shim J, Sung JH, Kim JY, et al. New-onset atrial fibrillation predicts long-term newly developed atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Am Heart J.* 2014;167(4):593-600.
30. Melduni RM, Schaff HV, Bailey KR, Cha SS, Ammash NM, Seward JB, et al. Implications of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery on long-term prognosis: a community-based study. *Am Heart J.* 2015;170(4):659-68.
31. Kaw R, Hernandez AV, Masood I, Gillinov AM, Saliba W, Blackstone EH. Short- and long-term mortality associated with new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(5):1305-12.
32. Kosmidou I, Chen S, Kappetein AP, Serruys PW, Gersh BJ, Puskas JD, et al. New-Onset Atrial Fibrillation After PCI or CABG for Left Main Disease: The EXCEL Trial. *J Am Col Cardiol.* 2018;71(7):739-48.
33. Verma A, Bhatt DL, Verma S. Long-Term Outcomes of Post-Operative Atrial Fibrillation: Guilty as Charged. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(7):749-51.
34. Samson C. MMD 1017 : Introduction à l'anatomie clinique II – Anatomie du coeur. *Recueil inédit.* Université de Montréal. 2014.
35. Comtois P. PSL 6170 : Physiologie cardiovasculaire – Activation, propagation et propriétés électriques du cœur. *Notes de cours.* Université de Montréal. 2016.
36. Parent L. PSL 6170 : Physiologie cardiovasculaire – Électrogenèse des potentiels d'action cardiaques et canaux ioniques. *Notes de cours.* Université de Montréal. 2016.
37. Bellet S. Clinical Disorders of the Heart Beat – 3rd Edition. *Lea & Febinger.* Philadelphia, PA, 1971.
38. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2006;114(7):257-354.

39. Dattin FX. La fibrillation auriculaire : Physiopathologie et prise en charge selon les nouvelles recommandations de l'ESC 2010 et ses mises à jour de 2012 [thèse]. *Université de Rouen*, 2015.
40. Comtois P. PSL 6170 : Physiologie cardiovasculaire – Les arythmies cardiaques. *Notes de cours*. Université de Montréal. 2015.
41. Hocini M. Fibrillation auriculaire : des bases physiopathologiques à l'ablation. *Réalités cardiologiques*. 2006;217(1) : 8-12.
42. Funk M, Richards SB, Desjardins J, Bebon C, Wilcox H. Incidence, timing, symptoms, and risk factors for atrial fibrillation after cardiac surgery. *Am J Crit Care*. 2003;12(5):424-33.
43. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res*. 2014;114(9):1483-99.
44. Dimmer C, Tavernier R, Gjorgov N, Van Nooten G, Clement DL, Jordaens L. Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 1998;82(1):22-5.
45. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2014;114(9):1500-15.
46. Burton FL, Cobbe SM. Dispersion of ventricular repolarization and refractory period. *Cardiovasc Res*. 2001;50(1):10-23.
47. Mahida S, Sacher F, Derval N, et al. Science Linking Pulmonary Veins and Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2015;4(1):40–43.
48. Workman AJ, Pau D, Redpath CJ, Marshall GE, Russell JA, Kane KA, et al. Post-operative atrial fibrillation is influenced by beta-blocker therapy but not by pre-operative atrial cellular electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(11):1230-8.

49. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res*. 1999;85(5):428-36.
50. Brandt MC, Priebe L, Bohle T, Sudkamp M, Beuckelmann DJ. The ultrarapid and the transient outward K(+) current in human atrial fibrillation. Their possible role in postoperative atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32(10):1885-96.
51. Dobrev D, Wettwer E, Kortner A, Knaut M, Schuler S, Ravens U. Human inward rectifier potassium channels in chronic and postoperative atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54(2):397-404.
52. Goette A, Juenemann G, Peters B, Klein HU, Roessner A, Huth C, et al. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovasc Res*. 2002;54(2):390-6.
53. Ak K, Akgun S, Tecimer T, Isbir CS, Civelek A, Tekeli A, et al. Determination of histopathologic risk factors for postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(6):1970-5.
54. Ad N, Snir E, Vidne BA, Golomb E. Histologic atrial myolysis is associated with atrial fibrillation after cardiac operation. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(3):688-93.
55. Dun W, Boyden PA. Aged atria: electrical remodeling conducive to atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;25(1):9-18.
56. Al Ghamdi B, Hassan W. Atrial Remodeling And Atrial Fibrillation: Mechanistic Interactions And Clinical Implications. *J Atr Fibrillation*. 2009;2(1):125.
57. Spach MS, Dolber PC. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. *Circ Res*. 1986;58(3):356-71.
58. Perrier S, Meyer N, Hoang Minh T, Announe T, Bentz J, Billaud P, et al. Predictors of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting: A Bayesian Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(1):92-7.

59. Bening C, Mazalu EA, Yaqub J, Alhussini K, Glanowski M, Kottmann T, et al. Atrial contractility and fibrotic biomarkers are associated with atrial fibrillation after elective coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019.
60. Zakkar M, Ascione R, James AF, Angelini GD, Suleiman MS. Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Pharmacol Ther.* 2015;154:13-20.
61. Montaigne D, Marechal X, Lefebvre P, Modine T, Fayad G, Dehondt H, et al. Mitochondrial dysfunction as an arrhythmogenic substrate: a translational proof-of-concept study in patients with metabolic syndrome in whom post-operative atrial fibrillation develops. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):1466-73.
62. Jeganathan J, Saraf R, Mahmood F, Pal A, Bhasin MK, Huang T, et al. Mitochondrial Dysfunction in Atrial Tissue of Patients Developing Postoperative Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(5):1547-55.
63. Lo B, Fijnheer R, Nierich AP, Bruins P, Kalkman CJ. C-reactive protein is a risk indicator for atrial fibrillation after myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(5):1530-5.
64. Biancari F, Lahtinen J, Lepojarvi S, Rainio P, Salmela E, Pokela R, et al. Preoperative C-reactive protein and outcome after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(6):2007-12.
65. Paschalis A, Tousoulis D, Demosthenous M, Antonopoulos A, Papaioannou S, Miliou A, et al. Pre-operative inflammation and post-operative atrial fibrillation in coronary artery bypass surgery. *Int J Cardiol.* 2014;173(2):327-8.
66. Lu R, Ma N, Jiang Z, Mei J. Endothelin-1 is associated with dilatation of the left atrium and can be an independent predictor of atrial fibrillation after mitral valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;26(1):66-70.
67. Singhal R, Lo LW, Lin YJ, et al. Intrinsic Cardiac Autonomic Ganglionated Plexi within Epicardial Fats Modulate the Atrial Substrate Remodeling: Experiences with

- Atrial Fibrillation Patients Receiving Catheter Ablation. *Acta Cardiol Sin.* 2016;32(2):174–184.
68. Mazurek T, Kiliszek M, Kobylecka M, Skubisz-Gluchowska J, Kochman J, Filipiak K, et al. Relation of proinflammatory activity of epicardial adipose tissue to the occurrence of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;113(9):1505-8.
 69. Drossos G, Koutsogiannidis CP, Ananiadou O, Kapsas G, Ampatzidou F, Madesis A, et al. Pericardial fat is strongly associated with atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(6):1014-20.
 70. Gobolos L, Ramahi J, Obeso A, Bartel T, Hogan M, Traina M, et al. Robotic Totally Endoscopic Coronary Artery Bypass Grafting: Systematic Review of Clinical Outcomes from the Past two Decades. *Innovations (Phila).* 2019;14(1):5-16.
 71. Chang C, Raza S, Altarabsheh SE, Delozier S, Sharma UM, Zia A, et al. Minimally Invasive Approaches to Surgical Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(6):1881-9.
 72. Mihos CG, Santana O, Lamas GA, Lamelas J. Incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing minimally invasive versus median sternotomy valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(6):1436-41.
 73. Mazine A. Chirurgie mitrale minimalement invasive – Évolution historique et bénéfices cliniques. [thèse]. *Université de Montréal*, 2014.
 74. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2015;95(1):1-46.
 75. Zaman AG, Alamgir F, Richens T, Williams R, Rothman MT, Mills PG. The role of signal averaged P wave duration and serum magnesium as a combined predictor of atrial fibrillation after elective coronary artery bypass surgery. *Heart.* 1997;77(6):527-31.
 76. Auer J, Weber T, Berent R, Lamm G, Eber B. Serum potassium level and risk of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(4):938-9.

77. Lancaster TS, Schill MR, Greenberg JW, Moon MR, Schuessler RB, Damiano RJ, Jr., et al. Potassium and Magnesium Supplementation Do Not Protect Against Atrial Fibrillation After Cardiac Operation: A Time-Matched Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(4):1181-8.
78. Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(6):1669-77.
79. Sovari AA, Rutledge CA, Jeong EM, Dolmatova E, Arasu D, Liu H, et al. Mitochondria oxidative stress, connexin43 remodeling, and sudden arrhythmic death. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(3):623-31.
80. Dodge SM, Beardslee MA, Darrow BJ, Green KG, Beyer EC, Saffitz JE. Effects of angiotensin II on expression of the gap junction channel protein connexin43 in neonatal rat ventricular myocytes. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(3):800-7.
81. Goette A, Lendeckel U, Klein HU. Signal transduction systems and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002;54(2):247-58.
82. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Egado J. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35(6):881-900.
83. Hogue CW, Jr., Hyder ML. Atrial fibrillation after cardiac operation: risks, mechanisms, and treatment. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(1):300-6.
84. Kalman JM, Munawar M, Howes LG, Louis WJ, Buxton BF, Gutteridge G, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(6):1709-15.
85. Waldo AL. Mechanisms of atrial fibrillation, atrial flutter, and ectopic atrial tachycardia--a brief review. *Circulation.* 1987;75(4):37-40.
86. Dimmer C, Tavernier R, Gjorgov N, Van Nooten G, Clement DL, Jordaens L. Variations of autonomic tone preceding the onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 1998;82:22-25.

87. Amar D, Zhang H, Miodownik S, Kadish AH. Competing autonomic mechanisms precede the onset of postoperative atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1262-8.
88. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* 2002;105(23):2753-9.
89. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation.* 1997;96(10):3542-8.
90. Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, Di Castelnuovo A, Nasso G, Burzotta F, et al. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation.* 2003;108 Suppl 1:195-9.
91. Hak L, Mysliwska J, Wieckiewicz J, Szyndler K, Siebert J, Rogowski J. Interleukin-2 as a predictor of early postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass graft (CABG). *J Interferon Cytokine Res.* 2009;29(6):327-32.
92. Fontes ML, Mathew JP, Rinder HM, Zelterman D, Smith BR, Rinder CS. Atrial fibrillation after cardiac surgery/cardiopulmonary bypass is associated with monocyte activation. *Anesth Analg.* 2005;101(1):17-23.
93. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2010;105(2):186-91.
94. Zimmermann AK, Aebert H, Reiz A. Homocompatibility of PMEA coated oxygenators used for extracorporeal circulation procedure. *ASAIO J.* 2004;50:193-199.
95. Day JR, Taylor KM. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *Int J Surg.* 2005;3(2):129-40.

96. Svenmarker S, Engstrom KG. The inflammatory response to recycled pericardial suction blood and the influence of cell-saving. *Scand Cardiovasc J.* 2003;37(3):158-64.
97. Philippou H, Adami A, Davidson SJ, Pepper JR, Burman JF, Lane DA. Tissue factor is rapidly elevated in plasma collected from the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemost.* 2000;84(1):124-8.
98. Wallen M, Morrison A, Gillies D, O'Riordan E, Bridge C, Stoddart F. Mediastinal chest drain clearance for cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(4):CD003042.
99. Ovrum E, Tangen G, Oystese R, Ringdal MA, Istad R. Heparin-coated circuits (Durafluo II) with reduced versus full anticoagulation during coronary artery bypass surgery. *J Card Surg.* 2003;18(2):140-6.
100. Ovrum E, Am Holen E, Tangen G, Ringdal MA. Heparinized cardiopulmonary bypass and full heparin dose marginally improve clinical performance. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(4):1128-33.
101. Athanasiou T, Aziz O, Mangoush O, Weerasinghe A, Al-Ruzzeh S, Purkayastha S, et al. Do off-pump techniques reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting? *Ann Thorac Surg.* 2004;77(5):1567-74.
102. Bohatch Júnior MS, Matkovski PD, Di Giovanni FJ, Fenili R, Varella EL, Dietrich A. Incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015;30(3):316–324.
103. Enc Y, Ketenci B, Ozsoy D, Camur G, Kayacioglu I, Terzi S, et al. Atrial fibrillation after surgical revascularization: is there any difference between on-pump and off-pump? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(6):1129-33.
104. Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, Yamada K, Fu AS, Boineau JP, et al. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. *Circulation.* 2005;111(22):2881-8.

105. Tselentakis EV, Woodford E, Chandy J, Gaudette GR, Saltman AE. Inflammation effects on the electrical properties of atrial tissue and inducibility of postoperative atrial fibrillation. *J Surg Res.* 2006;135(1):68-75.
106. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* 1997;96(4):1180-4.
107. Chen MC, Chang JP, Liu WH, Yang CH, Chen YL, Tsai TH, et al. Increased inflammatory cell infiltration in the atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2008;102(7):861-5.
108. Page PL, Plumb VJ, Okumura K, Waldo AL. A new animal model of atrial flutter. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8(4):872-9.
109. Kumagai K, Khrestian C, Waldo AL. Simultaneous multisite mapping studies during induced atrial fibrillation in the sterile pericarditis model. Insights into the mechanism of its maintenance. *Circulation.* 1997;95(2):511-21.
110. Ryu K, Li L, Khrestian CM, Matsumoto N, Sahadevan J, Ruehr ML, et al. Effects of sterile pericarditis on connexins 40 and 43 in the atria: correlation with abnormal conduction and atrial arrhythmias. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(2):1231-41.
111. Goldstein RN, Ryu K, Khrestian C, van Wagoner DR, Waldo AL. Prednisone prevents inducible atrial flutter in the canine sterile pericarditis model. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(1):74-81.
112. Kumagai K, Nakashima H, Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res.* 2004;62(1):105-11.
113. Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, Goudevenos J. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Med Sci Monit.* 2003;9(9):225-9.

114. Van Wagoner DR. Molecular basis of atrial fibrillation: a dream or a reality? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(6):667-9.
115. Rousseau G. PSL 6170 : Ischémie-reperfusion. *Notes de cours.* Université de Montréal. 2016.
116. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR, et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104(2):174-80.
117. Kim YM, Guzik TJ, Zhang YH, Zhang MH, Kattach H, Ratnatunga C, et al. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation. *Circ Res.* 2005;97(7):629-36.
118. Ramlawi B, Otu H, Mieno S, Boodhwani M, Sodha NR, Clements RT, et al. Oxidative stress and atrial fibrillation after cardiac surgery: a case-control study. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(4):1166-72.
119. Turer AT, Hill JA. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 2010;106(3):360–368.
120. Kim YM, Kattach H, Ratnatunga C, Pillai R, Channon KM, Casadei B. Association of atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(1):68-74.
121. Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc Res.* 2004;61(3):461-70.
122. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res.* 2000;86(5):494-501.
123. Tanawuttiwat T, O'Neill BP, Cohen MG, Chinthakanan O, Heldman AW, Martinez CA, et al. New-onset atrial fibrillation after aortic valve replacement: comparison of transfemoral, transapical, transaortic, and surgical approaches. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(15):1510-9.

124. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1608-16.
125. Koch CG, Li L, Van Wagoner DR, Duncan AI, Gillinov AM, Blackstone EH. Red cell transfusion is associated with an increased risk for postoperative atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(5):1747-56.
126. Choi YS, Shim JK, Hong SW, Kim DH, Kim JC, Kwak YL. Risk factors of atrial fibrillation following off-pump coronary artery bypass graft surgery: predictive value of C-reactive protein and transfusion requirement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(5):838-43.
127. Garraud O, Tariket S, Sut C, et al. Transfusion as an Inflammation Hit: Knowns and Unknowns. *Front Immunol.* 2016;7:534.
128. Karimov JH, Gillinov AM, Schenck L, Cook M, Kosty Sweeney D, Boyle EM, et al. Incidence of chest tube clogging after cardiac surgery: a single-centre prospective observational study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44:1029-36.
129. Chen D, Dorling A. Critical roles for thrombin in acute and chronic inflammation. *J Thromb Haemost.* 2009;7 Suppl 1:122-6.
130. Jennewein C, Tran N, Paulus P, Ellinghaus P, Eble JA, Zacharowski K. Novel aspects of fibrin(ogen) fragments during inflammation. *Mol Med.* 2011;17(5-6):568-73.
131. Szaba FM, Smiley ST. Roles for thrombin and fibrin(ogen) in cytokine/chemokine production and macrophage adhesion in vivo. *Blood.* 2002;99(3):1053-9.
132. Boyle EM, Jr., Verrier ED, Spiess BD. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the procoagulant response. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(5):1549-57.
133. Schaer DJ, Buehler PW. Cell-free hemoglobin and its scavenger proteins: new disease models leading the way to targeted therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(6).
134. Liu X, Spolarics Z. Methemoglobin is a potent activator of endothelial cells by stimulating IL-6 and IL-8 production and E-selectin membrane expression. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2003;285(5):C1036-46.
135. Kharazmi A, Nielsen H, Rechnitzer C, Bendtzen K. Interleukin 6 primes human neutrophil and monocyte oxidative burst response. *Immunol Lett.* 1989;21(2):177-84.

136. Kramer PA, Chacko BK, Ravi S, et al. Hemoglobin-associated oxidative stress in the pericardial compartment of postoperative cardiac surgery patients. *Lab Invest* 2015;95:132-41.
137. Davis EM, Packard KA, Hilleman DE. Pharmacologic prophylaxis of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: beyond beta-blockers. *Pharmacotherapy*. 2010;30(7):749, 274-318.
138. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD003611.
139. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006;27(23):2846-57.
140. Connolly SJ, Cybulsky I, Lamy A, Roberts RS, O'Brien B, Carroll S, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of prophylactic metoprolol for reduction of hospital length of stay after heart surgery: the beta-Blocker Length Of Stay (BLOS) study. *Am Heart J*. 2003;145(2):226-32.
141. Crystal E, Thorpe KE, Connolly SJ, et al. Metoprolol prophylaxis against postoperative atrial fibrillation increases length of hospital stay in patients not on pre-operative beta blockers: the beta blocker length of stay (BLOS) trial. *Heart*. 2004;90(8):941–942.
142. Mitchell LB. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention and treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2011;27:91-7.
143. Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL, et al. 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2016;32(10):1170-85.
144. Brinkman W, Herbert MA, O'Brien S, Filardo G, Prince S, Dewey T, et al. Preoperative beta-blocker use in coronary artery bypass grafting surgery: national database analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174(8):1320-7.

145. Schubert SA, Hawkins RB, Mehaffey JH, Fonner CE, Rich JB, Speir AM, et al. Preoperative beta-blocker use correlates with worse outcomes in patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019.
146. Levy G, Conti VR. Commentary: Preoperative beta-blockers-One size does not fit all when considering management. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019.
147. Kertai MD, Esper SA, Akushevich I, Voora D, Ginsburg GS, Stafford-Smith M, et al. Preoperative CYP2D6 metabolism-dependent beta-blocker use and mortality after coronary artery bypass grafting surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(4):1368-75.
148. Frendl G, Sodickson AC, Chung MK, Waldo AL, Gersh BJ, Tisdale JE, et al. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:153-93.
149. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, Olshansky B, Singh B, Collard HR, et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm.* 2007;4(9):1250-9.
150. Chatterjee S, Sardar P, Mukherjee D, Lichstein E, Aikat S. Timing and route of amiodarone for prevention of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a network regression meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36(8):1017-23.
151. Buckley MS, Nolan PE, Jr., Slack MK, Tisdale JE, Hilleman DE, Copeland JG. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation after cardiac surgery: meta-analysis of dose response and timing of initiation. *Pharmacotherapy.* 2007;27(3):360–368.
152. Auer J, Weber T, Berent R, Puschmann R, Hartl P, Ng CK, et al. A comparison between oral antiarrhythmic drugs in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: the pilot study of prevention of postoperative atrial fibrillation (SPPAF), a randomized, placebo-controlled trial. *Am Heart J.* 2004;147(4):636-43.
153. White CM, Caron MF, Kalus JS, Rose H, Song J, Reddy P, et al. Intravenous plus oral amiodarone, atrial septal pacing, or both strategies to prevent post-cardiothoracic

- surgery atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Suppression Trial II (AFIST II). *Circulation*. 2003;108 Suppl 1:200-6.
154. Turagam MK, Downey FX, Kress DC, Sra J, Tajik AJ, Jahangir A. Pharmacological strategies for prevention of postoperative atrial fibrillation. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(2):233–250.
 155. Patel AA, White CM, Gillespie EL, Kluger J, Coleman CI. Safety of amiodarone in the prevention of postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis. *Am J Health Sys Pharm*. 2006;63(9):829-37.
 156. Mooss AN, Wurdeman RL, Sugimoto JT, Packard KA, Hilleman DE, Lenz TL, et al. Amiodarone versus sotalol for the treatment of atrial fibrillation after open heart surgery: the Reduction in Postoperative Cardiovascular Arrhythmic Events (REDUCE) trial. *Am Heart J*. 2004;148(4):641-8.
 157. Chung MK, Schweikert RA, Wilkoff BL, Niebauer MJ, Pinski SL, Trohman RG, et al. Is hospital admission for initiation of antiarrhythmic therapy with sotalol for atrial arrhythmias required? Yield of in-hospital monitoring and prediction of risk for significant arrhythmia complications. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(1):169-76.
 158. Wijeyesundera DN, Beattie WS, Rao V, Karski J. Calcium antagonists reduce cardiovascular complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1496-505.
 159. Dobrev D, Nattel S. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. *Lancet*. 2010;375(9721):1212-23.
 160. Trivedi C, Upadhyay A, Solanki K. Efficacy of ranolazine in preventing atrial fibrillation following cardiac surgery: Results from a meta-analysis. *J Arrhythm*. 2016;33(3):161–166.
 161. Kowey PR, Taylor JE, Rials SJ, Marinchak RA. Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmia early after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 1992;69(9):963-5.

162. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):793-801.
163. Bharucha DB, Kowey PR. Management and prevention of atrial fibrillation after cardiovascular surgery. *Am J Cardiol.* 2000;85(10a):20-4.
164. Cook RC, Yamashita MH, Kearns M, Ramanathan K, Gin K, Humphries KH. Prophylactic magnesium does not prevent atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(2):533-41.
165. Mozaffarian D, Wu JH. (n-3) fatty acids and cardiovascular health: are effects of EPA and DHA shared or complementary?. *J Nutr.* 2012;142(3):614–625.
166. Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, Silletta MG, Ferrazzi P, Gardner TJ, et al. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. *JAMA.* 2012;308(19):2001-11.
167. Zhang B, Zhen Y, Tao A, Bao Z, Zhang G. Polyunsaturated fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiol.* 2014;63(1):53-9.
168. Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation.* 2009;119(14):1853-66.
169. Dieleman JM, van Paassen J, van Dijk D, Arbous MS, Kalkman CJ, Vandenbroucke JP, et al. Prophylactic corticosteroids for cardiopulmonary bypass in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(5):CD005566.
170. Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, van der Maaten JM, Hofland J, Diephuis JC, et al. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308(17):1761-7.
171. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J, et al. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10000):1243-53.

172. Dvirnik N, Belley-Cote EP, Hanif H, Devereaux PJ, Lamy A, Dieleman JM, et al. Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2018;120(4):657-67.
173. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther*. 2014;36(10):1465-79.
174. Lennerz C, Barman M, Tantawy M, Sopher M, Whittaker P. Colchicine for primary prevention of atrial fibrillation after open-heart surgery: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;249:127-37.
175. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoefft A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *New Engl J Med*. 2005;352(11):1081-91.
176. Cheruku KK, Ghani A, Ahmad F, Pappas P, Silverman PR, Zelinger A, et al. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory medications for prevention of atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Prev Cardiol*. 2004;7(1):13-8.
177. Horbach SJ, Lopes RD, da CGJC, Martini F, Mehta RH, Petracco JB, et al. Naproxen as prophylaxis against atrial fibrillation after cardiac surgery: the NAFARM randomized trial. *Am J Med*. 2011;124(11):1036-42.
178. Singh N, Patel P, Wyckoff T, Augoustides JG. Progress in perioperative medicine: focus on statins. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24(5):892-6.
179. Kuhn EW, Liakopoulos OJ, Stange S, Deppe AC, Slottosch I, Choi YH, et al. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of 90,000 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(1):17-26.
180. Zhen-Han L, Rui S, Dan C, Xiao-Li Z, Qing-Chen W, Bo F. Perioperative statin administration with decreased risk of postoperative atrial fibrillation, but not acute kidney injury or myocardial infarction: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):10091.
181. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1744-53.

182. Aldini G, Altomare A, Baron G, Vistoli G, Carini M, Borsani L, et al. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic Res.* 2018;52(7):751-62.
183. Ozaydin M, Peker O, Erdogan D, Kapan S, Turker Y, Varol E, et al. N-acetylcysteine for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Eur Heart J.* 2008;29(5):625-31.
184. Soleimani A, Habibi MR, Hasanzadeh Kiabi F, Alipour A, Habibi V, Azizi S, et al. The effect of intravenous N-acetylcysteine on prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Kardiol Pol.* 2018;76(1):99-106.
185. Gu WJ, Wu ZJ, Wang PF, Aung LH, Yin RX. N-Acetylcysteine supplementation for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis of eight randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:10.
186. Arrigoni O, De Tullio MC. Ascorbic acid: much more than just an antioxidant. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1569(1-3):1-9.
187. Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Rezaeisadrabadi M, Dehghan HR, Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, et al. Antioxidant supplementations for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: an updated comprehensive systematic review and meta-analysis of 23 randomized controlled trials. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18(5):646-54.
188. Shi R, Li ZH, Chen D, Wu QC, Zhou XL, Tie HT. Sole and combined vitamin C supplementation can prevent postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Cardiol.* 2018;41(6):871-8.
189. Miceli A, Capoun R, Fino C, Narayan P, Bryan AJ, Angelini GD, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on clinical outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1778-84.
190. van Diepen S, Norris CM, Zheng Y, Nagendran J, Graham MM, Gaete Ortega D, et al. Comparison of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin Receptor

- Blocker Management Strategies Before Cardiac Surgery: A Pilot Randomized Controlled Registry Trial. *J Am Heart Assoc* 2018;7(20).
191. Daubert JC, Mabo P. Atrial pacing for the prevention of postoperative atrial fibrillation: how and where to pace? *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1423-7.
 192. Maaros M, Halonen J, Kiviniemi V, Hartikainen J, Hakala T. Intravenous metoprolol versus biatrial pacing in the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a prospective randomized open trial. *Scand J Surg*. 2012;101(4):292-6.
 193. Akbarzadeh F, Kazemi-Arbat B, Golmohammadi A, Pourafkari L. Biatial pacing vs. intravenous amiodarone in prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Pak J Biol Sci*. 2009;12(19):1325-9.
 194. Chung MK. Proarrhythmic effects of post-operative pacing intended to prevent atrial fibrillation: evidence from a clinical trial. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7(2):143-6.
 195. Gerstenfeld EP, Hill MR, French SN, Mehra R, Rofino K, Vander Salm TJ, et al. Evaluation of right atrial and biatrial temporary pacing for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1981-8.
 196. Del Nido P, Goldman BS. Temporary epicardial pacing after open heart surgery: complications and prevention. *J Card Surg*. 1989;4(1):99-103.
 197. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, Jais P, Clementy J. Pulmonary veins in the substrate for atrial fibrillation: the "venous wave" hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2290-2.
 198. Santangeli P, Marchlinski FE. Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: forever young. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(23):2468-70.
 199. Kiaii B, Fox S, Chase L, Fernandes M, Stitt LW, Guo R, et al. Postoperative atrial fibrillation is not pulmonary vein dependent: results from a randomized trial. *Heart Rhythm*. 2015;12(4):699-705.

200. Liu S, Jing Y, Zhang J, Bian C, Zhang YU, Zhang X. Does Anterior Fat Pad Removal Reduce the Incidence of Atrial Fibrillation after CABG? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(11):1363-8.
201. Oh S, Choi EK, Zhang Y, Mazgalev TN. Botulinum toxin injection in epicardial autonomic ganglia temporarily suppresses vagally mediated atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(4):560-5.
202. Romanov A, Pokushalov E, Ponomarev D, Bayramova S, Shabanov V, Losik D, et al. Long-term suppression of atrial fibrillation by botulinum toxin injection into epicardial fat pads in patients undergoing cardiac surgery: Three-year follow-up of a randomized study. *Heart rhythm*. 2019;16(2):172-7.
203. Waldron NH, Cooter M, Haney JC, Schroder JN, Gaca JG, Lin SS, et al. Temporary autonomic modulation with botulinum toxin type A to reduce atrial fibrillation after cardiac surgery. *Heart Rhythm*. 2019;16(2):178-84.
204. Chryssagis K, Klugl S, Liangos A, Gutleben KJ, Brachmann J, Diegeler A. Surgical feasibility of the injection of fibrin sealant in cardiac fat pads to reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting or valve surgery: a pilot study. *Innovations (Phila)*. 2008;3(3):151-4.
205. O'Quinn MP, Dormer KJ, Huizar JF, Nguyen KT, Kaszala K, Sima A, et al. Epicardial injection of nanoformulated calcium into cardiac ganglionic plexi suppresses autonomic nerve activity and postoperative atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2019;16(4):597-605.
206. Wang W, Mei YQ, Yuan XH, Feng XD. Clinical efficacy of epicardial application of drug-releasing hydrogels to prevent postoperative atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(1):80-5.
207. Mulay A, Kirk AJ, Angelini GD, Wisheart JD, Hutter JA. Posterior pericardiectomy reduces the incidence of supra-ventricular arrhythmias following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1995;9(3):150-2.

208. Gozdek M, Pawliszak W, Hagner W, Zalewski P, Kowalewski J, Paparella D, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials assessing safety and efficacy of posterior pericardial drainage in patients undergoing heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(4):865-75.
209. Fawzy H, Elatafy E, Elkassas M, Elsarawy E, Morsy A, Fawzy A. Can posterior pericardiotomy reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21(4):488-91.
210. Farsak B, Gunaydin S, Tokmakoglu H, Kandemir O, Yorgancioglu C, Zorlutuna Y. Posterior pericardiotomy reduces the incidence of supra-ventricular arrhythmias and pericardial effusion after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22(2):278-81.
211. Kuralay E, Ozal E, Demirkili U, Tatar H. Effect of posterior pericardiotomy on postoperative supraventricular arrhythmias and late pericardial effusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118(3):492-5.
212. Biancari F, Mahar MA. Meta-analysis of randomized trials on the efficacy of posterior pericardiotomy in preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(5):1158-61.
213. Yorgancioglu C, Farsak B, Tokmakoglu H, Gunaydin S. An unusual experience with posterior pericardiotomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;18(6):727-8.
214. Zhao J, Cheng Z, Quan X, Zhao Z. Does posterior pericardial window technique prevent pericardial tamponade after cardiac surgery? *J Int Med Res.* 2014;42(2):416-26.
215. Le J, Buth KJ, Hirsch GM, Légaré JF. Does more than a single chest tube for mediastinal drainage affect outcomes after cardiac surgery? *Can J Surg.* 2015;58(2):100-6.
216. Khan J, Khan N, Mennander A. Lower Incidence of Late Tamponade After Cardiac Surgery by Extended Chest Tube Drainage. *Scand Cardiovasc J.* 2019:1-20.

217. Ege T, Tatli E, Canbaz S, Cikirikcioglu M, Sunar H, Ozalp B, et al. The importance of intrapericardial drain selection in cardiac surgery. *Chest*. 2004;126(5):1559-62.
218. Eryilmaz S, Emiroglu O, Eyiletten Z, Akar R, Yazicioglu L, Tasozy R, et al. Effect of posterior pericardial drainage on the incidence of pericardial effusion after ascending aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132(1):27-31.
219. Moss E, Miller CS, Jensen H, Basmadjian A, Bouchard D, Carrier M, et al. A randomized trial of early versus delayed mediastinal drain removal after cardiac surgery using silastic and conventional tubes. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(1):110-5.
220. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JJC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary - A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Col Cardiol*. 2014;64:2246-80.
221. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(5):1-88.
222. Samson C. MMD 1017 : Introduction à l'anatomie clinique II – Anatomie du thorax. *Recueil inédit*. Université de Montréal. 2014.
223. Stoddard N, Lowery DR. Anatomy, Thorax, Mediastinum. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
224. Kuvin JT, Harati NA, Pandian NG, Bojar RM, Khabbaz KR. Postoperative cardiac tamponade in the modern surgical era. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(4):1148-53.
225. Dalton ML, Connally SR, Sealy WC. Julian's reintroduction of Milton's operation. *Ann Thorac Surg*. 1992;53(3):532-3.

226. Julian OC, Lopez-Belio M, Dye WS, Javid H, Grove WJ. The median sternal incision in intracardiac surgery with extracorporeal circulation: a general evaluation of its use in heart surgery. *Surgery*. 1957;42:753–61.
227. Reser D, Caliskan E, Tolboom H, Guidotti A, Maisano F. Median sternotomy. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2015.
228. Harlan B, Starr A, Harwin F. Manual of Cardiac Surgery – 2nd Edition. *Springer-Verlag*, New York, NY, 1995.
229. Losanoff JE, Richman BW, Jones JW. Disruption and infection of median sternotomy: a comprehensive review. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21(5):831-9.
230. Cotogni P, Barbero C, Rinaldi M. Deep sternal wound infection after cardiac surgery: Evidences and controversies. *World J Crit Care Med*. 2015;4(4):265–273.
231. Graf K, Ott E, Vonberg RP, Kuehn C, Haverich A, Chaberny IF. Economic aspects of deep sternal wound infections. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(4):893-6.
232. Lazar HL, Salm TV, Engelman R, Orgill D, Gordon S. Prevention and management of sternal wound infections. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2016;152(4):962-72.
233. Stahle E, Tammelin A, Bergstrom R, Hambreus A, Nystrom SO, Hansson H. Sternal wound complications—incidence, microbiology and risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;11:1146–53.
234. Grossi EA, Culliford AT, Krieger KH, Kloth D, Press R, Baumann FG et al. A survey of 77 major infectious complications of median sternotomy: a review of 7,949 consecutive operative procedures. *Ann Thorac Surg*. 1985;40:214–23.
235. Langer NB, Argenziano M. Minimally Invasive Cardiovascular Surgery: Incisions and Approaches. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2016;12(1):4–9.
236. Glauber M, Gilmanov D, Farneti PA et al. Right anterior minithoracotomy for aortic valve replacement: 10-year experience of a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Sep;150(3):548–556.

237. Brown ML, McKellar SH, Sundt TM, Schaff HV. Ministernotomy versus conventional sternotomy for aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Mar;137(3):670–9.
238. Walther T, Falk V, Metz S et al. Pain and quality of life after minimally invasive versus conventional cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1999 Jun;67(6):1643–7.
239. Iribarne A, Russo MJ, Easterwood R et al. Minimally invasive versus sternotomy approach for mitral valve surgery: a propensity analysis. *Ann Thorac Surg.* 2010 Nov;90(5):1471–7.
240. Goldstone AB, Atluri P, Szeto WY et al. Minimally invasive approach provides at least equivalent results for surgical correction of mitral regurgitation: a propensity-matched comparison. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Mar;145(3):748–56.
241. Besser MW, Ortmann E, Klein AA. Haemostatic management of cardiac surgical haemorrhage. *Anaesthesia.* 2015;70(Suppl 1):87-95.
242. Boucher BA, Traub O. Achieving hemostasis in the surgical field. *Pharmacotherapy.* 2009;29(7):2-7.
243. Poll JS. The story of the gauge. *Anaesthesia.* 1999;54(6):575-81.
244. Miller KS, Sahn SA. Chest tubes. Indications, technique, management and complications. *Chest.* 1987;91(2):258-64.
245. Mentzer SJ, Tsuda A, Loring SH. Pleural mechanics and the pathophysiology of air leaks. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(5):2182-9.
246. Refai M, Brunelli A, Salati M, Xiume F, Pompili C, Sabbatini A. The impact of chest tube removal on pain and pulmonary function after pulmonary resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):820-2.
247. Gordon BM, Hasaniya NW, Newcombe JB, Daher NS, Jodhka U, Razzouk AJ, et al. Blake drains: a novel method of chest drainage after extracardiac fontan operation with autologous pericardium. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(4):1289-94.
248. Ishikura H, Kimura S. The use of flexible silastic drains after chest surgery: novel thoracic drainage. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(1):331-3.

249. Frankel TL, Hill PC, Stamou SC, Lowery RC, Pfister AJ, Jain A, et al. Silastic drains vs conventional chest tubes after coronary artery bypass. *Chest*. 2003;124(1):108-13.
250. Sakopoulos AG, Hurwitz AS, Suda RW, Goodwin JN. Efficacy of Blake drains for mediastinal and pleural drainage following cardiac operations. *J Card Surg*. 2005;20(6):574-7.
251. Roberts N, Boehm M, Bates M, Braidley PC, Cooper GJ, Spyt TJ. Two-center prospective randomized controlled trial of Blake versus Portex drains after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(5):1042-6.
252. Bjessmo S, Hylander S, Vedin J, Mohlkert D, Ivert T. Comparison of three different chest drainages after coronary artery bypass surgery--a randomised trial in 150 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(3):372-5.
253. Shalli S, Saeed D, Fukamachi K, Gillinov AM, Cohn WE, Perrault LP, et al. Chest tube selection in cardiac and thoracic surgery: a survey of chest tube-related complications and their management. *J Card Surg*. 2009;24(5):503-9.
254. Christensen MC, Dziewior F, Kempel A, von Heymann C. Increased chest tube drainage is independently associated with adverse outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(1):46-51.
255. Dixon B, Santamaria JD, Reid D, Collins M, Rechnitzer T, Newcomb AE, et al. The association of blood transfusion with mortality after cardiac surgery: cause or confounding? *Transfusion*. 2013;53(1):19-27.
256. Pompilio G, Filippini S, Agrifoglio M, Merati E, Lauri G, Salis S, et al. Determinants of pericardial drainage for cardiac tamponade following cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(5):107-13.
257. Boyle EM Jr, Gillinov AM, Cohn WE, Ley SJ, Fischlein T, Perrault LP. Retained Blood Syndrome After Cardiac Surgery: A New Look at an Old Problem. *Innovations (Phila)*. 2015;10:296-303.

258. Balzer F, von Heymann C, Boyle EM, Wernecke KD, Grubitzsch K, Sander M. Impact of Retained Blood Requiring Reintervention on Outcomes after Cardiac Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152:595-601.
259. Tauriainen T, Kinnunen EM, Koski-Vahala J, Mosorin MA, Airaksinen J, Biancari F. Outcome after procedures for retained blood syndrome in coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(6):1078-85.
260. Day TG, Perring RR, Gofton K. Is manipulation of mediastinal chest drains useful or harmful after cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7:888-90.
261. Duncan C, Erickson R. Pressures associated with chest tube stripping. *Heart Lung.* 1982;11(2):166-71.
262. Dango S, Siemel W, Passlick B, Stremmel C. Impact of chest tube clearance on postoperative morbidity after thoracotomy: results of a prospective, randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(1):51-5.
263. Boyacioglu K, Kalender M, Ozkaynak B, Mert B, Kayalar N, Erentug V. A new use of Fogarty catheter: chest tube clearance. *Heart Lung Circ.* 2014;23(10):229-30.
264. Moss E, Jensen H, Garceau P, Perrault L. A case advocating active tube clearing devices to avoid postoperative tamponade? *Chirurgia.* 2012;25:363-4.
265. Mahmood S, Bilal H, Zaman M, Tang A. Is a fully heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuit superior to a standard cardiopulmonary bypass circuit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14(4):406-14.
266. Zwaal RF, Hemker HC. Blood cell membranes and haemostasis. *Haemostasis.* 1982;11(1):12-39.
267. Hunter S, Angelini GD. Phosphatidylcholine-coated chest tubes improve drainage after open heart operation. *Ann Thorac Surg.* 1993 Dec;56(6):1339-42.
268. Kumar P, McKee D, Grant M, Pepper J. Phosphatidylcholine coated chest drains: are they better than conventional drains after open heart surgery? *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;11(4):769-73.

269. Karimov JH, Dessoffy R, Kobayashi M, Dudzinski DT, Klatte RS, Kattar J, et al. Motion-activated prevention of clogging and maintenance of patency of indwelling chest tubes. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19(1):1-5.
270. Shiose A, Takaseya T, Fumoto H, Arakawa Y, Horai T, Boyle EM, et al. Improved drainage with active chest tube clearance. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;10(5):685-8.
271. ClearFlow Inc. Clinical Training Module for OR and ICU – Clinical Training Module: PleuraFlow® Active Clearance Technology™ (ATC) System. Anaheim: *ClearFlow Inc*; 2017.
272. Arakawa Y, Shiose A, Takaseya T, et al. Superior chest drainage with an active tube clearance system: evaluation of a downsized chest tube. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:580-3.
273. Perrault LP, Pellerin M, Carrier M, Cartier R, Bouchard D, Demers P, Boyle EM. The PleuraFlow Active Chest Tube Clearance System: Initial Clinical Experience in Adult Cardiac Surgery. *Innovations (Phila).* 2012;7:354-8.
274. Sirch J, Ledwon M, Puski T, Boyle EM, Pfeiffer S, Fischlein T. Active clearance of chest drainage catheters reduces retained blood. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(3):832-8.
275. Maltais S, Davis ME, Haglund NA, Perrault L, Kushwaha SS, Stulak JM, et al. Active Clearance of Chest Tubes Reduces Re-Exploration for Bleeding After Ventricular Assist Device Implantation. *ASAIO J.* 2016;62(6):704-9.
276. Grieshaber P, Heim N, Herzberg M, Niemann B, Roth P, Boening A. Active Chest Tube Clearance After Cardiac Surgery is Associated with Reduced Reexploration Rates. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(6):1771-7.
277. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels – 9th Edition.* Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256.
278. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation,

- Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7(1):1–59.
279. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J.* 2013;6(1):8-14.
280. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Apr;41(4):734–44.
281. St-Onge S, Lemoine E, Bouhout I, Rochon A, El-Hamamsy I, Lamarche Y, et al. Evaluation of the real-world impact of rotational thromboelastometry-guided transfusion protocol in patients undergoing proximal aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(3):1045-1054
282. Moulis G, Lapeyre-Mestre M. Propensity score: Interests, use and limitations. A practical guide for clinicians. *Rev Med Interne.* 2018;39(10):805-12.
283. Butt JH, Xian Y, Peterson ED, Olsen PS, Rorth R, Gundlund A, et al. Long-term Thromboembolic Risk in Patients With Postoperative Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol.* 2018;3(5):417-24.
284. Auer J, Weber T, Berent R, Ng CK, Lamm G, Eber B. Risk factors of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Card Surg.* 2005;20(5):425-31.
285. Ashikhmina EA, Schaff HV, Sinak LJ, Li Z, Dearani JA, Suri RM, et al. Pericardial effusion after cardiac surgery: risk factors, patient profiles, and contemporary management. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(1):112-8.
286. Ruel M, Chan V, Boodhwani M, McDonald B, Ni X, Gill G, et al. How detrimental is reexploration for bleeding after cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(3):927-35.

Annexe 1 – Articles publiés

Annexe 2 – Tableau supplémentaire de l'étude prospective randomisée présentant les détails des procédures de drainage péricardique et pleural

Supplemental table 3. Clinical details for pericardial and pleural drainage procedures

Patient Age (yr), gender	Group	Timing of procedure (days after index operation)	Indication for procedure	Details	Fluid volume and appearance
70, male‡	ATC	1	Left pleural effusion on TTE	Progression of a complex left sided pleural effusion in the ICU; pigtail insertion	700cc of bloody effusion
84, male	ATC	3	Left pleural effusion on TTE	Progression of a left sided pleural effusion in the ICU; pigtail insertion	400cc of serosanguinous effusion
54, male	ATC	4	Right pleural effusion on TTE	Progression of a right sided pleural effusion in the ICU; pigtail insertion	550 of serosanguinous effusion
76, female	ATC	5	Right pleural effusion on TTE	Progression of a right sided pleural effusion in the ICU; pigtail insertion	400cc of serosanguinous effusion
57, male	ATC	8	Left pleural effusion on TTE	Left sided pleural effusion with progressive dyspnea on the ward; pigtail insertion	440cc of serosanguinous effusion
71, female	ATC	12	Left pleural effusion on TTE	Left sided pleural effusion with progressive dyspnea after discharge; readmission and pigtail insertion	1450cc of serosanguinous effusion

56, male	ATC	13	Bilateral pleural effusions	Bilateral pleural effusions cocomitant with mediastinitis; readmission and pigtailed insertion	620cc of serosanguinous effusion
52, male	ATC	19	Hemodynamically relevant pericardial effusion on TTE	Circonfrential pericardial effusion; readmission and pericardiocentesis	650cc of serosanguinous effusion
57, female	ATC	21	Left pleural effusion on TEE	Left sided pleural effusion cocomitant with mediastinitis; readmission and pigtail insertion	400cc of serosanguinous effusion; absence of reactive mesothelial cells on cytology
51, male	ATC	24	Pericardial tamponade on TTE	Circonfrential pericardial effusion; left minithoracotomy and drainage after failure of pericardiocentesis	2300cc of serosanguinous effusion
70, male‡	ATC	30	Left pleural effusion on TTE	Left sided pleural effusion with progressive dyspnea after discharge; readmission and pigtail insertion	650cc of serosanguinous effusion; absence of reactive mesothelial cells on cytology
64, male†	Standard	0.33	Pericardial tamponade on TTE	Circonfrential pericardial effusion compressing the right ventricle; urgent subxyphoid drainage in OR prior to reexploration	900cc of bloody effusion
74, male	Standard	2	Left pleural effusion on TTE	Progression of a complex left sided pleural effusion in the ICU; pigtail insertion	500cc of bloody effusion
63, male	Standard	2	Left pleural effusion on TTE	Progression of a complex left sided pleural effusion in the ICU; pigtail insertion	450cc of bloody effusion

79, female	Standard	4	Left pleural effusion on TTE	Progression of a complex left sided pleural effusion in the ICU; pigtail insertion	1200cc of bloody effusion
61, female§	Standard	6	Hemodynamically relevant pericardial effusion on TTE	Circumferential pericardial effusion with concomitant pleural effusion; left minithoracotomy, pericardial window and drainage of pericardial and left pleural cavities	800cc of citrine effusion
70, male	Standard	12	Hemodynamically relevant pericardial effusion on TTE	Circumferential pericardial effusion with concomitant pleural effusion; readmission, left minithoracotomy and drainage of pericardial and left pleural cavities	1600cc of serosanguinous effusion
61, female§	Standard	16	Pericardial tamponade on TTE	Circonfereential pericardial effusion compressing the right ventricle; subxyphoid drainage in OR	500cc of citrine effusion; presence of reactive mesothelial cells on cytology
66, male	Standard	17	Left pleural effusion on TEE	Left sided pleural effusion cocomitant with sterile dehiscence; readmission and pigtail insertion	1100cc of serosanguinous effusion
49, male	Standard	23	Hemodynamically relevant pericardial effusion on TTE	Circonfereential pericardial effusion compressing the right atrium; readmission and pigtail insertion in OR	675cc of serosanguinous effusion

80, male	Standard	28	Pericardial tamponade on TTE	Localized pericardial effusion compressing the right atrium; readmission, right minithoracotomy and drainage	1100cc of bloody effusion
71, male*	Standard	-	Pleural effusion	Patient mentioned at postoperative FU needing rehospitalisation in another center to drain a pleural effusion	-
72, male	Standard	-	Pleural effusion	Patient mentioned at postoperative FU needing rehospitalisation in another center to drain a pleural effusion	-

*†‡§ Patients who also received another invasive procedure for intrathoracic fluid removal

ATC, active tube clearance; CT, computed tomography; FU, follow-up; TEE, transesophageal echography; TTE, transthoracic echography.

Annexe 3 – Sous-étude de l'étude prospective randomisée sur les cas de ré-exploration

Re-exploration and economic justification of a chest drainage protocol implementing active tube clearance after cardiac surgery

Background: Appropriate evacuation of shed blood with chest tubes is a critical component of patient care after cardiac surgery as re-exploration for bleeding or tamponade is a morbid, lethal and costly complication. Drainage protocols involving extended drainage duration, specific placement of silastic drains or prevention of intraluminal clogging have all exhibited the potential to reduce the need for re-exploration. This sub-study from a larger randomized investigation is aimed towards exploring the risk factors and impacts of re-exploration, while also determining whether the implementation of active chest tube clearing devices is economically justified.

Methods: Data from the 520 patients included in the analysis by intention-to-treat of our pragmatic, single-blinded, parallel randomized control trial comparing a chest drainage strategy using active tube clearance (ATC) at the bedside to standard management after cardiac surgery in two centers affiliated to the *Université de Montréal* School of Medicine, were used. The 19 patients who required re-exploration for bleeding or tamponade were compared with the ones who did not experience such complication through univariate analysis (chi-square, Fischer

exact, t-test and Mann-Whitney U tests were used appropriately). A cost-benefit analysis was also conducted.

Results: Patients who required re-exploration presented more preoperative pulmonary hypertension (32% vs 9%, $P = 0.01$) and higher EuroScore II ($3.53 \pm 3.45\%$ vs $2.29 \pm 2.25\%$, $P = 0.02$). Aortic valve replacements or repairs (47% vs 21%, $P = 0.02$) and ascending aortic repair (11% vs 1%, $P = 0.03$) were more frequent in the re-exploration group. The incidence of POAF (79% vs 33%, $P < 0.001$) and allogenic blood products transfusion (90% vs 33%, $P < 0.001$) were higher in the re-exploration group. Re-exploration was associated with significantly greater in-hospital mortality (21% vs 1%, $P < 0.001$), increased rate of acute renal failure and cardiac arrest, and longer ventilation time, intensive care unit time and hospital length of stay. In our randomized controlled trial, ATC was associated with a significant reduction in re-exploration, with a Number Needed to Treat of 24. The cost-benefit analysis, based on mean local incremental costs per major complication, which includes re-exploration, revealed savings of ~260\$ per patients by systematically using ATC.

Conclusions: Re-exploration after cardiac surgery is associated with significantly worse outcomes and potentially lethal complications. While determining which patient will require re-exploration after cardiac surgery may be delicate, the implementation of a drainage strategy using ATC could represent an efficient and cost-effective preventative strategy.

Résumé présenté au CCC 2019.

Table 1. Baseline Characteristics

Variable	Re-exploration (n=19)	No re-exploration (n=501)	P-value
Age (yr)	69.2 ± 6.5	66.1 ± 9.8	0.17
Male	14 (74)	395 (79)	0.77
Body mass index (kg/m ²)	30.9 ± 6.2	29.6 ± 5.5	0.35
LVEF	55.0 (45.0;65.0)	60.0 (50.0;60.0)	0.42
Arterial hypertension	17 (90)	404 (81)	0.55
Diabetes mellitus	9 (47)	201 (40)	0.53
Coronary artery disease	15 (79)	441 (88)	0.27
Peripheral arterial disease	1 (5)	85 (17)	0.34
Liver dysfunction	1 (5)	7 (1)	0.26
COPD	5 (26)	85 (17)	0.35
Dyslipidemia	15 (79)	411 (82)	0.76
NYHA ≥ III	5 (26)	95 (19)	0.39
Pulmonary hypertension	6 (32)	47 (9)	0.01
Unstable angina	2 (11)	127 (25)	0.18
Recent MI	7 (37)	149 (30)	0.51
Chronic kidney disease stage ≥3	2 (11)	68 (14)	>0.99
Medication			
Aspirin	16 (84)	428 (85)	0.75
Warfarin	0 (0)	7 (1)	>0.99
IV Heparin	4 (21)	174 (35)	0.22
Discontinued antiplatelet therapy	4 (22)	114 (23)	>0.99
EuroSCORE II (%)	3.53 ± 3.45	2.29 ± 2.25	0.02
INR	1.10 (1.00;1.60)	1.07 (0.97;1.25)	0.10
aPTT	27.9 (25.9;30.4)	32.4 (27.5;49.4)	<0.01

Variables are presented as n (%), mean ± SD or median (IQR).

ATC, active tube clearance; LVEF, left ventricular ejection fraction; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; NYHA, New York Heart Association; MI, myocardial infarction; CCB, calcium channel blocker; SD, standard deviation; IQR, interquartile range.

Table 2. Operative Characteristics

Variable	Re-exploration (n=19)	No re-exploration (n=501)	P-value
Elective status	10 (53)	201 (40)	0.28
Previous cardiac surgery	0 (0)	10 (2)	>0.99
OPCAB	0 (0)	44 (9)	0.39
Circulatory arrest	1 (5)	4 (1)	0.17
CPB time (min)	67.0 (60.0;112)	68.0 (54.0;88.3)	0.38
Aortic crossclamp time (min)	46.0 (37.0;59.0)	48.5 (35.0;69.3)	0.92
Mitral stenosis	0 (0)	5 (1)	>0.99
Mitral regurgitation	5 (26)	28 (6)	0.01
Aortic stenosis	10 (53)	118 (24)	0.01
Aortic regurgitation	3 (16)	29 (6)	0.11
Valve replacement or repair	9 (47)	124 (25)	0.03
Aortic valve	9 (47)	106 (21)	0.02
Mitral valve	2 (11)	14 (3)	0.11
Isolated CABG	9 (47)	347 (69)	0.05
CABG + Valve procedure	6 (32)	74 (15)	0.10
Aortic surgery	2 (11)	25 (5)	0.26
Ascending aortic replacement	2 (11)	5 (1)	0.03
Ross procedure	0 (0)	6 (1)	>0.99

Variables are presented as n (%) or median IQR.

ATC, active tube clearance; OPCAB, off-pump coronary bypass; CPB, cardiopulmonary bypass; IQR, interquartile range; CABG, coronary artery bypass graft; IQR, interquartile range.

Table 3. Postoperative Endpoints

Variable	Re-exploration (n=19)	No re-exploration (n=501)	P-value
Atrial fibrillation	15 (79)	166 (33)	<0.001
Postoperative allogeneic blood products	17 (90)	167 (33)	<0.001
Red blood cells	16 (84) 5.0 (3.0;6.0)	138 (28) 2.0 (1.0;3.0)	<0.001 <0.001
Platelets	11 (58) 10.0 (5.0;15.0)	75 (15) 10.0 (5.0;10.0)	<0.001 0.47
Fresh frozen plasma	6 (32) 4.0 (2.5;8.0)	16 (3) 3.5 (2.0;4.0)	<0.001 0.23
Cryoprecipitate	5 (26)	8 (2)	<0.001
Cardiac arrest	3 (16)	2 (<1)	<0.001
Stroke	1 (5)	7 (1)	0.26
Acute renal failure	5 (26)	8 (2)	<0.001
Sternal infection			
Superficial	0 (0)	15 (3)	>0.99
Deep/Mediastinitis	1 (5)	13 (3)	0.41
Pneumonia	2 (11)	8 (2)	0.05
Total ventilation time (h)	21.3 (14.7; 96.4)	7.92 (6.57; 10.0)	<0.001
Total ICU time (h)	137 (64.6; 169)	27.1 (21.8; 66.5)	<0.001

Variables are presented as n (%) or median (IQR).

ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range.

Figure 1. Cost-Benefit Analysis

$$((\text{Cost hospitalization with severe complication} + \text{MD salary} - \text{Cost simple hospitalization}) - (\text{NNT} * (\text{cost PleuraFlow chest tube} - \text{cost standard chest tube}))) / \text{NNT} =$$

$$((40\,400\$ + 1\,200\$ - 22\,600\$) - (24 * (527.75\$ - 10\$))) / 24 =$$

260.93\$/patient
