

Université de Montréal

**La Congestion Veineuse comme Déterminant des
Interactions Cardio-Rénales et Cardio-Intestinales en
Insuffisance Cardiaque Aigue**

par

Nadia Bouabdallaoui

Sciences Biomédicales

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales en vue de
l'obtention du grade de Philosophiæ Doctoræ en Sciences Biomédicales

© Nadia Bouabdallaoui, 2020

Université de Montréal
Facultés des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

**La Congestion Veineuse comme Déterminant des
Interactions Cardio-Rénales et Cardio-Intestinales en
Insuffisance Cardiaque Aigue**

Présentée par :

Nadia Bouabdallaoui

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Marie Lordkipanidze, président-rapporteur

Jean L. Rouleau, directeur de recherche

André Y. Denault, co-directeur de recherche

Vincent Pichette, membre du jury

Thao Huynh, examinateur externe

Éric Thorin, représentant du doyen de la FES

Nadia Bouabdallaoui

Thèse de Doctorat

La Congestion Veineuse comme Déterminant des Interactions Cardio-Rénales et Cardio-Intestinales en Insuffisance Cardiaque Aigue

Nadia Bouabdallaoui

Thèse de Doctorat

La Congestion Veineuse comme Déterminant des Interactions Cardio-Rénales et Cardio-Intestinales en Insuffisance Cardiaque Aigue

Résumé

Les interactions entre cœur défaillant et organes périphériques sont centrales pour la compréhension de la variabilité de la présentation clinique, de la progression et du pronostic du syndrome insuffisance cardiaque. La congestion veineuse est considérée comme un des éléments les plus importants qui sous-tendent les interactions cardio-rénales et cardio-intestinales, faisant du retour à l'euvolémie un objectif majeur de la prise en charge du patient décompensé. De fait, la caractérisation non invasive du statut volémique permettrait d'optimiser la prise en charge en facilitant l'adaptation du traitement déplétif au cas par cas. L'objectif de ce travail est d'explorer l'effet délétère de la congestion veineuse chez le patient insuffisant cardiaque, en particulier en termes de dysfonction des organes cibles, et de répertorier l'intérêt de l'échographie multi-site pour la caractérisation du statut volémique dans cette population. Mots clés : Congestion, Statut volémique, Pression Veineuse Centrale, Insuffisance Cardiaque, Échographie multi-site.

Nadia Bouabdallaoui

Thèse de Doctorat

La Congestion Veineuse comme Déterminant des Interactions Cardio-Rénales et Cardio-Intestinales en Insuffisance Cardiaque Aigue

Abstract

Venous congestion has been shown to play a major role in worsening renal function in acute decompensated heart failure, and recent data have challenged the assumption that end-organ dysfunction was driven by other hemodynamic alterations in patients with heart failure. Decongestion is thus considered as a major therapeutic goal in the management of patients with acute heart failure. As such, real-time assessment of patient's fluid status may allow for a better management of patients with heart failure, enabling for a personalized management. The aim of this work is to explore the deleterious effect of venous congestion in patient with heart failure, particularly in terms of end-organ dysfunction. We also aimed to characterize the role of extra cardiac ultrasound for the assessment of the volume status in patients with heart failure. Key words: Congestion, Volume status, Central Venous Pressure, Heart Failure, Extra cardiac ultrasound.

Nadia Bouabdallaoui

Thèse de Doctorat

La Congestion Veineuse comme Déterminant des Interactions Cardio-Rénales et Cardio-Intestinales en Insuffisance Cardiaque Aigue

Table des matières

Résumé	5
Abstract	7
Liste des tableaux	12
Liste des figures	13
Liste des annexes	14
Abréviations	16
Acronymes	22
Remerciements	25
Introduction	29
Chapitre 1 : Insuffisance Cardiaque aigue	35
1.1 Définition	35
1.2 Épidémiologie	37
1.3 Nomenclature	38
1.4 Dysfonction des organes cibles en insuffisance cardiaque aigue - généralités autour du rôle de la congestion veineuse	43
1.5 Prise en charge thérapeutique	45
1.6 Devenir après un épisode de décompensation cardiaque	62
Chapitre 2 : Les interactions cardio-rénales	65
2.1 Introduction	65
2.2 Définition(s)	65
2.3 Bases physiopathologiques	69
2.4 Spécificités de la régulation de la perfusion rénale	73
2.5 Facteurs prédictifs des variations de la créatinine sérique chez le patient insuffisant cardiaque décompensé	74
2.6 Syndrome cardio-rénal - outils diagnostiques	76
2.7 Syndrome cardio-rénal de type 1 et pronostic	84
2.8 Impact différentiel du phénotype de l'insuffisance cardiaque sur les interactions cardio-rénales	84
2.9 Stratégies thérapeutiques dans le cadre du syndrome cardio-rénal de type 1	85
Chapitre 3 : Les interactions cardio-abdominales	99
3.1 Introduction	99
3.2 Interactions cardio-abdominales et inflammation systémique - rôle de la dysfonction de la barrière intestinale	99

3.3 <i>Dysbiose intestinale en insuffisance cardiaque</i>	102
3.4 <i>Association avec la dysfonction ventriculaire droite</i>	104
3.5 <i>Contributions abdominales au syndrome cardio-rénal</i>	106
3.6 <i>Approches diagnostiques</i>	107
3.7 <i>Modèles animaux de congestion splanchnique</i>	112
3.8 <i>Prise en charge thérapeutique de la congestion splanchnique</i>	112
Chapitre 4 : Concept de redistribution de volume en insuffisance cardiaque	116
4.1 <i>Introduction</i>	116
4.2 <i>Redistribution vs. surcharge en insuffisance cardiaque aigue</i>	118
4.3 <i>Stratégies thérapeutiques dédiées</i>	123
Chapitre 5 : Caractérisation du statut volémique – approches diagnostiques	126
5.1 <i>Introduction</i>	126
5.2 <i>Approches diagnostiques</i>	127
5.3 <i>Résolution de la surcharge hydro sodée</i>	129
Chapitre 6 : Présentation du projet de recherche	132
Chapitre 7 : Manuscrit 1	140
7.1 <i>Introduction</i>	140
7.2 <i>Contributions des co-auteurs</i>	141
7.3 <i>Manuscrit</i>	142
Chapitre 8 : Manuscrit 2	178
8.1 <i>Introduction</i>	178
8.2 <i>Contributions des co-auteurs</i>	179
8.3 <i>Manuscrit</i>	181
Chapitre 9 : Manuscrit 3	215
9.1 <i>Introduction</i>	215
9.2 <i>Contributions des co-auteurs</i>	216
9.3 <i>Manuscrit</i>	217
Chapitre 10 : Discussion	249
10.1 <i>Mise en contexte</i>	249
10.2 <i>Résumé de la thèse</i>	250
10.3 <i>Discussion des résultats</i>	255
10.4 <i>Limitations et perspectives futures</i>	262
Conclusion	274

<i>Références</i>	276
<i>Annexes</i>	295
<i>Annexe 1 : Manuscrit associé - Impact de la Congestion sur la Dysfonction des Organes Cibles en Insuffisance Cardiaque : Intérêt de l'Évaluation Multiparamétrique du Statut Volémique</i>	295

Liste des tableaux

Tableau 1	Principaux essais contrôlés randomisés ayant testé les stratégies d'administration de diurétiques intraveineux en insuffisance cardiaque aigue.
Tableau 2	Principaux essais contrôlés randomisés ayant testé l'ultrafiltration en insuffisance cardiaque aigue.
Tableau 3	Principaux travaux reliant dysfonction ventriculaire droite, congestion abdominale et évènements cliniques.

Liste des figures

Figure 1	Critères de Framingham pour le diagnostic positif d'insuffisance cardiaque.
Figure 2	Profils hémodynamiques pour la caractérisation du tableau clinique d'insuffisance cardiaque aigue.
Figure 3	Classification fonctionnelle de la New York Heart Association.
Figure 4	Séquence des évènements menant à l'installation de symptômes en rapport avec un tableau de congestion systémique.
Figure 5	Associations entre congestion et dysfonction d'organes cibles.
Figure 6	Prise en charge thérapeutique adaptée au profil clinique.
Figure 7	Schématisation des déterminants rénaux et extra-rénaux impliqués dans le phénomène de résistance aux diurétiques.
Figure 8	Diurétiques - Sites et modes d'action. IC : insuffisance cardiaque, TCD : tube contourné distal.
Figure 9	Les différents sous-types de syndrome cardio-rénal tels que définis par la conférence de consensus de l'Acute Dialysis Quality Initiative.
Figure 10	Variabilité des définitions de la défaillance rénale en insuffisance cardiaque aigue.
Figure 11	Mécanismes physiopathologiques sous-tendant le syndrome cardio-rénal.
Figure 12	Autorégulation.
Figure 13	Technique d'acquisition du flux veineux intra-rénal au Doppler.
Figure 14	Schématisation des voies physiopathologiques des interactions cardio-intestinales.
Figure 15	Technique d'acquisition du flux Doppler veineux portal.
Figure 16	Schématisation des mécanismes physiopathologiques sous-tendant un épisode d'insuffisance cardiaque aigue.
Figure 17	Variations dans la présentation clinique et les conséquences physiopathologiques de la congestion en fonction du phénotype d'insuffisance cardiaque.
Figure 18	Cascades d'évènements précédant une hospitalisation pour insuffisance cardiaque aigue.
Figure 19	Variation des profils échographiques en fonction du niveau de congestion veineuse.
Figure 20	Organigramme de l'étude.

Liste des annexes

Annexe 1	Manuscrit associé - Impact de la Congestion sur la Dysfonction des Organes Cibles en Insuffisance Cardiaque : Intérêt de l'Évaluation Multiparamétrique du Statut Volémique. Article en cours de révision dans : Journal Européen des Urgences et de Réanimation.
-----------------	--

Nadia Bouabdallaoui

Thèse de Doctorat

La Congestion Veineuse comme Déterminant des Interactions Cardio-Rénales et Cardio-Intestinales en Insuffisance Cardiaque Aigue

Abréviations

ADH: Hormone anti diurétique

AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ALT: Alanine Amino Transferase

ARA II: Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

ARNI: Angiotensin Receptor-Nepriysin Inhibitor

AST: Aspartate Amino Transferase

AT-II: Angiotensine-II

AVP: Arginine vasopressine

BGN: Bacille Gram négatif

BMI: Body Mass Index

BNP: Brain natriuretic peptide

BPM: Battements par minute

Cl-: Chlore

Cys C: Cystatine C

D: Diastole

DC: Débit Cardiaque

DFG: Débit de filtration glomérulaire

ECG: Électrocardiogramme

EER: Épuration extra-rénale

EPO: Érythropoïétine

FA: Fibrillation auriculaire

FC: Fréquence cardiaque

Nadia Bouabdallaoui

Thèse de Doctorat

FE-NA+: Fraction d'excrétion de sodium

FEVG: Fraction d'éjection du ventricule gauche

FGF23: Fibroblast growth factor 23

FRCV: Facteurs de risque cardiovasculaire

HR: Hazard ratio

hs-CRP: C-Reactive Protein

hs-TnT: Troponine hypersensible

HTA: Hypertension artérielle

HTP: Hypertension pulmonaire

HVG: Hypertrophie ventriculaire gauche

IC: Insuffisance cardiaque/Insuffisant cardiaque

ICA: Insuffisance cardiaque aigue

ICFEP: Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

ICFER: Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite

ICM: Institut de Cardiologie de Montréal

IGFBP7: Insulin-like growth factor– binding protein 7

IM: Insuffisance mitrale

IMC: Indice de masse corporelle

IP: Insuffisance pulmonaire

IQR: Interquartile range

IRA: Insuffisance rénale aigue

IRC: Insuffisance rénale chronique

IT: Insuffisance tricuspide

IV: Intraveineux

K+: Potassium
KIM-1: Kidney injury-1
LPS: Lipopolysaccharide
Na+: Sodium
NAG: N-acetyl- β -d-glucosaminidase
NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NO: Nitric oxide
NT-proBNP: N-Terminal pro brain natriuretic peptide
NYHA: New York Heart Association
OD: Oreillette Droite
OR: Odds ratio
PA: Pression artérielle
PAD: Pression artérielle diastolique
PAL: Phosphatase alcaline
PAM: Pression artérielle moyenne
PAP: Pression artérielle pulmonaire
PAPS: Pression artérielle pulmonaire systolique
PAS: Pression artérielle systolique
POD: Pression dans l'oreillette droite
POG: Pression dans l'oreillette gauche
PP: Pression pulsée
PTDVD: Pression télé diastolique ventriculaire droite
PTDVG: Pression télé diastolique ventriculaire gauche
PVC: Pression veineuse centrale

PVP: Portal vein pulsatility
PVPI: Portal vein pulsatility index
RHJ: Reflux hépato jugulaire
ROS: Reactive oxygen species
S: Systole
SCR: Syndrome cardio-rénal
SD: Standard deviation
SGLT2: Sodium-Glucose Cotransporter 2
SNC: Système nerveux central
SNS: Système nerveux sympathique
SRAA: Système rénine-angiotensine-aldostérone
TAPSE: Tricuspid annular plane systolic
TCD: Tube contourné distal
TIMP-2: Tissue inhibitor of metalloproteinase- 2
TM: Temps-mouvement
TMA: Triméthylamine
TMAO: N-oxyde de triméthylamine
TVC: Tension veineuse centrale
UF: Ultrafiltration
VCI: Veine cave inférieure
VD: Ventricule droit, ventriculaire droit
VG: Ventricule gauche, ventriculaire gauche
VH: Veine hépatique
Vmax: Vitesse maximale

Vmin: Vitesse minimale

VP: Veine porte

VTI: Velocity-time integral

WRF: Worsening of renal function

Nadia Bouabdallaoui

Thèse de Doctorat

La Congestion Veineuse comme Déterminant des Interactions Cardio-Rénales et Cardio-Intestinales en Insuffisance Cardiaque Aigue

Acronymes

ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry, NCT00366639)

ALARM-HF (Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment)

ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide and Decompensated Heart Failure, NCT00475852)

ATHENA-HF (Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined with Natriuresis Therapy in Heart Failure, NCT02235077)

AVOID-HF (Aquapheresis Versus Intravenous Diuretics Hospitalizations for Heart Failure, NCT01474200)

CARRESS-HF (Cardio-renal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure, NCT00608491)

CHAMPION (The CardioMEMS HF Sensor Allows Monitoring of Pressures to Improve Outcomes in NYHA Functional Class III Heart Failure Patients, NCT00531661)

CLOTOTIC (Safety and Efficacy of the Combination of Loop With Thiazide-type Diuretics in Patients With Decompensated Heart Failure, NCT01647932)

D-HART (Diastolic Heart Failure–Anakinra Response Trial, NCT01542502)

D-HART2 (Interleukin-1 Blockade in HF With Preserved EF, NCT02173548)

DAD-HF (Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure, NCT00937092)

DAD-HF II (Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II, NCT01060293)

DAPA-HF (Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction, NCT03036124)

DIUR-HF (Loop Diuretic Therapy in Acutely Decompensated Heart Failure, NCT02638142)

DOSE (Diuretic Optimization Strategies Evaluation, NCT00577135)

EMPEROR-Reduced (EMPagliflozin outcome tRial in Patients With chrOnic heart Failure With Reduced Ejection Fraction, NCT03057977)

ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness, NCT00000619)

Nadia Bouabdallaoui

Thèse de Doctorat

EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonist in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan, NCT00071331)

GWTG-HF (Get With The Guidelines-HF, NCT02693509)

KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)

OPTIMIZE-HF (Organized Program To Initiate Lifesaving Treatment In Hospitalized Patients With Heart Failure, NCT00344513)

RAPID-CHF (Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure)

RELAX-AHF (Efficacy and Safety of Relaxin for the Treatment of Acute Heart Failure, NCT00520806)

ROSE-AHF (Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure and Reliable Evaluation of Dyspnea in the Heart Failure Network Study, NCT01132846)

SECRET of CHF trial (Short Term Clinical Effects of Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure With Challenging Volume Management, NCT01584557)

SPLANCHNIC-HF (Splanchnic Nerve Anesthesia in Heart Failure, NCT02669407e)

TACTICS-HF (Targeting Acute Congestion With Tolvaptan in Congestive Heart Failure, NCT01644331)

TRANSFORM-HF (ToRsemide compArison With furoSemide FORManagement of Heart Failure, NCT03296813)

TRUE-AHF (Trial of Ularitide Efficacy and Safety in Acute Heart Failure, NCT01661634)

UNLOAD (Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure, NCT00124137)

Nadia Bouabdallaoui

Thèse de Doctorat

La Congestion Veineuse comme Déterminant des Interactions Cardio-Rénales et Cardio-Intestinales en Insuffisance Cardiaque Aigue

Remerciements



Je remercie les Drs Marie Lordkipanidze, Vincent Pichette, Thao Huynh et Éric Thorin d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et pour le temps consacré à la relecture de ce travail.

Ce travail n'aurait pas pu voir le jour sans les précieux enseignements du Dr Jean Rouleau. Je le remercie pour sa résilience face à mes mauvaises habitudes de « maudite Française ». Son soutien et sa disponibilité ont permis la concrétisation d'un projet qui va au-delà de cette thèse, et je le remercie infiniment d'avoir à ce point modifié ma trajectoire professionnelle. Je remercie également le Dr André Denault qui m'a généreusement transmis la méthode échographique. J'espère pouvoir mettre autant d'enthousiasme dans mes interactions avec mes futurs étudiants. Je remercie enfin les Drs Simon de Denus, Normand Racine et Jean-Claude Tardif pour avoir été des acteurs majeurs de mon rêve Américain.

Never trust a spiritual leader who cannot dance.
- Mr. Miyagi

Introduction

Les interactions entre cœur et organes cibles sont centrales de la prise en charge du patient insuffisant cardiaque (IC). La congestion veineuse est considérée dans ce cadre comme un élément physiopathologique majeur (1-3), jouant à la fois un rôle dans la progression de la maladie et dans la détermination du pronostic global du patient. (4, 5) Ce rôle est d'autant plus marqué en cas de dysfonction ventriculaire droite (VD) associée.(6) À l'étage de chacun des organes cibles, la congestion veineuse est à l'origine d'une augmentation de la pression interstitielle parenchymateuse, modifiant l'efficacité de la perfusion locale, avec pour corollaire l'apparition d'une ischémie tissulaire puis de lésions histologiques durables aboutissant au final à une altération irréversible de la fonction de l'organe en question.(2, 3, 7-12)

Les interactions cardio-rénales sont les mieux étudiées dans ce cadre, et l'extrapolation des données issues de l'étude de l'impact de la congestion sur le rein chez le patient défaillant pourrait permettre de mieux comprendre les interactions entre le cœur et les autres organes cibles, et d'avancer ainsi un certain nombre d'hypothèses mécanistiques.(13-15) Néanmoins, certaines données remettent en cause la relation linéaire entre variations de fonction rénale et pronostic en IC (16), introduisant de fait certaines subtilités. Ainsi, il a été démontré que l'altération de la fonction rénale était particulièrement associée au pronostic lorsqu'elle persistait dans le temps en comparaison aux variations transitoires de la fonction rénale accompagnant un épisode de décompensation par exemple.(17) De plus, lorsque les variations de créatinine sont reliées

à un traitement décongestif agressif (18), ou à la réintroduction des thérapies anti-défaillance (en particulier les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, SRAA) (18), les impacts délétères de l'insuffisance rénale semblent être atténués. Une méta-analyse récente comparant les altérations de la fonction rénale en fonction du phénotype d'IC (à fraction d'éjection réduite ou conservée) amène un niveau de complexité supérieur.(19) En effet, il est suggéré que l'impact pronostique de l'insuffisance rénale est moindre chez les patients ayant une fraction d'éjection réduite traités de façon optimale (en particulier avec des bloqueurs du SRAA), au contraire des patients ayant une fraction d'éjection conservée.(19) Au final, les variations de fonction rénale chez les patients IC pourraient relever de mécanismes épidémiologiques et physiopathologiques plus complexes que le simple reflet d'une interaction linéaire entre rein et statut volémique.(20)

La circulation splanchnique joue un rôle majeur de réservoir du contenu sanguin de l'organisme (21), les variations de capacitance splanchnique ayant démontré un rôle déterminant dans l'amorce des épisodes de décompensation cardiaque.(21-23) De plus, la distinction entre surcharge de volume et redistribution de volume comme deux phénotypes distincts de la décompensation cardiaque est un élément qui revêt de plus en plus d'intérêt dans la littérature, avec potentiellement d'importantes conséquences en termes de prise en charge.(24) L'étude de l'index de pulsativité du flux veineux portal est une des méthodes proposées pour la caractérisation de la congestion splanchnique.(25) Cette méthode a été particulièrement développée dans le contexte post-opératoire de chirurgie cardiaque par le Dr Denault (co-directeur de recherche) et son équipe.(26-29) En particulier, la congestion splanchnique a été démontrée comme un important déterminant des variations de fonction

rénale post-opératoire.(29) En IC, l'analyse du flux veineux portal en mode Doppler a également été décrite, la prévalence de la congestion à l'étage splanchnique ayant été démontrée comme importante au cours des épisodes de décompensation.(30) Cependant, l'impact pronostique de la persistance d'une congestion anormale à l'étage splanchnique après déplétion reste peu étudié.(31)

Objectifs généraux de cette thèse :

- Identifier les déterminants cliniques, biochimiques et hémodynamiques associés à l'altération de la fonction rénale chez le patient pris en charge pour insuffisance cardiaque aigüe (ICA) et comparer l'impact d'une dysfonction VD sur ces déterminants ;
- Évaluer l'intérêt en termes de prédiction des variations de fonction rénale et en termes de pronostic, de marqueurs échographiques prédéfinis de congestion veineuse ;
- Explorer l'association entre les marqueurs de congestion veineuse et ceux de l'inflammation systémique en ICA.

Nos hypothèses de travail étaient les suivantes :

Hypothèse #1a : La congestion veineuse est un des déterminants des interactions cardio-rénales en ICA. Le traitement déplétif, en réduisant le niveau de congestion, devrait permettre d'améliorer la fonction rénale chez le patient pris en charge pour ICA.

Hypothèse #1b : Les nouveaux marqueurs échographiques utilisés comme substituts de la congestion rénale ou portale pourraient être utiles pour la caractérisation des variations de créatinine en ICA.

Objectifs détaillés #1 : Identifier les caractéristiques (cliniques et biochimiques) associées avec l'aggravation (vs. amélioration) précoce de la fonction rénale et déterminer si l'existence d'une dysfonction VD modifie l'impact de chacun de ces paramètres ; décrire les déterminants hémodynamiques des variations intra-hospitalières de la créatinine ; et décrire l'association entre les variations précoces de créatinine et le pronostic.

Hypothèse #2a : Les anomalies du flux veineux portal (reflétant l'existence d'une congestion / hypertension portale) seront fréquentes, et se modifieront avec le traitement déplétif. Nous postulons que ces anomalies varieront dans le même sens que les autres indicateurs cliniques et échographiques de congestion.

Hypothèse #2b : La persistance d'anomalies du flux veineux portal après déplétion, que nous supposons être en rapport avec la persistance d'une hypertension portale, est un élément de mauvais pronostic qui sera relié à un taux plus élevé d'évènements cliniques, lorsque nous comparerons ces patients à ceux sans anomalies persistantes du flux veineux portal au congé.

Hypothèse #2c : Le score EVEREST est un score clinique ayant prouvé son utilité en termes de prédiction du risque d'évènements cliniques en ICA. Néanmoins, ce score ne considère pas l'évaluation du compartiment splanchnique. Nous postulons que les anomalies du flux veineux portal pourraient améliorer les performances du score EVEREST en termes de prédiction d'évènements cliniques post-hospitalisation.

Objectifs détaillés #2 : Décrire et caractériser les déterminants des anomalies du flux veineux portal à l'admission dans une population de patients pris en charge pour ICA et

décrire l'évolution de ces anomalies après déplétion ; Décrire la relation entre anomalies du flux veineux portal et survenue d'évènements cliniques ; Évaluer la valeur ajoutée d'une évaluation du flux veineux portal en termes de prédiction des évènements cliniques en comparaison à des mesures validées (le score EVEREST).

Hypothèse #3 : La congestion splanchnique est un des mécanismes physiopathologiques proposés pour expliquer la lymphopénie et la redistribution des leucocytes en IC. Nous postulons qu'il existera une corrélation entre les anomalies du flux veineux portal (utilisés comme substitut d'hypertension portale) et le taux de lymphocytes.

Objectifs détaillés #3 : Caractériser les déterminants de la lymphopénie à l'admission, et au congé ; caractériser la relation entre la congestion splanchnique et la lymphopénie à l'admission et au congé ; explorer la relation entre lymphopénie et survenue d'évènements cliniques

Pour atteindre ces objectifs et répondre à ces hypothèses, le projet développé dans le cadre du présent travail sera détaillé dans les chapitres suivants.

Chapitre 1 : Insuffisance Cardiaque aigue

1.1 Définition

L'ICA, qu'il s'agisse d'un premier épisode (IC *de novo*) ou de l'aggravation d'une IC chronique préexistante (32), correspond à l'apparition et/ou à l'aggravation rapide des signes et symptômes d'IC (incluant les signes de congestion pulmonaire et périphérique que sont l'intolérance à l'effort, la dyspnée et les œdèmes périphériques, **Figure 1**) (33); associée à des concentrations plasmatiques élevées de peptides natriurétiques.(34) Il s'agit d'une condition mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, et qui va imposer une prise en charge médicale immédiate et, généralement, une hospitalisation urgente.(34)

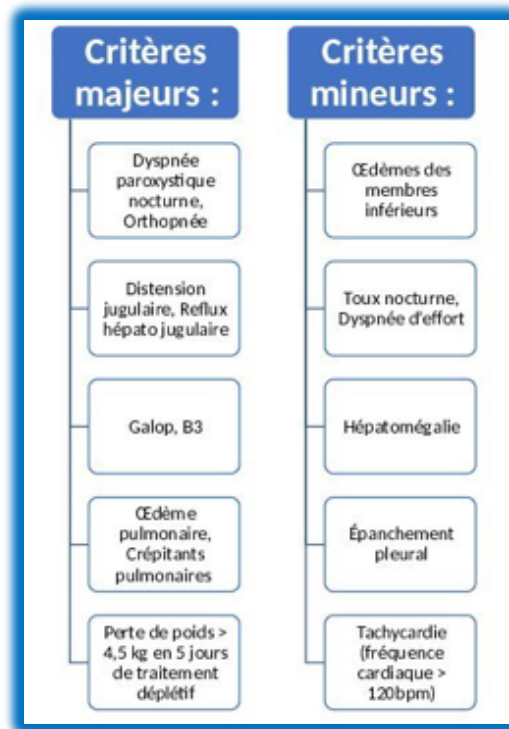


Figure 1 : Critères de Framingham pour le diagnostic positif d'insuffisance cardiaque. La présence de 2 critères majeurs ou de 1 critère majeur et 2 critères mineurs sont en faveur du diagnostic. BPM : battement par minute. Adapté à partir de Ho et al.(33)

La présentation clinique est variable, et associée à des degrés divers de signes de congestion veineuse systémique (œdèmes des membres inférieurs, prise de poids, augmentation du périmètre abdominal, ascite) et/ou de signes de congestion pulmonaire (dyspnée, orthopnée).(35) Quelle que soit la présentation (tableau de congestion prédominant au niveau pulmonaire, et/ou périphérique), il a été démontré que sur le plan hémodynamique, l'élévation de pressions de remplissage centrales était l'évènement déclencheur constamment identifié dans le cadre d'un tableau de décompensation aiguë.(36)

La caractérisation clinique du patient décompensé est principalement basée sur l'examen physique, et répond à la recherche de signes ou symptômes de congestion (oui/non), et à l'évaluation de la perfusion périphérique (normal/hypoperfusion).(37) Ainsi, le profil hémodynamique des patients pris en charge pour ICA est classiquement évalué par la classification de Nohria-Stevenson (**Figure 2**) qui permet d'identifier 4 types de profils différents en fonction de la combinaison de caractéristiques définissant les statuts perfusionnel et volémique, et ainsi d'adapter les thérapeutiques au cas par cas.(38)

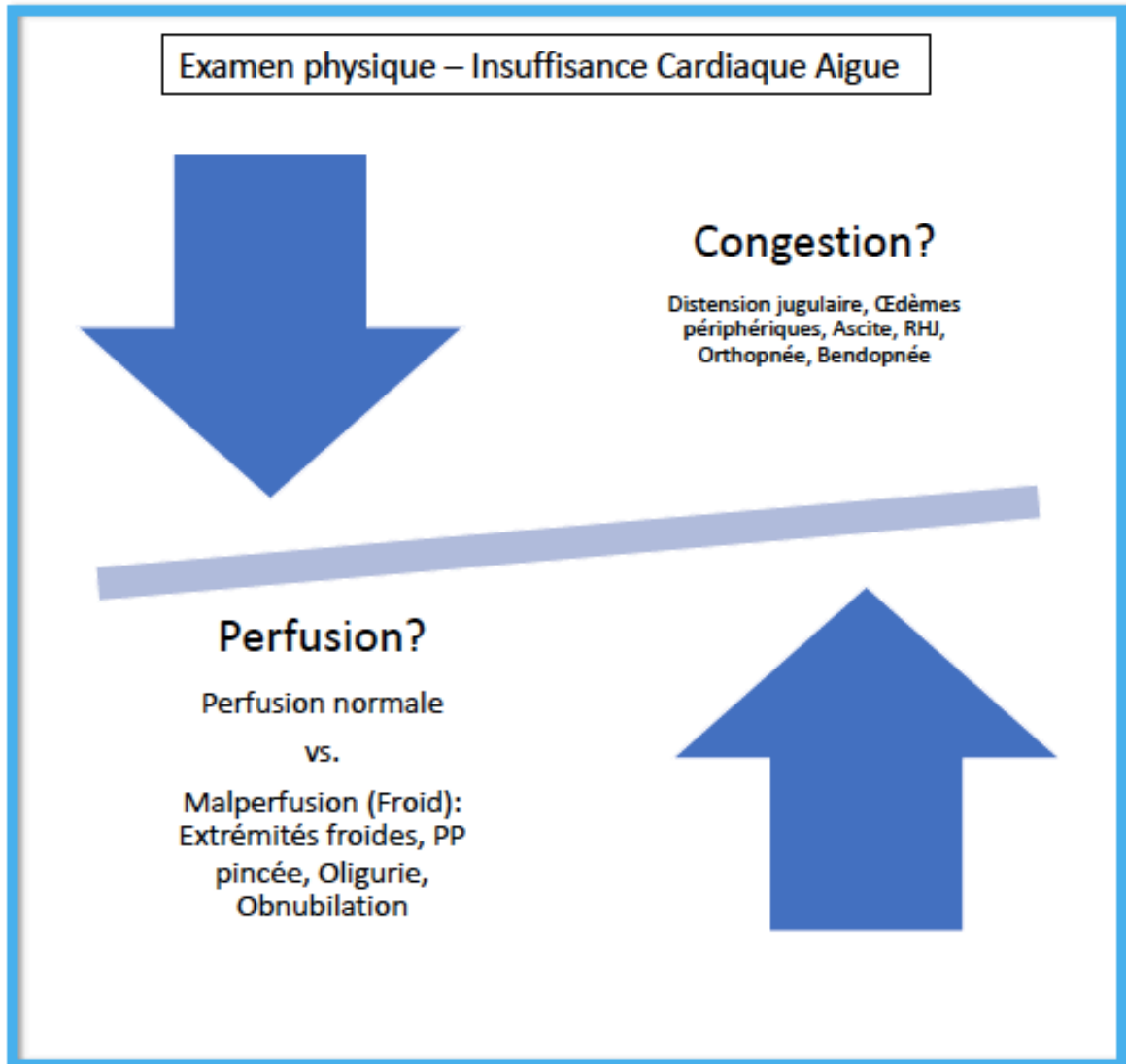


Figure 2 : Profils hémodynamiques pour la caractérisation du tableau clinique d’insuffisance cardiaque aigue. PP : pression pulsée, RHJ : reflux hépato jugulaire. Adapté à partir de Thibodeau et al.(39)

1.2 Épidémiologie

Les estimations actuelles font de l’IC un problème pandémique, dont l’impact est amené à s’étendre avec le vieillissement de la population. En effet, 1-2% de la population mondiale souffre d’IC (tous phénotypes confondus), cette prévalence augmentant avec l’âge (10% chez les > 70 ans). Le pronostic est sévère puisque le taux de mortalité intra-

hospitalière a été évalué jusqu'à 10%.(40, 41) De plus, les conséquences économiques en rapport avec le bilan diagnostique et la prise en charge thérapeutique s'élèvent à plus de 108 milliards USD par an en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord.(40, 42)

Les registres menés à large échelle, incluant ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) (5), OPTIMIZE-HF (Organized Program To Initiate Lifesaving Treatment In Hospitalized Patients With Heart Failure) (43), et ALARM-HF (Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment) (44), ont permis de décrire les caractéristiques des populations prises en charge pour ICA et de mieux appréhender le cours d'une hospitalisation et le devenir des patients au décours de cette prise en charge. De façon notable, il apparaît que les patients admis pour un tableau de décompensation sont en majorité des hommes, d'âge moyen > 70 ans, dont près de 75% ont déjà une histoire d'IC chronique.(40) Le taux de comorbidités associé est non négligeable : 40% sont diabétiques et jusqu'à 20% de maladies pulmonaires chroniques sont rapportées.(45)

1.3 Nomenclature

1.3.1 En rapport avec la sévérité de la présentation clinique

La nomenclature utilisée en ICA est variable, et va dépendre des critères sur lesquels est basée la classification retenue.(46) Les principales lignes directrices retiennent une nomenclature basée sur la présentation clinique, permettant de rapidement stratifier le risque et d'orienter la prise en charge thérapeutique.(38) Alors que la grande majorité des patients admis pour ICA se présente avec des signes de congestion (systémique ou pulmonaire) et des chiffres de pression artérielle normaux ou élevés, il est démontré que

l'existence d'une hypotension artérielle ou de signes de malperfusion périphérique à l'admission sont associés à un moins bon pronostic.(38) La classification NYHA (New York Heart Association) est une autre façon de classer les patients en fonction de leur statut fonctionnel (**Figure 3**), permettant une évaluation reproductible du retentissement fonctionnel de la maladie.(47) L'intérêt de l'utilisation de cette échelle dépasse la simple classification de la sévérité des symptômes et de l'intolérance à l'effort, et apporte une réelle valeur pronostique dans le cadre du suivi du patient défaillant.(48)

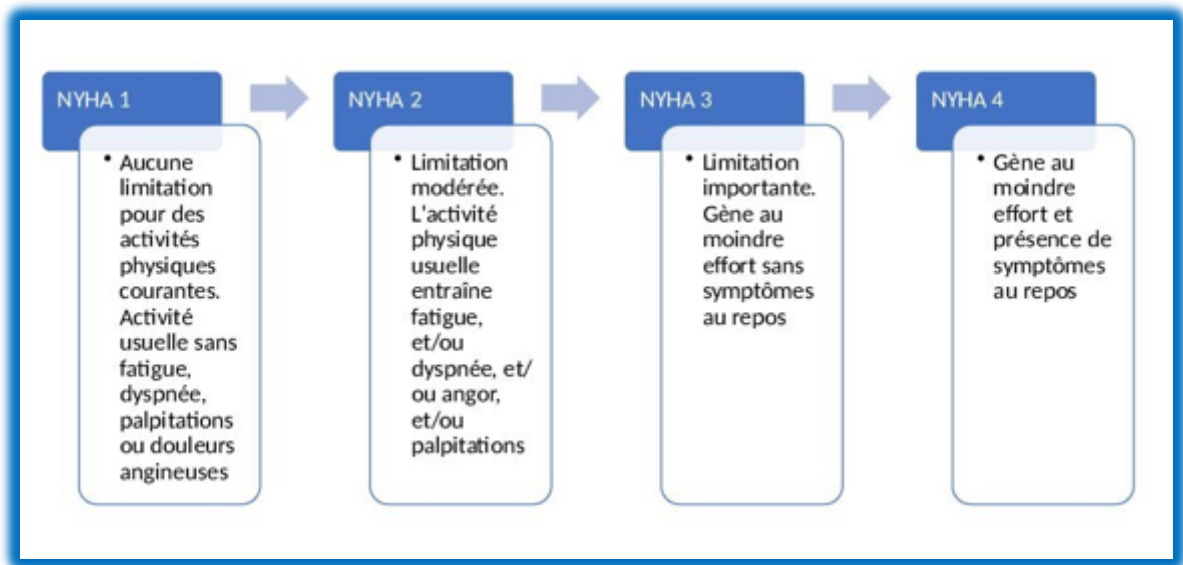


Figure 3 : Classification fonctionnelle de la New York Heart Association.(46)

1.3.2 En rapport avec la fonction systolique ventriculaire gauche

Jusqu'à 50% des patients pris en charge pour ICA présentent une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) normale ou modérément altérée.(49, 50) Cette population présente certaines caractéristiques spécifiques, les individus étant généralement plus fréquemment des femmes d'âge avancé, et porteuses de nombreuses comorbidités

(hypertension artérielle (HTA), diabète, maladie pulmonaire obstructive chronique associée). De façon importante, et même si le pronostic à court et moyen termes semble réparti de façon similaire à travers l'ensemble du spectre de la maladie (FEVG normale ou altérée), les causes de décès et de réadmissions sont principalement liées à des étiologies non-cardiovasculaires chez les patients dont la FEVG est peu ou pas altérée, ceci reflétant l'intrication de ce phénotype particulier avec les nombreuses comorbidités.(45, 50) En effet, tout se passe comme si la plus grande sévérité du profil hémodynamique des patients ayant une dysfonction systolique ventriculaire gauche était contrebalancée par le poids des nombreuses comorbidités des patients ayant une FEVG normal ou modérément altérée.(50)

1.3.3 En rapport avec les conditions préexistantes

La grande majorité des patients admis pour un tableau d'ICA sont déjà porteurs d'une IC chronique.(51) La mise en jeu des systèmes neuro hormonaux est initialement mise en jeu pour tenter de maintenir le *statu quo* hémodynamique.(32) La rupture de cet équilibre et le dépassement des systèmes de compensation aboutit à l'installation d'un état de rétention hydro sodée, faisant le lit de la décompensation, et amenant en général à une hospitalisation plusieurs jours à plusieurs semaines après le déclenchement de la cascade d'évènements ayant initié le phénomène de rétention hydro sodée (**Figure 4**).(4) Ainsi, l'apparition des signes cliniques de congestion (veineuse ou systémique) est la dernière étape d'un processus pathologique enclenché plusieurs jours (voire semaines) avant l'apparition des symptômes amenant à l'hospitalisation.(36) Cette cascade d'évènements retentit *in fine* également sur le fonctionnement des organes cibles, en particulier le rein.(52) L'élévation de la pression veineuse centrale (PVC) est dans ce cas rapidement

transmise aux veines rénales, avec pour conséquence une augmentation de la pression hydrostatique interstitielle ayant pour corollaire une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG).(53) Dans tous les cas, la recherche et le traitement d'un facteur précipitant la décompensation sont essentiels pour une prise en charge optimale.

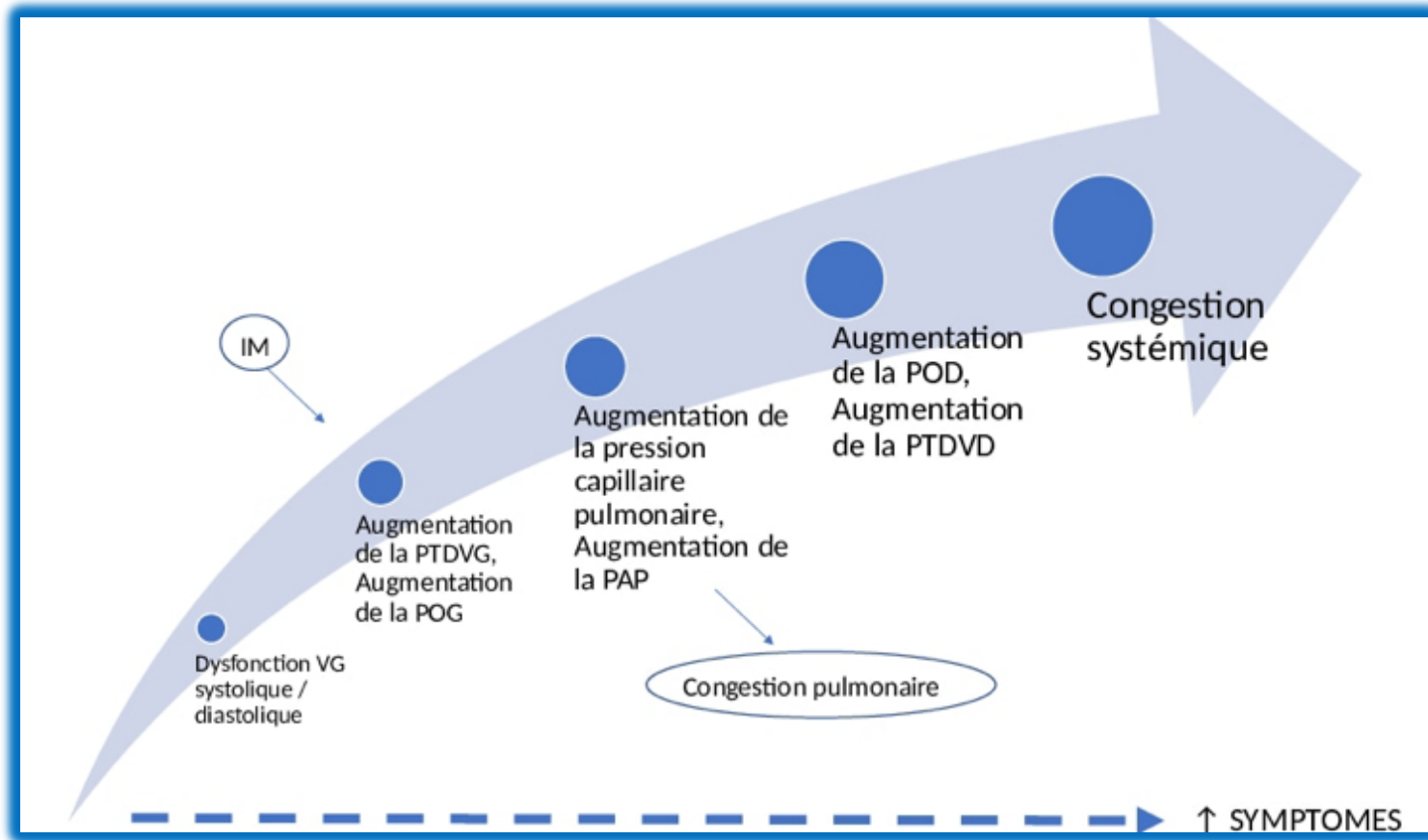


Figure 4 : Séquence des évènements menant à l’installation de symptômes en rapport avec un tableau de congestion systémique. IM : insuffisance mitrale, PAP : pression artérielle pulmonaire, POD : pression dans l’oreillette droite, POG : pression dans l’oreillette gauche, PTDVD : pression télé diastolique ventriculaire droite, PTDVG : pression télé diastolique ventriculaire gauche, VG : ventricule gauche. Adapté à partir de Gheorghide et al.(54)

1.4 Dysfonction des organes cibles en insuffisance cardiaque aigue - généralités autour du rôle de la congestion veineuse

La dysfonction des organes cibles (ou périphériques) est un élément majeur de la prise et de la stratification pronostique du patient défaillant.(55-57) Brièvement, trois déterminants principaux sont impliqués dans le développement et la pérennisation de ces anomalies : la congestion veineuse, le défaut de perfusion et la réponse neuro-hormonale et inflammatoire pathologiques (**Figure 5**).(58)

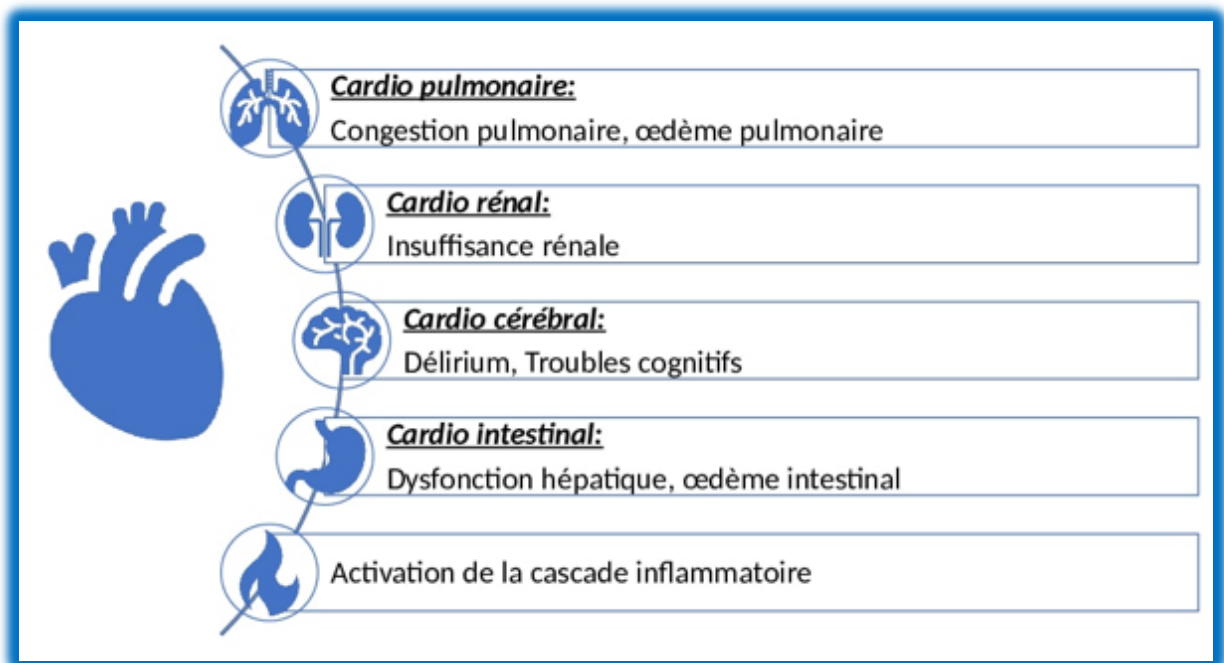


Figure 5 : Associations entre congestion et dysfonction d’organes cibles. Adapté à partir de Harjola et al.(58)

Des altérations de structure et de fonction ont été décrites à l’étage des organes périphériques, mais également au sein du myocarde lui-même chez le patient défaillant. Les anomalies décrites à l’étage rénal et intestinal seront décrites dans les chapitres 2 et 3. Au niveau pulmonaire, l’augmentation de la pression hydrostatique au sein des capillaires

pulmonaires, reflétant l'augmentation des pressions atriales gauches, provoque la formation d'un œdème interstitiel et la survenue de dyspnée. Lorsque les capacités de drainage du système lymphatique sont dépassées en raison de l'augmentation de la pression interstitielle, la congestion pulmonaire apparaît sous la forme d'œdème alvéolaire et d'épanchement pleural.(35) De plus, il est maintenant clairement établi que l'élévation chronique de la PVC participe à la survenue d'anomalies de structure et de fonction de la membrane alvéolo-capillaire avec pour conséquence des changements dans la fonction de clearance alvéolaire et de drainage lymphatique local, l'altération des échanges gazeux et l'aggravation des symptômes dyspnéiques.(11) Même si cette notion reste débattue, la chronicité de la congestion veineuse au niveau pulmonaire pourrait également participer aux phénomènes de remodelage au niveau vasculaire, participant au tableau d'hypertension pulmonaire et aggravant le risque de dysfonction VD.(59)

Au niveau cérébral, les données sont rares, et la physiopathologie sous-tendant les interactions entre cœur et cerveau reste incertaine en IC.(12) Il est certain que le caractère multifactoriel de la dysfonction cérébrale chez le patient défaillant joue un rôle important, les étiologies étant le plus souvent intriquées, rendant complexe l'identification d'un élément causal unique dans ce cadre.(60) De fait, le rôle de l'élévation des pressions veineuses n'a jamais été étudié spécifiquement en IC dans le cadre des interactions cardio-cérébrales, même s'il est évoqué dans le contexte post-opératoire par exemple.(61) De plus, il a été mis en évidence un lien entre le développement de délirium et un moins bon pronostic chez les patients pris en charge pour ICA.(62)

Enfin, la congestion systémique induit une augmentation de pré-charge, majorant de fait le stress pariétal et le stretch au niveau ventriculaire, ce qui aggrave les fuites valvulaires mitrale et tricuspide, et accélère au niveau cellulaire les phénomènes d'apoptose et de nécrose myocytaire aboutissant au final à l'aggravation de la dysfonction myocardique.(63) Ces altérations pouvant être aggravées par l'existence d'un œdème myocardique, pouvant également expliquer la dysfonction ventriculaire et la baisse de la perfusion coronaire.(64) Le rôle pronostique des marqueurs de nécrose myocardique en IC confirme l'importance des phénomènes d'ischémie myocardique en ICA, et ce malgré l'absence d'atteinte des coronaires épicaudiques.(65)

1.5 Prise en charge thérapeutique

1.5.1 Généralités

De façon générale, la prise en charge du patient défaillant va s'attacher à trois grandes exigences : 1- Tenter d'améliorer les symptômes, la classe fonctionnelle et la qualité de vie ; 2- Tenter de prévenir la progression du processus pathologique et l'installation de l'atteinte des organes cibles ; et 3- Tenter de réduire la mortalité et de la morbidité (réadmissions).(46, 66)

Alors que la prise en charge (médicamenteuse et non-médicamenteuse) de l'IC chronique n'a cessé d'évoluer au cours des dernières décennies, et ce parallèlement aux avancées faites dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie de fond (46, 66), la prise en charge de l'ICA reste quant à elle limitée à une prise en charge purement symptomatique.(46, 67) En effet, et malgré de nombreux essais ayant visé à tester

différentes molécules, dont le mode d'action répondait à chaque fois à une voie physiopathologique particulière impliquée dans la pathogénèse de la maladie, aucune avancée notable n'a été réalisée en ICA, et aucune molécule n'a démontré de bénéfice durable en termes d'amélioration de survie.(46, 67) La prise en charge thérapeutique de l'ICA est donc actuellement toujours basée sur l'utilisation des diurétiques de l'anse, qui constituent encore à ce jour la pierre angulaire du traitement symptomatique (**Figure 6**). L'objectif des diurétiques de l'anse est de réduire la rétention hydro sodée (68) en provoquant une diurèse hypotonique.(69) Les données disponibles suggèrent une amélioration de la tolérance à l'effort et une réduction du risque d'hospitalisation avec ces agents.(70, 71) Le traitement par diurétiques de l'anse a été associé à une exacerbation de l'activation neuro hormonale et à des perturbations électrolytiques lorsqu'il est utilisé à de fortes doses.(72)

Lorsque les chiffres de pression artérielle le permettent, le traitement initial pourrait aussi comporter, en plus du traitement diurétique intraveineux, l'administration de vasodilatateurs.(46) L'utilisation d'inotropes positifs (Dobutamine, Milrinone, Levosimendan lorsque disponible) est réservée aux cas d'ICA avec malperfusion périphérique.(46) Les vasoconstricteurs périphériques (Noradrénaline, Dopamine à doses vasoconstrictrices) sont indiqués en cas d'hypotension profonde et prolongée.(46, 67) Leur utilisation est limitée en raison de leurs nombreux effets délétères et du risque d'augmentation de post-charge.(46, 66, 73)

Enfin, la prise en charge des facteurs précipitant une décompensation ainsi que les comorbidités associées est essentielle, l'objectif étant d'obtenir un impact significatif sur

l'évolution clinique et le risque de réadmissions.(74) Dans ce cadre, un travail récent provenant du registre Get With The Guidelines-HF (GWTG-HF) a permis d'investiguer ces facteurs.(75) Il en ressort que les tableaux infectieux respiratoires (à hauteur de 28%), les troubles du rythme (22%), la non-compliance thérapeutique (16%), l'aggravation de l'insuffisance rénale (15%), l'HTA mal contrôlée (15%) et l'ischémie myocardique (10%) étaient les principaux éléments retrouvés.(75) De plus, le diagnostic de pneumonie était associé avec un sur-risque de mortalité intra-hospitalière (sur-risque ajusté passant de 48% à 61%) et une durée de séjour prolongée.(75)

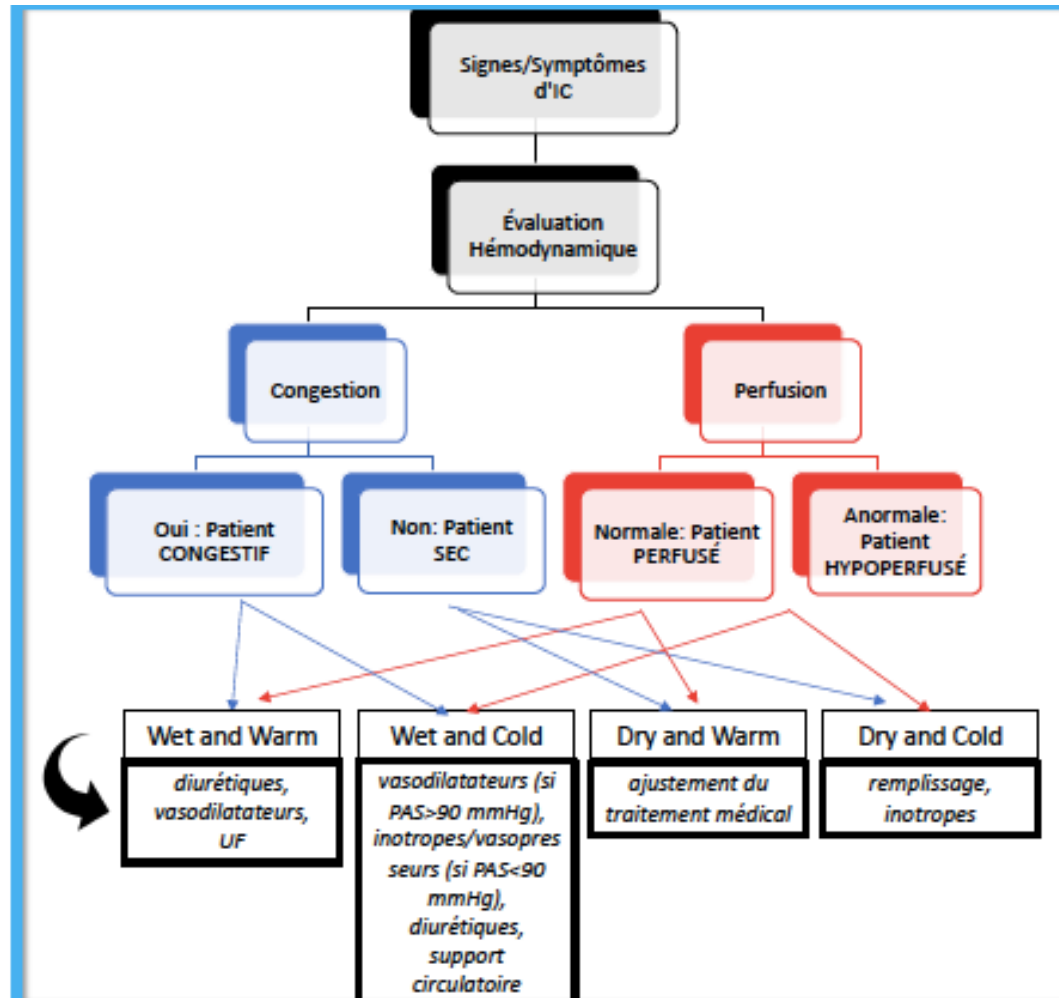


Figure 6 : Prise en charge thérapeutique adaptée au profil clinique. IC : insuffisance cardiaque, PAS : pression artérielle systolique, UF : ultrafiltration. Adapté de Ponikowski et al.(46)

1.5.2 Bref rappel des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse constituent la base du traitement médicamenteux de l'ICA.(73, 76) Dans le registre ADHERE, plus de 90% des patients admis pour un tableau d'ICA ont été traités par diurétiques de l'anse administrés par voie intraveineuse (IV).(77) L'exposé succinct qui suit est basé sur la description des caractéristiques pharmacologiques du furosémide, principal diurétique de l'anse utilisé à ce jour en Amérique du Nord.

Le furosémide agit au niveau de l'anse ascendante de Henle en inhibant le co-transporteur $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$.(78) Son taux de fixation protéique approche les 90%, et son excrétion urinaire prend place au niveau du tubule contourné proximal.(78) Il est caractérisé par une courbe dose-réponse de type sigmoïdal définissant une dose seuil (correspondant à la quantité seuil de diurétique à assurer au niveau de son site d'action pour amorcer une réponse) et une dose plateau (correspondant à la dose à obtenir au site d'action pour provoquer un effet natriurétique maximal). En IC, cette courbe dose-réponse est déplacée vers le bas et la droite; ce qui signifie que, dans ce cadre, pour un même effet diurétique, une concentration plus importante de diurétiques devra être obtenue au site d'action.(79) La biodisponibilité du furosémide est variable lorsqu'administré par voie orale (pouvant varier de 10 à 100%), son action est rapide (15 minutes lorsqu'administré en IV) mais de brève durée (2 heures si administré en IV).(78, 80)

L'effet antidiurétique de fin de dose correspond à la baisse voire l'inversion (réabsorption) de la natriurèse à la fin de la période d'efficacité du médicament en raison de la déplétion volémique induite, en particulier si celle-ci est initialement excessive. Cet

effet a été mis en rapport avec l'activation du SRAA et de la synthèse d'hormone antidiurétique (ADH), et est surtout décrit avec le furosémide.(81) L'effet antidiurétique de fin de dose limite d'autant la capacité natriurétique de cette molécule sur le nyctémère lorsqu'elle est administrée en une seule prise.(81) Pour le furosémide par exemple, l'effet natriurétique net sur 24 heures est constitué d'une période d'intense natriurèse (4-6 heures) suivie d'une plus longue période d'anti-natriurèse (18-20 heures) survenant lorsque l'excrétion du diurétique diminue au niveau du tubule rénal.(79, 81) Cet effet est d'autant plus important à connaître en cas de non-respect du régime sans sel, situation dans laquelle les apports quotidiens en sel sont élevés, et la natriurèse provoquée par l'administration de diurétiques de l'anse peut être en conséquence totalement annulée par une rétention de sodium post-diurétique, annulant totalement l'effet thérapeutique du médicament, et mimant de fait une résistance aux diurétiques.(81)

L'essai DOSE (Diuretic Optimization Strategies Evaluation) est le seul essai d'envergure à avoir comparé les stratégies d'administration des diurétiques de l'anse dans le traitement de l'ICA.(82) Dans cet essai, aucune différence n'a été observée entre les deux modes d'administration testés (bolus IV vs. perfusion IV continue); l'administration de fortes doses (2.5 fois les doses usuelles vs. équivalent des doses orales usuelles administré en IV) était quant à elle associée à une amélioration clinique plus rapide et à des pertes nettes liquidiennes et pondérales significativement plus importantes, sans être associées à une augmentation du risque de mortalité.(82) Plus que le mode d'administration, c'est l'utilisation précoce des diurétiques qui semble avoir un intérêt en termes de pronostic chez les patients traités pour ICA (83), le temps d'administration de la première dose étant significativement associé au pronostic et devant être le plus court possible.(76)

1.5.3 Résistance aux diurétiques – définition

La résistance aux diurétiques correspond à une atténuation de l'effet diurétique maximal en réponse à un traitement par diurétiques de l'anse; et cliniquement, elle est définie par une natriurèse insuffisante et par la persistance de signes et symptômes de surcharge hydro sodée malgré l'augmentation des doses de diurétiques administrés.(79) Elle est associée à un moins bon pronostic incluant un risque augmenté d'insuffisance rénale, de réadmissions pour aggravation d'IC et de mortalité.(84, 85) La résistance aux diurétiques est décrite chez un patient IC sur trois, cette prévalence augmentant avec la sévérité de la maladie sous-jacente et l'existence d'une insuffisance rénale associée.(86, 87) Néanmoins, l'absence de définition consensuelle peut limiter la précision de ces chiffres (79); l'inadéquation de la réponse étant en effet un élément de jugement subjectif pouvant varier d'un clinicien à un autre et d'un patient à un autre.

Dans une tentative d'homogénéisation, plusieurs auteurs ont tenté d'apporter une définition plus objective basée sur la quantification de la réponse thérapeutique (en termes de quantification de la diurèse, de la natriurèse, et des variations pondérales) à la dose de diurétiques administrés. Ainsi, plutôt que d'aborder la résistance aux diurétiques, ont été définies différentes réponses aux diurétiques de l'anse. La fraction d'excrétion de sodium ($FE-Na^+$)(88); le rapport entre sodium urinaire / furosémide urinaire (89); la quantité de poids perdue pour chaque équivalent de 40 mg de furosémide administrés (84); et la perte liquidienne nette pour chaque équivalent de 40 mg de furosémide administrés (90) sont des mesures qui ont été testées dans diverses populations de patients défailants chez lesquels un traitement déplétif était instauré. Ce concept d'efficacité diurétique permet donc de quantifier la réponse rénale à une dose fixe de diurétiques de l'anse, cette réponse étant

mesurée soit en termes de diurèse provoquée, de natriurèse provoquée ou de perte pondérale. Ces mesures ont démontré leur association au degré de sévérité de l'IC (85) et au pronostic (mortalité de toute cause et taux de réhospitalisations) particulièrement en cas d'association avec un syndrome cardio-rénal (SCR).(91) Ainsi, dans l'essai ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness), les patients démontrant une efficacité diurétique inférieure à la médiane pour la population étudiée présentaient un risque jusqu'à trois fois supérieur de mortalité de toute cause en comparaison aux patients dont l'efficacité diurétique était supérieure à la médiane, cette association demeurant significative, y compris après ajustement pour les paramètres cliniques et biologiques traditionnellement associés au pronostic.(90) De façon intéressante, la mesure du ratio urinaire de Na⁺/furosémide a également été associée à une moins bonne évolution après un épisode d'ICA (sur risque d'insuffisance rénale aigüe (IRA), de mortalité, réhospitalisations pour IC et transplantation cardiaque pour les patients présentant un ratio faible, correspondant à une moins bonne efficacité thérapeutique).(89) Au final, ces mesures pourraient permettre d'identifier les patients à risque de développer une résistance au traitement diurétique ou ceux à risque de décongestion incomplète. Néanmoins, et malgré leur intérêt en termes d'évaluation fonctionnelle de la réponse au traitement déplétif, leur utilisation n'est pour le moment pas encore généralisée en pratique.(76)

1.5.4 Résistance aux diurétiques – principaux mécanismes physiopathologiques

Plusieurs mécanismes ont été impliqués dans l'absence de réponse adéquate au traitement par diurétiques de l'anse en IC (79), ces mécanismes étant liés aux spécificités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de ces molécules, au phénomène de tolérance

(«*braking phenomenon*»), mais également aux conséquences sur le néphron de la déplétion hydro sodée engendrée par l'utilisation chronique d'un traitement déplétif.(79) Ces mécanismes sont résumés dans la **Figure 7**. De façon importante, il est à noter que la plupart de ces mécanismes ont d'abord été identifiés dans des populations de patients hypertendus (donc en l'absence d'IC) (92), ou dans des populations de patients IC stables (93), chez lesquelles l'avidité rénale pour le sodium ainsi que les phénomènes d'activation neuro-hormonale sont très éloignés de ce qui est observé chez les patients IC décompensés.(52, 69) De plus, les effets différentiels du blocage chronique du SRAA restent à déterminer avec précision d'un patient à l'autre, et d'un phénotype d'IC à un autre.(94)

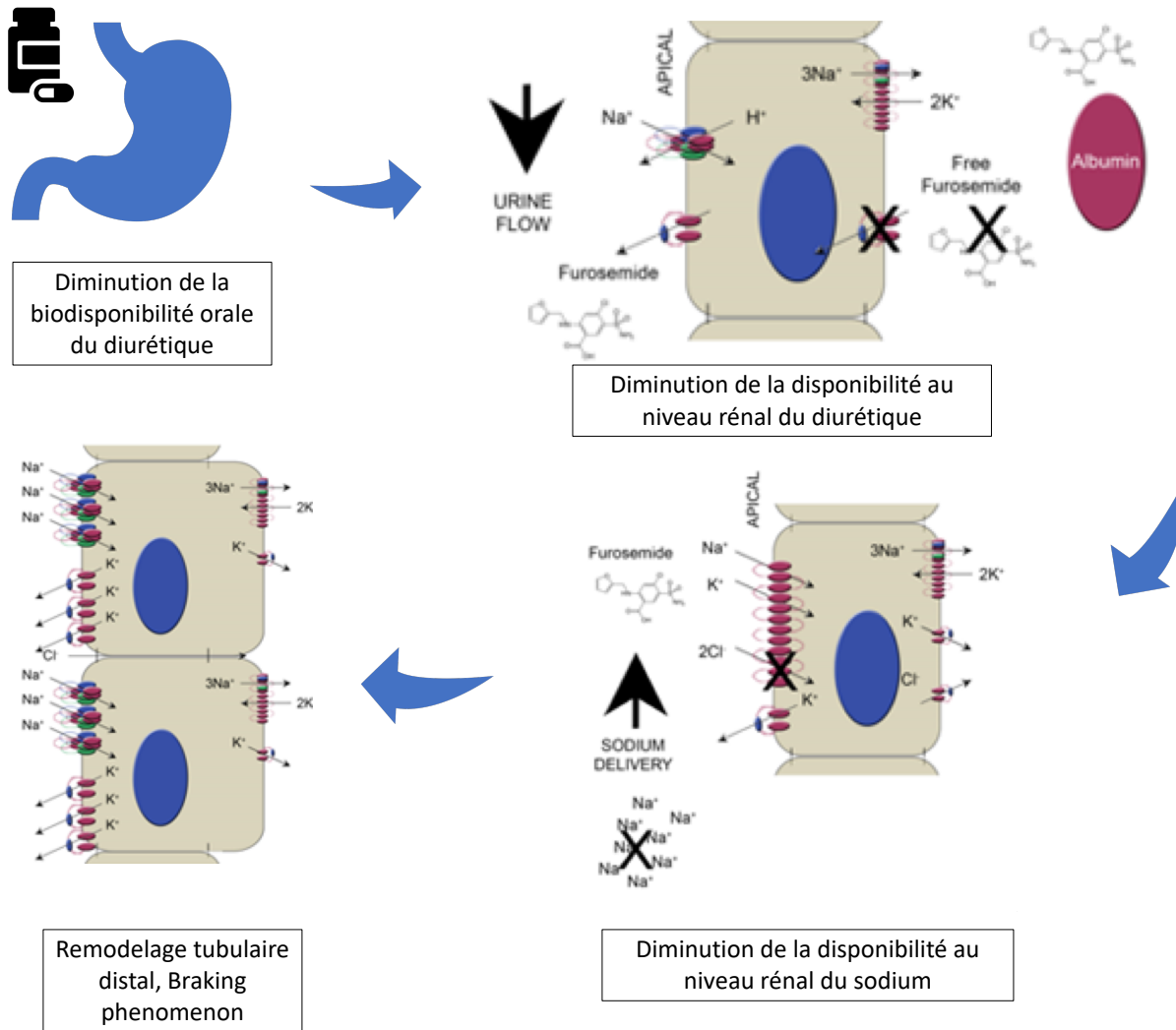


Figure 7 : Schématisation des déterminants rénaux et extra-rénaux impliqués dans le phénomène de résistance aux diurétiques. Adapté à partir de Rangaswami et al.(95)

1- Défaut d'absorption digestive : Comparés à des sujets sains, les patients défailants présentent une réduction importante du taux d'absorption digestive des diurétiques de l'anse administrés *per os*, retardant de fait le délai d'obtention de la dose seuil et altérant en conséquence la réponse thérapeutique.(93, 96, 97) L'œdème intestinal particulièrement décrit chez les patients ayant une élévation chronique de PVC et une dysfonction VD (3) a été associé à ce défaut d'absorption. En pratique quotidienne, les variations de biodisponibilité orale représentent donc la première ligne de résistance au traitement diurétique qu'il conviendra de corriger.

2- Défaut du transporteur plasmatique (hypoalbuminémie) : Des taux plasmatiques réduits en albumine contribuent à la réduction de la fraction active du médicament atteignant son site d'action. Aucune donnée solide n'existe quant à l'utilité d'une compensation systématique des hypoalbuminémies profondes dans le but d'améliorer la réponse aux diurétiques en IC, même si des données limitées rapportent un effet modeste et transitoire de la supplémentation albuminique en termes d'amélioration de la réponse thérapeutique aux diurétiques chez des patients défailants instables.(98)

3- Défaut d'excrétion tubulaire : Tel que décrit plus haut, le furosémide atteint sa cible (au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé) après avoir été excrété par un transporteur d'anions (co-transport Na^+-H^+) situé au niveau du tube contourné proximal.(99) En cas d'insuffisance rénale associée, les concentrations intra-tubulaires de diurétiques de l'anse sont réduites (jusqu'à 1/5 voire 1/10 en comparaison aux sujets sans insuffisance rénale) en raison de l'effet compétitif de l'accumulation d'anions endogènes,

expliquant le défaut d'excrétion du médicament et la réduction de son effet thérapeutique.(93)

4- *Tolérance et défaut de réponse au niveau du site d'action lié au remodelage néphronique* : Une utilisation prolongée de diurétiques de l'anse peut entraîner un phénomène de tolérance («*braking phenomenon*»), ainsi que des adaptations rénales intrinsèques qui vont se manifester par une hypertrophie-hyperplasie des cellules du tube contourné distal (TCD), diminuant de fait l'effet thérapeutique du médicament.(100) Il est à noter que ce phénomène s'accompagne d'une augmentation de l'expression du transporteur Na⁺-K⁺ au niveau de la partie distale du néphron, la surexpression de ce transporteur expliquant la bonne réponse aux stratégies de blocage néphronique multi-site dans ces cas précis.(101, 102)

5- *Activation réflexe du SRAA et hyperaldostéronisme secondaire* : Ces phénomènes liés à la déplétion volémique induite lors de l'amorce du traitement diurétique sont également deux mécanismes potentiellement impliqués dans la résistance aux diurétiques; en raison de l'altération de l'hémodynamique intra-rénale et du risque d'aggravation de la rétention hydro sodée.(78) Les bloqueurs du SRAA utilisés dans le traitement des patients défaillants limitent en grande partie ces phénomènes.(103)

6- *Les interactions médicamenteuses* : La co-administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est également décrite comme pouvant interférer avec l'action des diurétiques en réduisant la synthèse de prostaglandines et en altérant en conséquence la perfusion rénale.(97, 104) Enfin, l'effet des nouvelles lignes de traitements incluant les inhibiteurs de la néprilysine et les inhibiteurs du sodium/glucose co-transporteur 2

(SGLT2) sont en cours d'évaluation en ICA, et pourraient constituer une réponse de choix à la résistance aux diurétiques en ICA en raison de leurs sites d'action spécifiques (**Figure 8**).

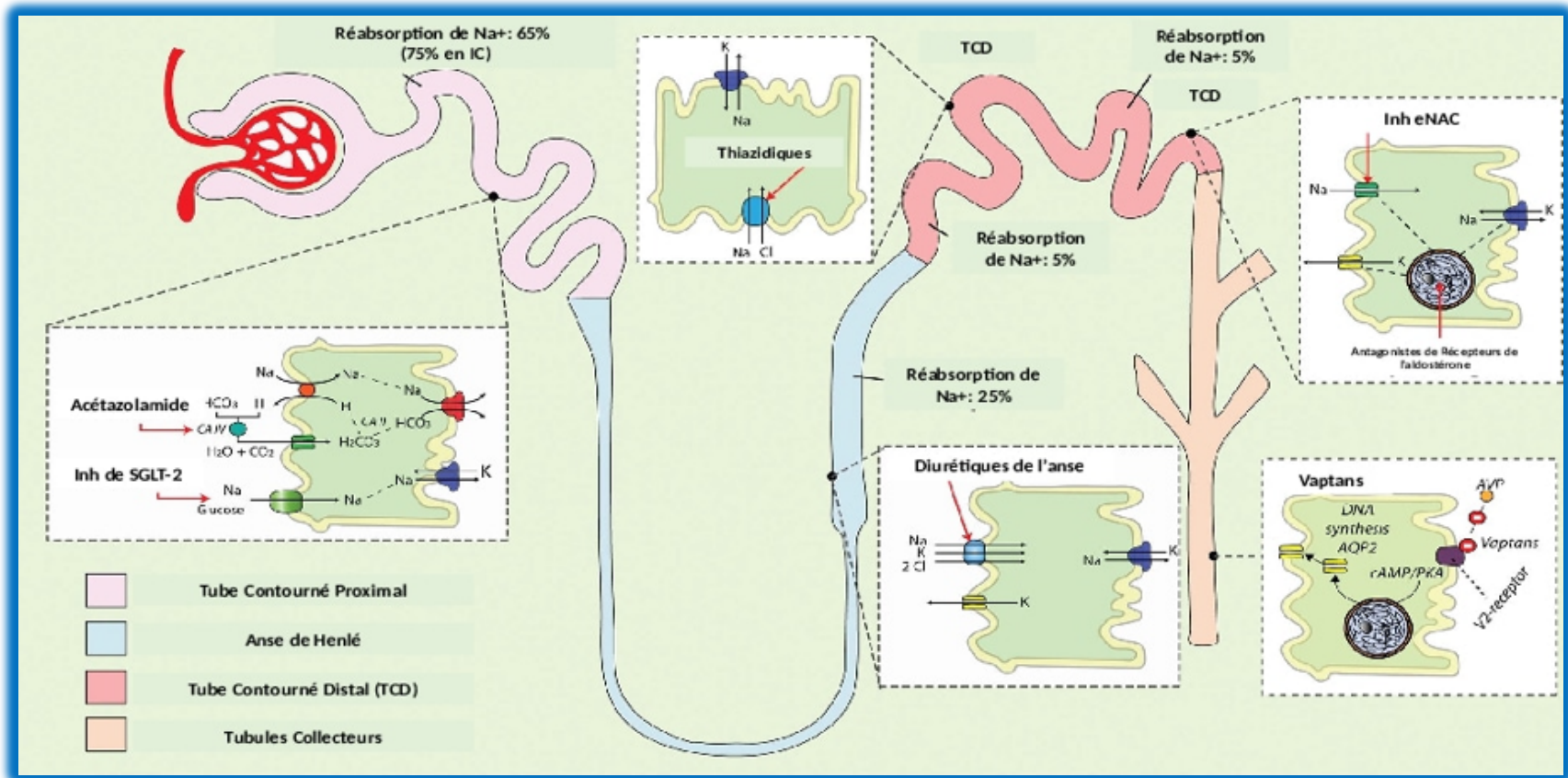


Figure 8 : Diurétiques - Sites et modes d'action. IC : insuffisance cardiaque, TCD : tube contourné distal. Adapté à partir de Mullens et al.(76)

1.5.5 Résistance aux diurétiques – options thérapeutiques

Lorsque les problématiques d'adhérence thérapeutique et au régime hydro sodé sont éliminées (105), différentes pistes peuvent être envisagées pour la prise en charge de la résistance aux diurétiques de l'anse chez le patient IC, chacune ayant pour but de contrecarrer un des mécanismes de résistance décrits plus haut.(79)

1- Optimisation des traitement per os : La première étape consiste à majorer les doses de diurétiques de l'anse jusqu'aux doses maximales journalières (400-600 mg pour le furosémide) (76), le furosémide en particulier pouvant être administré en plusieurs prises quotidiennes dans le but de lutter contre l'effet antidiurétique de fin de dose.(79, 81) Il est à noter que la biodisponibilité d'autres molécules comme le bumétanide ou le torsémide (biodisponibilité de 80-100% lorsqu'administrés par voie orale) étant meilleure que celle du furosémide, des remplacements de molécules peuvent être également envisagés sans qu'il existe à ce jour de données solides en faveur de cette stratégie.(106) Néanmoins, des données issues de registres Européens ont récemment mis en évidence l'absence de différence significative entre trois molécules (furosémide, bumétanide et torsémide) en termes de mortalité.(107) L'essai TRANSFORM-HF (ToRsemide compARisoN With furoSemide FORManagement of Heart Failure) testant l'efficacité du torsémide vs. furosémide est actuellement en cours et permettra de préciser les différences entre les différences molécules dans ce cadre.

2- Administration parentérale : Le passage à la forme intraveineuse constitue l'étape suivante, permettant par exemple de contourner des problèmes de congestion intestinale déjà évoqués.(3, 79, 81) Aucune différence en termes d'efficacité et de pronostic n'est démontrée en fonctions des modalités d'administration (bolus vs. perfusion continue).(82)

La voie sous-cutanée est également utilisable, même si son utilisation routinière est moins généralisée. À ce jour, l'administration sous-cutanée des diurétiques de l'anse n'a en effet pas d'indication formelle, et reste limitée aux prises en charge palliatives afin de favoriser le contrôle de la volémie chez des patients chez lesquels les autres formes d'administration sont considérées comme inadaptées. Néanmoins, de nouvelles formulations de furosémide (pH-neutre, administration continue) sont en cours d'évaluation actuellement (108), puisque ce mode d'administration offre la possibilité d'assurer une concentration constante de la molécule dans le sang, et d'éviter ici encore les effets rebonds liés à l'administration IV discontinuée.

3- Blocage séquentiel du néphron : En cas de réponse jugée insuffisante, le blocage séquentiel du néphron par des diurétiques de l'anse associés à une deuxième classe de diurétiques peut être envisagé.(46, 66, 73, 109) L'administration d'un diurétique thiazidique permet un effet synergique (en bloquant le transporteur Na⁺-K⁺ au niveau du néphron distal) (110), et a démontré son efficacité en termes de réponse thérapeutique, sans avoir démontré de bénéfice durable en termes de survie.(110) Des données rétrospectives publiées récemment démontrent même un sur-risque en termes de mortalité lié à l'association métolazone + furosémide vs. furosémide seul.(111) L'essai CLOROTIC (Safety and Efficacy of the Combination of Loop With Thiazide-type Diuretics in Patients With Decompensated Heart Failure) dont l'objectif est d'évaluer prospectivement l'intérêt de cette stratégie est actuellement en cours.(112) La stratégie d'une combinaison de diurétiques avait déjà été testée dans l'essai ATHENA-HF (Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined with Natriuresis Therapy in Heart Failure) qui n'a cependant

pas permis de démontrer qu'une dose élevée de spironolactone améliorerait la décongestion lorsqu'elle était administrée en association à un traitement standard, le critère de jugement utilisé dans cet essai était la réduction des valeurs de peptides natriurétiques à 96 heures.(113) L'effet natriurétique plus limité obtenu avec les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone pourrait en partie expliquer ces données.(114)

4- *Ultrafiltration (UF)*: L'utilisation des techniques d'épuration extra-rénale (EER) peut être envisagée lorsque la réponse diurétique est toujours jugée inadéquate malgré une escalade thérapeutique correctement menée.(76) Néanmoins, et en dehors des indications claires d'épuration extra-rénale (en particulier oligurie/anurie, hyperkaliémie sévère (>6.5mmol/L) et/ou symptomatique, hyperurémie sévère symptomatique, acidose sévère (pH<7.2) (115)), le déclencheur pour poser une indication d'ultrafiltration (UF) reste très subjectif chez le patient IC congestif, et étroitement lié à l'expérience du clinicien et à l'infrastructure accessible. De fait, aucune donnée actuelle ne justifie l'utilisation de l'UF comme traitement décongestif de première ligne.(115, 116)

5- *Dialyse péritonéale* : Le rôle de la dialyse péritonéale est limité dans le cadre de la prise en charge de la résistance aux diurétiques. Les données sont éparses et l'application clinique concerne des situations spécifiques incluant les prises en charges palliatives dont l'objectif premier est d'autoriser un retour à domicile.(117)

6- *Autres types d'approches – les échecs* : D'autres approches thérapeutiques ont été envisagées, mais les résultats mitigés qui y sont associés en limitent la généralisation à l'heure actuelle. Les bloqueurs des récepteurs V2 de la vasopressine n'ont démontré aucun effet bénéfique dans les situations associant surcharge volémique et hyponatrémie.(118-

121) D'autres stratégies privilégiant l'approche vasodilatatrice (serelaxin entres autres) ont également été testées, les résultats sont également négatifs.(122, 123) L'utilisation de peptides natriurétiques recombinants n'a pas permis d'améliorer le pronostic post-hospitalisation, et ce malgré un impact hémodynamique favorable durant l'épisode aigu.(124-126) Enfin, les thérapeutiques ayant eu pour but d'améliorer la fonction rénale et qui ont donc ciblé la dysfonction des organes cible en ICA ont toutes été un échec, particulièrement l'utilisation de milrinone ou de dopamine (ROSE-AHF, Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure and Reliable Evaluation of Dyspnea in the Heart Failure Network Study).(127-130)

7- Autres types d'approches – les espoirs : La classe des inhibiteurs du SGLT-2 est en cours d'être testée dans cette indication.(131) Ces molécules pourraient constituer un apport important en terme de gestion du statut volémique chez le patient défaillant.(132) Les données issues des essais DAPA-HF (Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction)(133) et EMPEROR-Reduced (EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction)(134) offrent en effet de nouvelles perspectives en termes de contrôle de la surcharge de volume en IC grâce à cette nouvelle classe médicamenteuse dont le site d'action spécifique (tube contourné proximal) permet de cibler le site de réabsorption préférentiel en sodium chez le patient défaillant.

1.6 Devenir après un épisode de décompensation cardiaque

Les registres précédemment cités tels que ADHERE (5), OPTIMIZE-HF (43) et ALARM-HF (44) rapportent une mortalité intra-hospitalière variant de 4-7% chez les

patients admis pour ICA durant une période d'hospitalisation moyenne allant de 4-11 jours, toutes présentations cliniques confondues. Ainsi, la mortalité intra-hospitalière dans ALARM-HF est de 11%, le taux de patients en choc cardiogénique admis dans ce registre étant proportionnellement supérieur à celui observé dans les autres registres.(44)

Le taux d'évènements post-hospitalisation pour ICA ne semble cependant pas démontrer de variation significative durant la dernière décennie.(40) La mortalité et/ou les réadmission pour aggravation d'IC dans les 30 jours qui suivent un épisode de décompensation (10-30% selon les population étudiées) constituent encore à ce jour une problématique majeure (135, 136), générant des coûts exorbitants que doivent absorber les systèmes de santé.(42) De façon générale, il est admis que la mortalité dans l'année qui suit une hospitalisation pour ICA est de l'ordre de 20% (137), ce taux allant jusqu'à 36% dans le registre ADHERE, principalement en raison du profil spécifique des patients inclus (choc cardiogénique, bas débit).(5) Sur la base de données provenant de plus de 100,000 hospitalisations incluses dans le registre ADHERE, l'âge, l'existence d'une insuffisance rénale, une pression artérielle basse à l'admission, une hyponatrémie à l'admission, une classe fonctionnelle NYHA IV/IV à l'admission, et l'absence de traitement anti-défaillance au long terme (en particulier absence de traitement par bêtabloquant en cas de fonction systolique VG basse) ont été identifiés comme les facteurs prédicteurs les plus puissamment associés à la mortalité.(37, 138, 139) De plus, il est maintenant bien démontré que l'absence de retour à l'euvolémie après un épisode d'ICA est un facteur de risque majeur de réhospitalisation pour aggravation d'IC.(140)

Chapitre 2 : Les interactions cardio-rénales

2.1 Introduction

Les interactions entre cœur et rein sont décrites de longue date (141), une fonction rénale normale jouant un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie cardiovasculaire.(142) Il est maintenant bien démontré que la concomitance d'une atteinte rénale et d'une atteinte cardiaque, connue sous la dénomination de SCR, altère le pronostic des patients défaillants, et constitue un facteur de risque majeur de décongestion incomplète et de résistance au traitement diurétique.(99) Néanmoins, les mécanismes physiopathologiques sous-tendant le développement d'un SCR restent à ce jour incomplètement élucidés (79), et sa prise en charge peu standardisée.(79) Dans cet exposé, nous rappelons brièvement les déterminants du SCR et les grands principes de sa prise en charge. Nous discutons également de l'importance des variations intra-hospitalières des chiffres de créatinine chez un patient bénéficiant d'un traitement déplétif dans le cadre d'une ICA, ainsi que l'association potentielle de ces variations avec le pronostic.

2.2 Définition(s)

Le cœur et le rein sont soumis aux mêmes facteurs hémodynamiques, physiopathologiques et thérapeutiques expliquant leur étroite interdépendance.(142) Les interactions cardio-rénales sont classiquement regroupées sous la terminologie de SCR.(56) La rapidité d'installation de la défaillance initiale (aigue ou chronique) ainsi que l'identification de l'organe primairement atteint (cœur ou rein) sont deux paramètres permettant d'en définir 5 sous-types (**Figure 9**).(56) Le SCR de type 1 (ou SCR aigu) correspond à la survenue d'une IRA dans le contexte d'une ICA (95), et sera le seul sous-

type abordé dans le présent travail. Il convient cependant de noter la fréquente intrication entre certains sous-types de SCR, ceci étant lié au potentiel d'aggravation aiguë de conditions chroniques, ainsi qu'à l'importante prévalence de l'atteinte rénale en IC chronique.(143) La physiopathologie du SCR de type 1 est complexe, et différents facteurs ont été impliqués dans sa pathogénèse chez les patients en décompensation cardiaque.(95) L'importante prévalence de cette condition ainsi que son retentissement sur la prise en charge du patient défaillant impliquent une meilleure connaissance des facteurs facilitant son développement. Néanmoins, il existe d'importantes lacunes dans ce cadre, entres autres en raison de l'absence de définition consensuelle.

SCR de type 1	<ul style="list-style-type: none"> • SCR aigu • Choc cardiogénique ou ICA associé à une IRA
SCR de type 2	<ul style="list-style-type: none"> • SCR chronique • IC chronique associée à une IRC
SCR de type 3	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome Reno Cardiaque aigu • IC dans le cadre d'une IRA (surcharge, inflammation, urémie)
SCR de type 4	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome Reno Cardiaque chronique • Cardiomyopathie associée à une IRC (HVG, IC)
SCR de type 5	<ul style="list-style-type: none"> • SCR secondaire • Processus systémique à l'origine d'une atteinte cardiaque et rénale (sepsis, amyloïdose)

Figure 9 : Les différents sous-types de syndrome cardio-rénal tels que définis par la conférence de consensus de l'Acute Dialysis Quality Initiative. HVG : hypertrophie ventriculaire gauche, IC : insuffisance cardiaque, ICA : insuffisance cardiaque aiguë, IRA : insuffisance rénale aiguë, IRC : insuffisance rénale chronique, SCR : syndrome cardio-rénal. Adapté de Rangaswami et al.(95)

Il existe une grande hétérogénéité lorsqu'il s'agit de définir la défaillance rénale aiguë dans le cadre d'une ICA. Il est par exemple important de noter que les définitions diffèrent entre les données de la littérature néphrologique et cardiologique.(144) De plus, au sein de la seule communauté cardiologique, les définitions retenues ont longtemps différé d'une équipe à une autre; rendant la généralisation des conclusions difficile.(95) Ainsi, les degrés de variation du taux de créatinine ainsi que la fourchette de temps dans laquelle ces variations devaient survenir pour poser un diagnostic positif sont encore mal définis. Dans ce contexte, une tentative d'homogénéisation récente de la définition du SCR de type 1 a été proposée (**Figure 10**).(144) L'aggravation de la fonction rénale chez le patient défaillant décompensé («*worsening of renal function, WRF*»), qui peut être rapprochée du SCR de type 1, a donc été définie comme une majoration de créatinine sérique > 0.3 mg/dl ou > 26.5 $\mu\text{mol/l}$ durant l'hospitalisation pour ICA.(142, 144) Il est important de constater qu'à la différence de la littérature néphrologique, la notion d'oligurie est difficilement applicable au patient traité par diurétiques IV.(144) De plus, et à la différence des définitions classiques, l'évaluation du statut clinique lorsque le patient est soumis à un traitement déplétif fait également partie intégrante de la définition.(144)

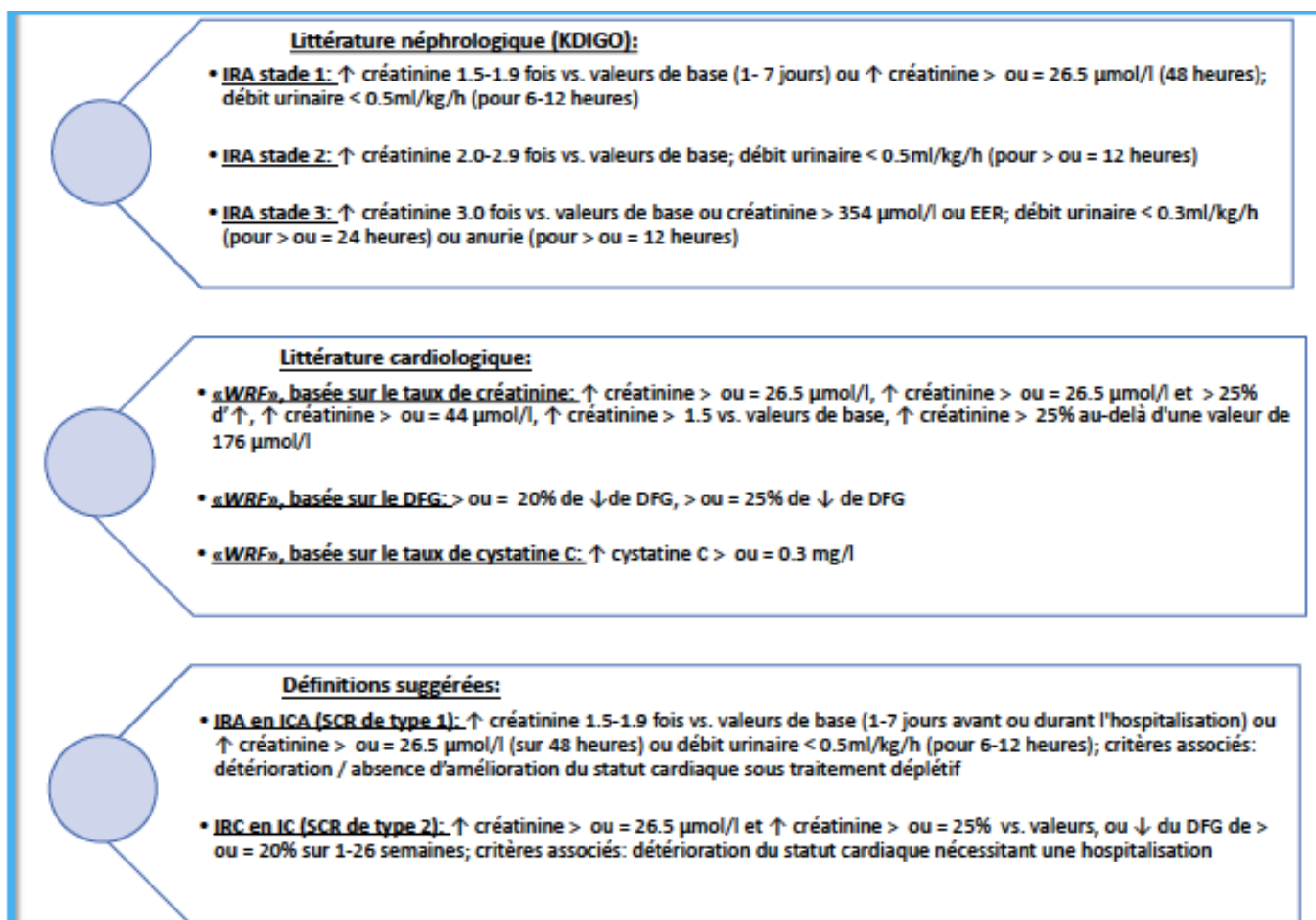


Figure 10 : Variabilité des définitions de la défaillance rénale en insuffisance cardiaque aigue. DFG : débit de filtration glomérulaire EER : épuration extra-rénale, IRA : insuffisance rénale aigue, KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes, SCR : syndrome cardio-rénal, «WRF»: «worsening renal function». Adapté de Damman et al. (144)

2.3 Bases physiopathologiques

2.3.1 Généralités

Damman et al. sont à l'origine de la plus grande méta-analyse publiée à ce jour, prenant en compte plus d'un million de patients IC chez lesquels l'association de la défaillance rénale avec le pronostic a été étudiée.(14) Dans cette méta-analyse, jusqu'à 30% des patients pris en charge pour un tableau d'ICA présentent une altération de leur fonction rénale, cette association les exposant à un risque de 1.5 à 2 fois plus élevé de mortalité de toute cause.(14)

Cela dit, la physiopathologie du SCR de type 1 est complexe, et différents facteurs ont été impliqués dans sa pathogénèse.(95) Nous proposons une revue brève des facteurs physiopathologiques hémodynamiques et non hémodynamiques impliqués dans l'installation d'une IRA chez le patient en ICA. Les contributions abdominales au SCR seront détaillées dans une section spécifique (Section 3.5).

2.3.2 Déterminants hémodynamiques

Baisse du débit de perfusion rénal : L'altération du débit cardiaque (avec ou sans augmentation de la PVC) aboutit à une réduction du débit sanguin rénal et en conséquence à une réduction du DFG. Cette réduction de la perfusion rénale est à l'origine d'une activation neuro hormonale (SRAA et sympathique), et d'une augmentation de sécrétion de rénine, entraînant *in fine* une vasoconstriction de l'artériole glomérulaire afférente (et dans une moindre mesure de l'efférente), aggravant les effets sur la perfusion rénale. Les

bloqueurs du SRAA et l'existence d'une hypotension systémique aggravent ces effets, rendant inefficace les possibilités d'adaptation liées à l'autorégulation rénale.(95)

Augmentation de la pression veineuse centrale : L'élévation de la PVC est considérée comme un des facteurs déterminants les plus puissamment associés avec le SCR de type 1, ceci étant basé sur des données observationnelles chez l'homme (6, 8, 52), et sur certaines données expérimentales chez l'animal.(145) Ainsi, des données issues de l'essai ESCAPE mettent en évidence une corrélation linéaire entre PVC et fonction rénale dans une population de patients pris en charge pour ICA, aucune corrélation n'étant retrouvée avec le débit cardiaque dans cette population.(6) La physiopathologie est complexe, et semble à la fois faire intervenir une augmentation locale de la pression intra-parenchymateuse dans la capsule de Bowman, mais également l'activation neuro hormonale qui accompagne le tableau d'IC, et enfin l'augmentation intra-parenchymateuse d'angiotensine II, l'ensemble conduisant à une réduction du débit de filtration glomérulaire (**Figure 11**).(145-147) L'importance de l'augmentation de la PVC comme mécanisme hémodynamique dans ce cadre s'explique également en partie par la plus grande fréquence du profile « chaud, mouillé » (wet and warm) tel que décrit par Nohria-Stevenson.(138, 148)

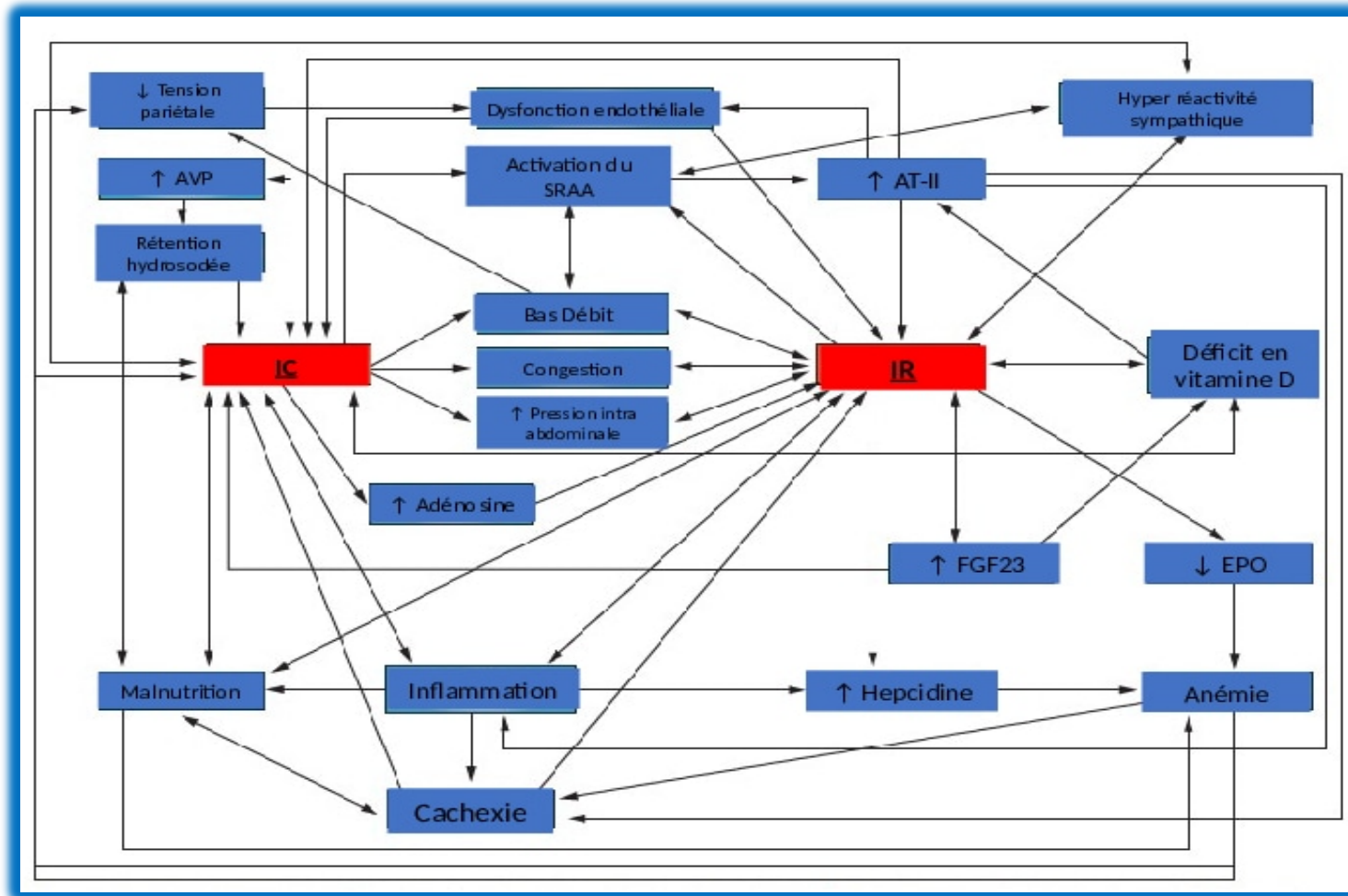


Figure 11 : Mécanismes physiopathologiques sous-tendant le syndrome cardio-rénal. AT-II : angiotensine II, AVP : arginine vasopressine, EPO : érythropoïétine, FGF23 : fibroblast growth factor 23, IC: insuffisance cardiaque, IR : insuffisance rénale, SRAA: système rénine angiotensine aldosterone. Adapté de Hatamizadeh et al. (149)

Rôle de l'hormone antidiurétique (ADH) : Dans le SCR de type 1, comme dans toutes les situations cliniques provoquant l'élévation des hormones dites de stress, on assiste paradoxalement à une stimulation importante de l'ADH, résultant d'une part en une augmentation des résistances vasculaires périphériques et, d'autre part, en une rétention excessive d'eau libre, conduisant à l'aggravation de la surcharge volémique et à l'hyponatrémie.

Augmentation de la pression intra-abdominale : l'augmentation de la pression intra-abdominale dans le cadre de l'IC aigüe est un contributeur important de la survenue d'insuffisance rénale, en raison soit d'une compression directe dans le cadre d'un syndrome du compartiment abdominal, soit d'une hypo perfusion rénale.(150)

Congestion splanchnique : les anomalies de régulation de la capacitance du système vasculaire splanchnique participent également au développement du SCR. Les contributions abdominales au SCR sont détaillées dans le chapitre 3.

2.3.3 Déterminants non hémodynamiques

Ces mécanismes sont en particulier l'activation du système nerveux sympathique et du SRAA, l'inflammation systémique et les anomalies de production de monoxyde d'azote («nitric oxide», NO) et de «reactive oxygen species» (ROS).(151) Récemment, l'hypothèse immunologique a été suggérée pour expliquer le développement du SCR. Des données récentes suggèrent en effet un rôle potentiel des phagocytes (cellules dendritiques) dans la régulation du volume intravasculaire, régulation médiée par la sécrétion de facteurs de croissance, ces cellules permettant, à l'état physiologique, de jouer un rôle de régulation de la pré- et de la post-charge. La dysfonction de ces cellules dendritiques ayant été

impliquée dans l'initiation de la surcharge hydro sodée, menant à une décompensation.(152, 153)

Enfin, des facteurs aggravants exogènes peuvent également être impliqués dans la physiopathologie du SCR de type 1 comme l'administration de produits de contraste dans le cadre d'un bilan diagnostique et thérapeutique, la circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque, l'utilisation de doses majeures (parfois excessives) de diurétiques ou encore d'autres traitements néphrotoxiques tels que les AINS.

2.4 Spécificités de la régulation de la perfusion rénale

La perfusion rénale dépend d'un phénomène homéostatique unique appelé autorégulation.(22) Ce mécanisme, également présent au niveau des circulations cérébrale et coronaire, permet d'assurer aux organes un débit de perfusion constant pour une large gamme de pressions de perfusion, les protégeant des baisses (hypotensions) ou des hausses (hypertensions) sévères de la pression artérielle moyenne (PAM). Au-delà des seuils de pression de perfusion (allant de 50 à 150 mm Hg), le débit de perfusion redevient directement et linéairement corrélé aux variations de la PAM.(154, 155) Sur le plan physiopathologique, l'autorégulation est un processus multifactoriel impliquant différents mécanismes, le plus important étant le réflexe myogénique.(155) Ce réflexe prend place au niveau des artères de moyen calibre à destinée viscérale, et permet d'ajuster le calibre vasculaire en réponse aux variations de pression artérielle.(155) L'âge, le diabète, l'HTA et l'IC sont des facteurs qui vont potentiellement altérer les phénomènes d'autorégulation à la fois au niveau rénal mais également cérébral et coronaire, en intervenant directement sur l'efficacité réflexe myogénique.(155) Les thérapies anti défaillance, et particulièrement

les diurétiques et les bloqueurs du SRAA ont également le potentiel de modifier les spécificités de la perfusion rénale, en partie en interférant avec les spécificités d'autorégulation rénale (**Figure 12**).

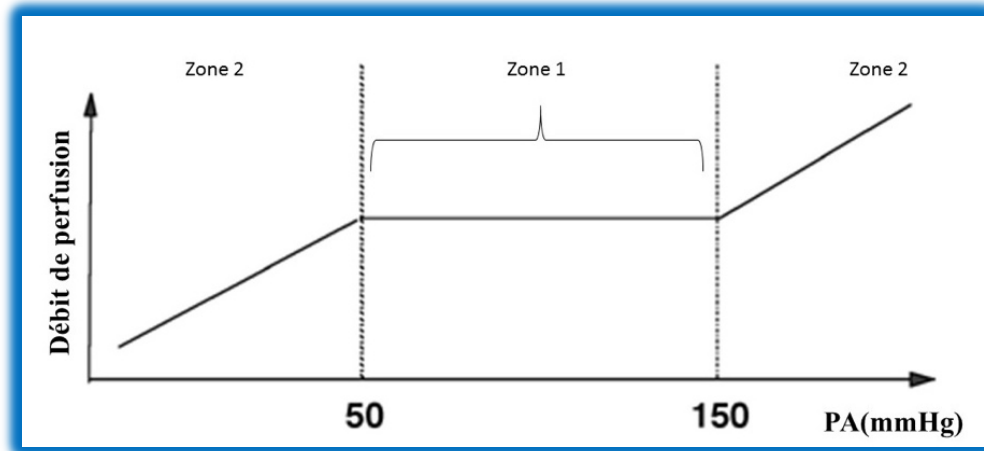


Figure 12 : Autorégulation. Zone 1 : l'autorégulation permet d'assurer un débit de perfusion constant malgré la variation des chiffres de pression artérielle. Dans cette zone, le débit de perfusion ne dépend pas des variations de la pression artérielle. Zone 2 : Le débit de perfusion est linéairement dépendant des variations de la pression artérielle. Le phénomène d'autorégulation n'est plus en jeu. PA : pression artérielle.

2.5 Facteurs prédictifs des variations de la créatinine sérique chez le patient insuffisant cardiaque décompensé

Les variations intra-hospitalières de créatinine sont un élément majeur de la surveillance du patient défaillant soumis à un traitement déplétif, le sens de ces variations étant à l'origine de la plupart des ajustements thérapeutiques réalisés en pratique courante. Tel que développé plus haut, l'augmentation de la PVC a été identifiée parmi les déterminants les plus importants impliqués dans l'installation d'une insuffisance rénale chez le patient défaillant.(8) De fait, il est logique d'imaginer que le traitement déplétif, en réduisant la congestion veineuse systémique et donc rénale, devrait permettre d'améliorer

la filtration glomérulaire et donc de faire baisser les chiffres de créatinine sérique chez les patients défaillants traités par diurétiques. Néanmoins, les facteurs prédictifs de la réponse au traitement déplétif (en termes de diurèse déclenchée et de rapidité d'amélioration des symptômes), ainsi que l'évolution du taux de créatinine sérique après la mise en place du traitement déplétif (amélioration vs. aggravation de la fonction rénale) restent à ce jour incertains.(82, 156) Si l'âge, l'existence d'une insuffisance rénale chronique sous-jacente, d'un diabète ou d'une HTA et les doses de diurétiques utilisées sont communément associés au risque de développer un SCR de type 1 (14), il n'existe à ce jour aucun élément clinique ou paraclinique permettant de prédire avec certitude le sens des variations de la fonction rénale en cas d'ICA, et en particulier lorsque se développe un SCR de type 1. Des données nouvelles suggèrent l'intérêt potentiel de certains marqueurs échographiques accessibles au chevet du patient. La description princeps provient de Iida et al. (157) qui rapportent l'existence de variations du flux Doppler veineux intra-rénal dans une population de patients défaillants.(157) Dans ce travail, si les anomalies de flux Doppler veineux intra-rénal étaient associées à une élévation de la PVC et à un moins bon pronostic à long terme, l'association avec le risque d'insuffisance rénale n'était pas étudiée.(157) Le caractère dynamique de ces marqueurs échographiques a été suggéré dans un autre travail. Sur une série de patients défaillants soumis à un remplissage vasculaire, le passage d'un flux normal à un flux anormal était concomitant d'une augmentation de la PVC post-remplissage.(158) Ce travail de Nijst et al. ouvre la voie à l'utilisation des paramètres d'évaluation de l'hémodynamique intra-rénale pour le suivi de l'efficacité du traitement déplétif.

2.6 Syndrome cardio-rénal - outils diagnostiques

En plus des modalités diagnostiques généralement applicables à l'IC, et dont le but est de mettre en évidence des anomalies de structure et de fonction myocardique (46), le SCR de type 1 peut être abordé via des outils paracliniques variables incluant biomarqueurs, imagerie, ou monitoring invasif tel que détaillés ici.

2.6.1 Biomarqueurs

Divers biomarqueurs cardiaques et rénaux ont prouvé leur efficacité en termes d'identification précoce d'une atteinte cardiaque et/ou rénale.(159) Les biomarqueurs de souffrance myocardique (troponine) et de stretch ventriculaire (peptides natriurétiques, Brain natriuretic peptide, BNP et N-terminal pro Brain natriuretic peptide, NT-proBNP), bien que largement utilisés en pratique clinique manquent de spécificité pour le diagnostic d'une atteinte rénale. Certains nouveaux biomarqueurs d'IRA apparaissent quant à eux comme extrêmement prometteurs, permettant potentiellement d'amener une dimension supplémentaire à l'approche diagnostique du SCR. Aucun de ces marqueurs n'a à ce jour démontré d'intérêt en routine. De fait, le dosage de la créatinine sérique est à ce jour la principale mesure utilisée en pratique pour l'évaluation de la fonction glomérulaire, et les variations du taux sérique de créatinine sont utilisées pour la définition de l'IRA.(144)

Marqueurs de filtration glomérulaire : Les variations sériques de créatinine, bien que largement utilisées en pratique comme le reflet de la fonction de filtration glomérulaire, ne représentent qu'un marqueur tardif de l'IRA, et sont dépendantes de facteurs tels que l'âge, le sexe et l'état nutritionnel du patient. Il est important de noter que les changements dans

le taux de créatinine ne surviennent que 24-48h après l'installation de l'atteinte rénale, retardant de fait le diagnostic, et délayant la prise en charge.

De nouveaux biomarqueurs plus spécifiques et permettant un diagnostic plus précoce ont été identifiés. La cystatine C (CysC) constitue un marqueur intéressant de la filtration et de l'intégrité glomérulaires, ayant un intérêt potentiel dans le cadre du SCR.(160) Il s'agit d'une protéase ubiquitaire de 13 kDa sécrétée à un taux constant par l'ensemble des cellules nucléées de l'organisme, et librement filtrée puis complètement réabsorbée, sans sécrétion tubulaire.(160) Il a été démontré que parmi les patients défailants inclus dans la Cardiovascular Health Study, ceux ayant des taux élevés de CysC (plus haut percentile, > 1.55mg/L) étaient à plus haut risque de mortalité cardiovasculaire.(160) Le rôle pronostique de la CysS est également démontré en ICA en termes de prédiction du risque de réhospitalisations et de mortalité (161, 162), la CysC démontrant en plus un rôle pronostique additif lorsqu'associée à d'autres biomarqueurs d'intérêt en IC comme le NT-proBNP ou la troponine.(163) Comme pour la créatinine, il est important de noter qu'il existe d'importantes sources d'erreur lorsque le débit de filtration glomérulaire est estimé à partir des taux circulants de CysS, particulièrement en cas d'insuffisance rénale sévère.(164)

Marqueurs d'atteinte tubulaire : L'analyse du sédiment urinaire permet la caractérisation du nombre de cellules épithéliales tubulaires ainsi que celui des cylindres granuleux, et ainsi de distinguer les variations de créatinine liées en partie à une cause rénale intrinsèque en comparaison aux variations dites fonctionnelles, liées aux modifications des conditions hémodynamiques par exemple.(165) De façon importante,

l'analyse du sédiment urinaire a démontré un intérêt en termes de prédiction du risque d'aggravation de la fonction rénale chez les patients en ICA.(166) D'autres biomarqueurs urinaires ont également été décrits dans le cadre de l'analyse de la fonction tubulaire en IRA. Parmi ces biomarqueurs, la protéine NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) est une protéine de 25-kDa sécrétée à partir des granules des neutrophiles, des cellules épithéliales du tubule rénal et des myocytes. NGAL a été étudiée dans le cadre du SCR, et a démontré dans ce cadre un intérêt à la fois diagnostique et pronostique. Les données provenant d'une méta-analyse ayant regroupé près de 2000 patients présentant un SCR ont permis d'identifier la protéine NGAL urinaire et sérique (taux sérique à l'admission ainsi que variations intra-hospitalières) comme un prédicteur précoce de recours à l'EER et de mortalité dans cette population.(167, 168) De façon importante, la cinétique de la protéine NGAL en cas de SCR précède habituellement de 48-72 heures celle de la créatinine sérique.(169) L'intérêt des biomarqueurs d'atteinte tubulaire dans la distinction entre fluctuations fonctionnelles de la créatinine a également été avancé.(142, 144) Néanmoins, ce postulat ne semble à ce jour pas confirmé par les analyses *post hoc* issues de l'essai ROSE-AHF dans lesquelles les marqueurs d'atteinte tubulaire testés (NGAL, N-acetyl- β -d-glucosaminidase (NAG), et molécule kidney injury 1 (KIM-1)) n'étaient pas associés à l'altération de la fonction rénale chez des patients ICA (débit de filtration moyen de 44 ml/min/1.73m²) soumis à une diurèse agressive.(170) De plus, l'augmentation du taux de ces marqueurs était paradoxalement associée à un meilleur pronostic et une amélioration de la survie (pour chaque augmentation de 10%, hazard ratio ajusté = 0.80 (95% intervalle de confiance 0.69-0.91, p=0.001).(170) Cette dissociation entre les marqueurs d'atteinte tubulaire et les marqueurs de filtration glomérulaire en ICA

est également décrite dans d'autres populations.(171) Les analyses *post hoc* issues de l'essai CARRESS-HF (Cardio-renal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure) confirment également l'association entre marqueurs d'atteinte tubulaire (NAG, NGAL et KIM-1) et un bon pronostic dans une population de patients ICA présentant un SCR de type 1 et soumis à une déplétion agressive.(172)

En résumé, l'utilisation de ces biomarqueurs pourrait permettre d'aider au diagnostic de SCR de type 1, ceci pouvant radicalement modifier les pratiques en termes de gestion du traitement déplétif mais également en termes d'identification de la transition du SCR aigu au SCR chronique chez le patient défaillant.(142) Néanmoins, les premières données issues des grands essais décrites ici militent pour plus de résultats probants avant d'étendre l'utilisation en pratique. De plus, il est à noter que les techniques de dosage de la protéine NGAL ne sont pas toujours disponibles en pratique courante, ce qui en limite l'accès et l'utilisation en routine.

2.6.2 Imagerie rénale

Les techniques d'imagerie non invasive jouent un rôle important dans l'évaluation des déterminants hémodynamiques du SCR de type 1, et particulièrement en ce qui concerne l'évaluation de la congestion veineuse systémique et des altérations du débit cardiaque.(173) L'utilité de l'échographie cardiaque et extracardiaque pour l'évaluation du statut volémique est détaillée dans le chapitre 5 de cette thèse.

Les techniques d'imagerie rénale ont récemment démontré un intérêt certain chez le patient IC, et semblent progressivement sortir du champ limité de l'imagerie diagnostique pour s'étendre au champ de l'utilisation clinique au chevet du patient.(29, 157) L'étude du

flux veineux rénal semble constituer dans ce cadre un outil prometteur pour l'évaluation de la congestion veineuse rénale. En effet, Iida et al. ont systématiquement recueilli le flux veineux intra-rénal sur une population de 217 patients IC (dont 40% avaient une FEVG conservée).(157) L'existence d'un flux veineux anormal (discontinu, 47% de la cohorte), et non l'index de perfusion rénal ou l'index de résistance rénal, était fortement corrélée dans cette étude avec une augmentation des pressions mesurées dans l'oreillette droite (POD), et avec la survie (un flux discontinu étant corrélé à un sur-risque de mortalité dans cette population).(157) Les patients ayant un flux veineux rénal normal (continu) avaient tous une POD normale ($< 10\text{mmHg}$, mesurée par monitoring invasif ou estimée en échographie), et démontraient tous un meilleur pronostic (survie $> 95\%$ à 1 an, en comparaison à une survie $< 40\%$ à 1 an pour ceux démontrant un flux rénal discontinu).(157) De façon notable, l'association entre fonction rénale et flux veineux rénal n'a pas été rapportée dans cette étude.(157)

Le caractère dynamique des variations du flux veineux rénal a été démontré récemment dans une population hétérogène de patients défailants (FEVG normale et altérée) en comparaison à un groupe témoin.(158) Dans ce travail, l'expansion volémique était à l'origine d'une altération de l'aspect échographique du flux veineux rénal avant même qu'une augmentation de la PVC ne soit objectivée, les altérations échographiques étant associées à une moins bonne réponse au traitement déplétif.(158)

D'autres données concernant des populations plus limitées retrouvent des résultats similaires, et il apparaît que la perte de continuité du flux veineux rénal au Doppler est constamment associée à un moins bon pronostic chez le patient défailant.(174) Au-delà de

son rôle potentiel dans le SCR, les altérations du flux veineux intra-rénal ont également démontré leur intérêt comme déterminants de la survenue d'IRA post-opératoire sur une cohorte assez hétérogène de 145 patients ayant subi une procédure chirurgicale sous circulation extracorporelle.(29)

Malgré l'intérêt potentiel indéniable de cette technique, certaines limitations sont à discuter. En effet, l'association du caractère pulsatile du flux veineux rénal avec l'élévation de la PVC est pour le moment une donnée associative, et il existe par exemple des situations physiologiques dans lesquelles un flux veineux rénal discontinu n'est pas pathologique, comme en cas de grossesse.(175) Le caractère dynamique des changements de flux intra-rénal après retour à l'euvolémie reste également à valider, même si ceci a été évoqué sur le travail précédemment cité, effectué par Nijst et al. sur une série de patients défaillants soumis à un remplissage vasculaire.(158) Enfin, ces mesures n'ont pour le moment pas encore été validées à large échelle, ou dans des populations spécifiques comme en cas de néphropathie sous-jacente ou de fibrillation atriale par exemple.

Enfin, l'échographie rénale permet également d'identifier des arguments en faveur de la chronicité de la pathologie rénale sous-jacente. En effet, la taille des reins, leur échogénicité, l'épaisseur corticale ou la dédifférenciation cortico-médullaire sont des éléments permettant de distinguer l'existence d'une pathologie parenchymateuse rénale propre dont le potentiel évolutif différera de celui qui existe potentiellement dans le cadre du SCR de type 1.(176)

2.6.3 Recueil du flux veineux rénal au chevet

La technique de mesure consiste à échantillonner au niveau des vaisseaux inter lobaires en regard des régions cortico-médullaires, idéalement en fin d'expiration, en décubitus dorsal ou en léger décubitus latéral.(157) L'échantillonnage concerne généralement les deux zones polaires et la partie médiane de chacun des deux reins. Iida et al. ont identifié trois profils différents sur leur travail initial, ainsi du plus faible risque (de mortalité et de réadmissions de toutes causes) au plus haut risque sont décrits les aspects suivants : continu (normal, POD moyennes 5.4 +/- 2.5 mm Hg), discontinu biphasique (retour à la ligne de 0, POD moyennes 9.5 +/- 3.5 mm Hg, hazard ratio, HR ajusté = 6.85 (95% intervalle de confiance 2.82–16.6, p<0.00) et discontinu monophasique (persistance d'un flux uniquement diastolique, POD moyennes 14.9 +/- 4.3 mm Hg, hazard ratio ajusté = 17.8 (95% intervalle de confiance 7.62–41.9, p<0.001. **Figure 13**)(157). Néanmoins, cette stricte répartition en trois profils distincts ne semble pas aussi évidente en pratique courante que ce qui a été rapporté par Iida et al. sur des données plus récentes.(174)

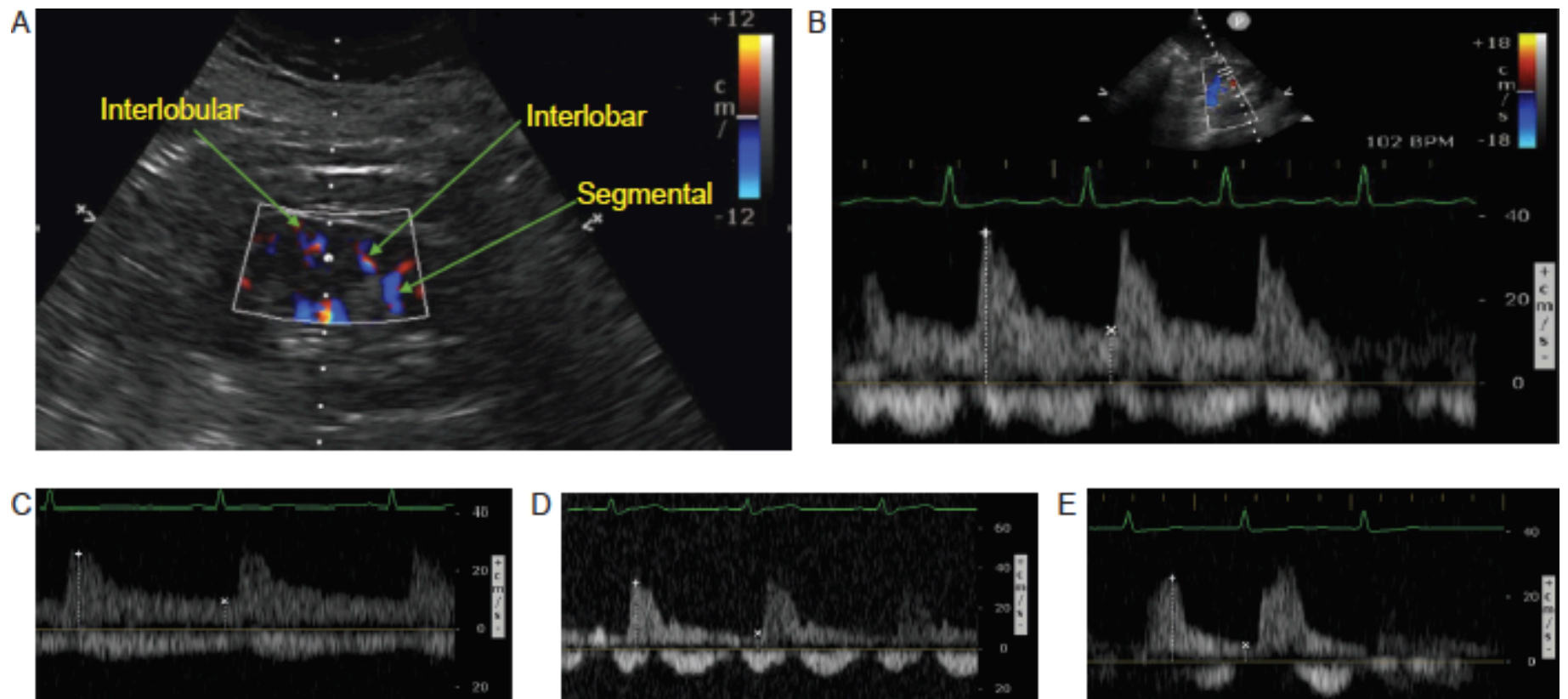


Figure 13 : Technique d'acquisition du flux veineux intra-rénal en Doppler. A : Le Doppler couleur permet l'identification des vaisseaux inter lobaires. B : Index de résistance vasculaire rénal ($IR = \frac{\text{pic de vitesse systolique} - \text{vitesse télédiastolique}}{\text{pic de vitesse systolique}}$). C, D et E : Profils de flux veineux rénal obtenus au Doppler pulsé. C : profil normal - continu durant l'ensemble du cycle cardiaque. D : flux discontinu biphasique - 2 composantes systolique et diastolique encore présentes. E : flux discontinu monophasique - composante exclusivement diastolique. Adapté à partir de Beaubien-Souligny et al.(29)

2.7 Syndrome cardio-rénal de type 1 et pronostic

Même s'il est communément admis que l'altération de la fonction rénale survenant dans le contexte d'ICA est associée à un risque accru de mortalité et de réhospitalisations (14); il existe des données contradictoires semblant indiquer l'absence de relation linéaire entre augmentation de la créatinine sérique et pronostic dans ce cadre.(16) Dans plusieurs travaux, Testani et al. démontrent qu'une amélioration de la fonction rénale durant la prise en charge d'un épisode d'ICA est associée à un sur-risque de mortalité, ce risque étant paradoxalement supérieur à celui associé à l'altération de la fonction rénale.(16, 177, 178) En effet, il apparaît qu'au-delà des variations des chiffres bruts de créatinine sérique, c'est l'amélioration du statut cardiaque (15, 179), la résolution de la congestion (18) et les modifications thérapeutiques effectuées en parallèle à la déplétion (interruption ou au contraire majoration des doses des traitements anti défaillance) (180) qui dominent le pronostic. Le caractère cosmétique des variations intra-hospitalières de la créatinine sérique semble également être appuyé par des données récentes qui démontrent l'absence de lésions tubulaires chez les patients avec SCR de type 1.(170) En effet, Ahmed et al. ont démontré l'absence d'association entre biomarqueurs d'atteinte tubulaire et survenue d'insuffisance rénale dans le cadre d'une décongestion agressive chez des patients traités pour ICA.(170) De façon notable, l'évaluation de la fonction rénale était basée dans ce travail sur des dosages de Cys C, et non pas sur les taux de créatinine sérique.(170)

2.8 Impact différentiel du phénotype de l'insuffisance cardiaque sur les interactions cardio-rénales

Une méta-analyse récente amène un nouvel éclairage sur l'importance des différents phénotypes d'IC (à fraction d'éjection réduite vs. préservée), dans l'association du SCR de

type 1 au pronostic.(19) En effet, ce travail démontre que l'impact pronostique de l'insuffisance rénale est moindre chez les patients défailants avec fraction d'éjection réduite traités de façon optimale par bloqueurs du SRAA; en comparaison avec ceux ayant une fraction d'éjection préservée.(19) Les auteurs expliquent cet impact différentiel en suggérant que les effets délétères en rapport avec la défaillance rénale pourraient être annulés par l'effet bénéfique sur la survie de ces thérapeutiques, cet effet bénéfique ne se manifestant que pour les patients ayant une dysfonction systolique du ventricule gauche.(19)

Au final, l'ensemble de ces éléments va dans le sens d'un important niveau de complexité sous-tendant les déterminants physiopathologiques du SCR, ces variations pourraient en effet relever de mécanismes épidémiologiques et physiopathologiques plus complexes qu'être le simple reflet d'une interaction linéaire entre débit de filtration glomérulaire et statut volémique.

2.9 Stratégies thérapeutiques dans le cadre du syndrome cardio-rénal de type 1

Différentes stratégies thérapeutiques sont appliquées aux patients pris en charge dans le cadre d'un SCR 1. Il est cependant à noter que peu ont démontré une efficacité en termes d'amélioration de la survie, et que la majorité des cibles thérapeutiques testées tout au long de cette dernière décade dans ce cadre se sont soldées par un échec.

Stratégies médicamenteuses basées sur la décongestion : Tel que détaillé précédemment, la rétention hydro sodée a été considérée comme indissociable du tableau d'ICA.(51) Les principales caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

associées aux diurétiques de l'anse, principales molécules utilisées pour la déplétion hydro sodée, ont été détaillées dans le chapitre premier de cette thèse. Pour rappel, et même si cette classe thérapeutique est associée à une rapide amélioration des symptômes en réduisant le niveau de congestion (systémique et / ou pulmonaire), aucune étude menée à large échelle n'a pour le moment permis de démontrer un effet de cette classe thérapeutique sur la réduction de la mortalité, et l'amélioration durable du pronostic à long terme.(181) Cependant, ces traitements sont les seuls qui permettent à l'heure actuelle la prise en charge du tableau de rétention hydro sodée, et toutes les nouvelles thérapeutiques ont été testées en plus du traitement diurétique usuel.

Tel que décrit précédemment, l'action primaire des diurétiques de l'anse dans le cadre d'états de rétention hydro sodée est de provoquer une natriurèse et une diurèse. D'importantes variations en termes de biodisponibilités ont été démontrées en fonction du type de molécule utilisée (furosémide vs. torsémide ou bumétamide), et de la voie d'administration (orale vs. IV vs. sous-cutanée).(81) L'utilisation des diurétiques de l'anse est néanmoins à l'origine de nombreux effets en termes d'activation neuro hormonale. Cet effet ayant été évoqué comme limitant potentiellement la possibilité de maîtriser le cercle vicieux d'activation neuro hormonal en ICA. Ceci reste néanmoins à prouver puisque sur des données issues des essais DOSE et CARRESS-HF, l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse n'a pas été à l'origine d'une activation disproportionnée du SRAA en comparaison à une stratégie thérapeutique usuelle utilisant de faibles doses de furosémide.(182) De plus, ni l'activité rénine plasmatique ni les taux circulants

d'aldostérone n'étaient associés à un moins bon pronostic dans cette population de patients ayant présenté un SCR de type 1, et par ailleurs traités par bloqueurs du SRAA.(182)

L'utilisation de doses importantes quotidiennes de diurétiques a longtemps été considérée comme un des facteurs participant à l'altération de la fonction rénale chez le patient en ICA. Néanmoins, les données issues de l'essai DOSE (82) ainsi que d'autres provenant de populations plus limitées (18) ont démontré que l'utilisation de doses importantes de furosémide dans le contexte de l'ICA n'altérait pas de façon prolongée le pronostic (même si cette utilisation était associée à une augmentation modérée et transitoire de la créatinine sérique). Paradoxalement, une déplétion agressive était associée à une amélioration de la survie à moyen et à long-terme puisqu'associée à une meilleure décongestion.(18) Une analyse *post hoc* ayant pris en compte 198 patients ayant développé un SCR de type 1 et issus des trois essais CARESS-HF (116), DOSE (82) et ROSE-AHF (129) a démontré que l'utilisation d'une stratégie guidée par un algorithme conçu pour l'obtention d'une cible de diurèse pré-spécifiée était associée à une plus grande perte de poids, une plus grande perte nette de liquide et à une amélioration de la fonction rénale, en comparaison à une stratégie thérapeutique usuelle.(183)

Une fois de plus, et tel que décrit précédemment, les modalités d'administration du traitement diurétique IV en ICA (bolus vs. perfusion continue) a été testé dans l'essai DOSE, et aucune différence significative n'a été démontrée en termes d'amélioration de la survie entre ces deux stratégies.(82) Ceci est également retrouvé dans l'essai DIUR-HF (Loop Diuretic Therapy in Acutely Decompensated Heart Failure), essai de plus faible envergure ayant randomisé 92 patients en IC aux deux mêmes stratégies, et dans lequel

aucune différence en termes de mortalité n'était retrouvée entre les deux groupes.(184) Il est cependant à noter une plus grande fréquence d'hyponatrémies et de recours à un traitement vasopresseur dans le groupe perfusion continue.(184) De plus, le composite de réadmissions et mortalité de toute cause était également plus fréquemment observé dans le groupe perfusion continue.(184) Le **Tableau 1** résume les principaux essais contrôlés randomisés ayant testé différentes stratégies d'administration IV du traitement diurétique en ICA.(82, 184-186)

Étude	Design	Population	Principaux résultats
DAD-HF (Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure Trial) -2010- (182)	Furosémide perfusion continue pour une durée de 8 heures, comparaison de forte dose (20 mg/h) vs. faible dose (5mg/h) + dopamine (5 µg/kg/min) Critère de jugement primaire : IRA à 24 heures («worsening renal function», majoration créatinine > 0.3mg/dL à 24h) Inclusion si: DFG > 30ml/min/1.73m ² et PAS > 90 mm Hg	N=60 (femmes, 52%) Âge moyen 76 ans FEVG moyenne 35%	IRA plus fréquente dans le groupe furosémide forte dose (p = 0,042), Pas de différence pour la durée du séjour et les taux de mortalité ou de réhospitalisation à 60 entre les deux groupes
DOSE (Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure) -2011- (82)	Traitement diurétique IV: fortes vs. basses doses, perfusion continue vs. bolus (avec protocole d'optimisation) Critère de jugement primaire : symptômes et créatinine à 72 heures Inclusion si : dose de diurétiques <i>per os</i> préalable à la randomisation 80-240mg <i>die</i>	N=308 (femmes, 26%) Âge moyen 66 ans FEVG moyenne 35%	Absence de différence entre les groupes en termes d'amélioration des symptômes ou de variations de la créatinine à 72 heures
DAD-HF II (Efficacy and safety of high dose versus low dose furosemide with or without dopamine infusion: the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II trial) -2014- (183)	3 groupes: Furosémide perfusion continue forte dose (20 mg/h) vs. furosémide perfusion continue faible dose (5mg/h) + dopamine (5 µg/kg/min) vs. furosémide perfusion continue faible dose (5mg/h), durée totale = 8 heures Critère de jugement primaire : mortalité de toute cause et hospitalisation pour IC à 60 jours et 1 an, Inclusion si: DFG > 30ml/min/1.73m ² et PAS > 90 mm Hg	N=161 (femmes, 46%) Âge moyen 78 ans FEVG moyenne 31%	Absence de différence entre les 3 groupes, incidence plus élevée d'IRA dans le groupe furosémide forte dose (vs. furosémide faible dose + dopamine vs. furosémide faible dose): 24% vs. 11% vs. 7%, p<0.0001
DIUR-HF (Loop Diuretic Therapy in Acutely Decompensated Heart Failure) -2016- (181)	Traitement diurétique IV perfusion continue vs. bolus (avec protocole d'optimisation) Critères de jugement principaux: au congé, variations de créatinine, DFG et peptides natriurétiques Inclusion si: créatinine < 400 µmol/l et PAS > 90 mm Hg	N=82 (femmes, 42%) Âge moyen 80 ans FEVG moyenne 35 %	Plus grande réduction des taux circulants de peptides natriurétiques dans le groupe perfusion continue vs. bolus (-576 ± 655 vs. -181 ± 527 pg/ml. respectivement, p = 0.02) au prix d'une augmentation plus importante des chiffres de créatinine au congé (+0.8 ± 0.4 vs. -0.8 ± 0.3 mg/dl, respectivement p<0.01)

Tableau 1 : Principaux essais contrôlés randomisés ayant testé les stratégies d'administration de diurétiques IV en ICA. DFG : débit de filtration glomérulaire, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, IC : insuffisance cardiaque, IRA : insuffisance rénale aiguë, IV : intraveineux, PAS : pression artérielle systolique.

Stratégies non médicamenteuses basées sur la décongestion : L'UF est une autre stratégie permettant la réduction de la surcharge hydro sodée.(114) Cette technique d'EER permet d'obtenir un ultrafiltrat isotonique en appliquant une pression négative autour d'une membrane semi-perméable traversée par le sang. Cette technique a été testée en ICA, mais n'a à ce jour démontré aucune supériorité en termes d'amélioration du pronostic en comparaison à une prise en charge médicamenteuse usuelle basée sur l'utilisation des diurétiques. En dehors des indications reconnues d'EER, l'indication de l'UF reste à ce jour discutée au cas par cas en ICA, et est indiquée pour les cas de congestion réfractaire à un traitement médicamenteux bien mené.(46, 67, 73) Les résultats des principaux essais ayant comparé l'UF à une stratégie de décongestion médicamenteuse sont brièvement rappelés ici, et résumés dans le **Tableau 2**. L'importante hétérogénéité dans les protocoles d'UF et d'application du traitement diurétiques n'autorisent pas la comparaison entre ces divers essais. L'étude RAPID-CHF (Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure) a permis de démontrer la bonne tolérance d'un traitement par UF temporaire (jusqu'à 500ml/h pour une durée de 8 heures) chez des patients décompensés sans instabilité hémodynamique.(187) Cet essai n'a pas démontré de différence significative en termes de réduction pondérale à 24 heures dans le groupe UF vs. traitement médical seul.(187) L'étude UNLOAD (Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure (188, 189)) a comparé la prise en charge de patients en ICA décompensée par une UF précoce (N=100) vs. traitement médical conventionnel. La dose de diurétiques administrés devait être au moins deux fois supérieure à celle prise par le patient en dehors des phases de décompensation, par protocole, N=68 patients ayant reçu des diurétiques IV administrées

en bolus et N=32 ayant reçu une perfusion continue de diurétiques. De façon importante, l'existence d'une IRA/ IRC sévère (créatinine sérique > 300 μ mol/l) était un critère d'exclusion dans UNLOAD. Cet essai a retrouvé une perte de poids supérieure dans les 48 premières heures et une diminution des réhospitalisations dans les 90 jours suivant l'inclusion dans le groupe UF vs. traitement médical.(189) La dyspnée, la durée initiale de séjour et la mortalité étaient quant à elles similaires dans les deux groupes, tout comme les variations hospitalières de la fonction rénale.(189)

L'essai CARRESS-HF a comparé chez des patients avec un SCR de type 1 (défini par une ICA décompensée, associée à une aggravation récente de la fonction rénale) une prise en charge par UF durant 96 heures (avec un débit d'UF fixe à 200 ml/h) vs. traitement médical.(116) L'étude a été interrompue après l'inclusion de 188 des 200 patients prévus pour futilité (absence de bénéfice de l'UF et de fréquence accrue d'effets indésirables). En effet, l'objectif primaire combiné (évolution du poids et de la créatininémie) était significativement en défaveur du groupe UF, associé à une fréquence accrue d'effets indésirables par rapport aux patients du groupe traitement médical.(116)

Plusieurs limitations de l'essai CARRESS-HF méritent d'être mentionnées à ce stade, particulièrement depuis la publication récente de l'analyse per protocole (190) et des commentaires parfois virulents qui y ont fait suite.(191) Parmi ces critiques, le caractère fixe du protocole d'UF ne permettait pas une approche personnalisée de la déplétion, le taux élevé d'interruption de l'UF sans justification, le taux important de thromboses de filtre faisant suspecter un débit sanguin inadéquat et / ou l'inexpérience des centres impliqués dans l'essai.(191) Enfin, l'essai AVOID-HF (Aquapheresis Versus Intravenous

Diuretics Hospitalizations for Heart Failure) n'a pas permis de lever les doutes (192), principalement en raison d'une interruption prématurée de la randomisation sur avis du promoteur.(193)

À ce jour, l'essai CARRESS-HF est donc considéré comme l'étude phare ayant comparé UF et diurétiques en ICA, plaidant contre l'utilisation extensive de cette technique en l'absence d'indications claires.(46, 67, 73) D'autres essais pourraient voir le jour, particulièrement en raison de l'apparition de nouveaux dispositifs, dédiés uniquement à l'aquaphérèse, et utilisables au moyen d'abord veineux périphériques.

Étude	Design	Population	Principaux résultats
RAPID-CHF (Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure) -2005- (182)	UF (jusqu'à 500ml/h) vs. traitement usuel Critère de jugement primaire: poids à 24 heures Inclusion si : créatinine < 350µmol/l, PAS > 90mm Hg et en l'absence d'inotropes/vasodilatateurs IV	N=40 (femmes, 30%) Âge moyen 68 ans FEVG < 40% dans 74% des cas	Absence de différence significative en termes de variations pondérales dans le groupe UF vs. traitement usuel (2.5 kg vs. 1.86 kg dans les groupes UF vs. traitement médical, p = 0,240) Bonne tolérance hémodynamique de l'UF telle qu'administrée dans cet essai
UNLOAD (Ultrafiltration versus intra-venous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure) -2007- (183)	UF (jusqu'à 500ml/h) vs. traitement diurétique IV Critère de jugement primaire: poids et dyspnée à 48 heures Inclusion si : créatinine < 300µmol/l, PAS > 90mm Hg et en l'absence d'inotropes	N=200 (femmes, 31%) Âge moyen 63ans FEVG < 40% dans 71% des cas	Dans le groupe UF (vs. traitement médical): perte de poids significativement plus importante (5,0 +/- 3,1 kg contre 3,1 +/- 3,5 kg; p = 0,001) et réduction des réhospitalisations ou visites non planifiées à 90 jours (critère de jugement secondaire). Aucune modification significative du score de dyspnée entre les deux groupes. Aucune différence en termes de variations de taux de créatinine entre les deux groupes
CARRESS-HF (Cardio-renal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure) -2012- (116)	UF (200ml/h fixe) vs. traitement diurétique IV adapté Critère de jugement primaire: poids et créatinine à 96 heures Inclusion si : IRA, créatinine < 350, PAS > 90 et en l'absence d'inotropes et de vasodilatateurs	N=188 (femmes, 25%) Âge moyen 68ans FEVG moyenne 33%	Dans le groupe UF (vs. traitement médical): augmentation significativement plus importante de la créatinine à 96 heures sans différence en termes de variations pondérales (p = 0,003). Significativement plus d'évènements indésirables graves dans le groupe UF (vs. placebo): 72% vs. 57%, respectivement, p = 0,03
AVOID-AHF (Aquapheresis Versus Intra-venous Diuretics Hospitalizations for Heart Failure) (186)	UF (traitement ajusté) vs. traitement médical ajusté Critère de jugement primaire: réhospitalisations liées à l'IC, visites non planifiées ou nécessité d'un traitement IV à 90 jours post congé Inclusion si : créatinine < 300µmol/l, PAS > 90mm Hg et en l'absence d'inotropes	N= 221 sur un total de 810 nécessaire pour une puissance adéquate (femmes, 29 %) Âge moyen 67 ans FEVG moyenne 37 %	Essai terminé prématurément (sponsor) Le critère de jugement principal, le délai avant le premier évènement clinique lié à l'IC post congé, était similaire dans les deux groupes: 62 jours dans le groupe UF vs. 34 jours dans le groupe traitement médical (p = 0,11) Significativement plus d'évènements indésirables graves dans le groupe UF (vs. placebo): 15% vs. 5%, respectivement, p = 0,026

Tableau 2 : Principaux essais contrôlés randomisés ayant testé l'ultrafiltration en ICA. IC : insuffisance cardiaque, IV : intraveineux, PAS : pression artérielle systolique, UF : ultrafiltration.

Vasodilatateurs, inotropes et bloqueurs du SRAA en ICA : Tel que discuté précédemment, les différents déterminants hémodynamiques et neuro hormonaux impliqués dans le développement du SCR 1 ont été étudiés et envisagés comme de potentielles cibles thérapeutiques chez le patient ICA. Les différentes molécules testées ces dernières années n'ont malheureusement donné aucun résultat probant et n'ont mené à aucune amélioration majeure dans le pronostic des patients pris en charge pour ICA. Parmi ces molécules, la vasopressine, un nonapeptide sécrété par la glande pituitaire, et dont la production est favorisée par les états d'hypovolémie, d'élévation de l'osmolarité plasmatique ou de baisse du débit cardiaque.(194) L'inhibition sélective du récepteur V2 de la vasopressine par le tolvaptan a été testée dans le cadre de différents essais au sein du programme EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonist in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan) dans une population de patients pris en charge pour ICA et ayant une FEVG < 40%. Aucune différence significative n'était démontrée dans le groupe tolvaptan vs. placebo en termes d'amélioration de la survie à court (mortalité cardiovasculaire et réadmissions pour IC à 30 jours) (195) et long-terme.(118) Cette absence d'effet à court terme du tolvaptan a également été démontré dans d'autres populations. Dans les essais TACTICS-HF (Targeting Acute Congestion With Tolvaptan in Congestive Heart Failure) (120) et SECRET of CHF trial (Short Term Clinical Effects of Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure With Challenging Volume Management) (121), le tolvaptan n'a démontré aucun bénéfice à court terme en termes d'amélioration des symptômes dans deux populations distinctes de patients pris en charge pour ICA.

L'utilisation de peptides natriurétiques recombinants a également été testée. Deux molécules ont principalement été utilisées dans ce cadre, le nésiritide et l'ularitide. Le nésiritide est un peptide natriurétique recombinant ayant démontré des effets vasodilatateurs artériels et veineux aboutissant *in fine* à une baisse de la post-charge, une amélioration du débit cardiaque, une potentialisation de la natriurèse et une amélioration du DFG dans des essais préliminaires.(124) Le nésiritide a été testé dans l'essai ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide and Decompensated Heart Failure) vs. traitement médical usuel.(125) Cet essai a randomisé 7141 patients dans les 7 jours suivant leur admission pour ICA.(125) Il n'a été mis en évidence aucune différence significative concernant le critère de jugement primaire (amélioration de la dyspnée, réadmissions ou mortalité) entre les deux groupes (125). De plus, significativement plus de patients présentaient une hypotension dans le groupe nésiritide vs. placebo, et aucune différence n'était retrouvée concernant l'amélioration de la fonction rénale durant la prise en charge entre les groupes.(125) Dans l'essai TRUE-AHF (Trial of Ularitide Efficacy and Safety in Acute Heart Failure), l'ularitide a été testé contre un traitement médical optimal chez 2157 patients pris en charge pour ICA, et n'a démontré aucun effet en termes de réduction de la mortalité cardiovasculaire à 15 mois, ou d'amélioration clinique intrahospitalière en comparaison au placebo.(126)

L'essai RELAX-AHF (Efficacy and Safety of Relaxin for the Treatment of Acute Heart Failure) a testé l'effet de la serelaxine, un vasodilatateur analogue recombinant de la relaxine-2 humaine, dans une population de patients pris en charge pour ICA et présentant une altération modérée de la fonction rénale et une PAS > 125 mm Hg à la prise en

charge.(123) Dans cet essai, la serelaxine n'a démontré aucun bénéfice en termes de réduction de la mortalité de toute cause à 180 jours, de réduction du composite de mortalité cardiovasculaire ou réadmission pour IC ou défaillance rénale, ou de durée de séjour vs. placebo (123); et ce malgré des effets bénéfiques précédemment observés sur l'amélioration précoce de la créatinine sérique, des taux circulants de NT-proBNP ou de troponine.(196)

De la même façon, l'utilisation des inotropes dans un but d'améliorer la perfusion rénale en améliorant le débit cardiaque n'a démontré aucun effet dans le cadre du SCR de type 1. En effet, le plus souvent, l'effet hémodynamique bénéfique immédiat lié à ces thérapeutiques semble être contrebalancé par l'absence d'amélioration du pronostic à moyen terme en raison des effets délétères incluant la survenue d'ischémie myocardique ou d'arythmies malignes.(197) La dopamine est une catécholamine ayant des effets α - et β -adrénergiques, et exerçant un effet combiné inotrope positif, vasoconstricteur systémique, et d'amélioration de la perfusion rénale. L'effet de la dopamine a été testé dans l'essai ROSE-AHF qui a randomisé 360 patients pris en charge pour ICA et présentant une altération de la fonction rénale (DFG variant de 15 (minimum) à 60 (maximum) ml/min/1.73m²), et ce indépendamment des valeurs de FEVG.(129) L'essai ROSE-AHF a testé de faibles doses de nésiritide ou de dopamine vs. placebo.(129) Aucune différence n'était démontrée sur le critère de jugement primaire, un composite de volume de diurèse cumulée et de variations des taux de CysC à 72 heures; ni sur les critères de jugement secondaires (efficacité de la décongestion, fonction rénale et pronostic) vs. placebo.(129) Des analyses *post hoc* semblent néanmoins démontrer un effet différentiel selon la FEVG,

la dopamine étant associée à une meilleure diurèse cumulée à 72 heures vs. placebo dans le groupe de patients ayant une FEVG < 40%, avec au contraire un effet délétère dans le groupe ayant une FEVG > 40%, sans aucun effet sur les variations de fonction rénale quel que soit le sous-groupe considéré.(198)

À ce jour, toutes les stratégies ayant uniquement visé à améliorer la perfusion rénale dans un but d'amélioration de la filtration glomérulaire dans le cadre du SCR de type 1 ont été un échec, soulignant la complexité de ce syndrome et l'importance des déterminants participant à son installation et à sa pérennisation.

Chapitre 3 : Les interactions cardio-abdominales

3.1 Introduction

À l'étage intestinal, la congestion veineuse concerne à la fois les anomalies du tube digestif, les modifications du microbiote intestinal et celles de la circulation splanchnique, ces éléments participant ensemble aux altérations observées en IC. Une des conséquences de la congestion au niveau intestinal est en effet la survenue de modifications de la structure, de la perméabilité et de la fonction intestinales.(199, 200) Ces altérations de la barrière digestive sont en partie à l'origine des phénomènes de translocation bactérienne chroniques entretenant en partie la réponse inflammatoire systémique pathologique observée dans l'IC, y compris en dehors des épisodes de décompensation.(2, 199, 201-203) Le rôle du compartiment splanchnique sera plus particulièrement développé dans le cadre de ce travail, et va concerner son importance en termes de pérennisation du syndrome inflammatoire pathologique ainsi que sa participation dans le SCR.(204, 205)

3.2 Interactions cardio-abdominales et inflammation systémique - rôle de la dysfonction de la barrière intestinale

L'inflammation systémique est un des processus mis en jeu chez les patients défailants, et qui a démontré un effet délétère en termes de dysfonction d'organes cible et de progression de la maladie.(34) Des données récentes ont encore plus appuyé cette association entre inflammation et pathogénèse de l'IC puisque qu'un taux de lymphocytes abaissé, marqueur indirect d'inflammation systémique, a été associé à un moins bon pronostic en IC aigue et chronique.(206-208) Des données issues de l'essai EVEREST retrouvent en effet une prévalence de patients lymphopéniques à hauteur de 25% à

l'admission, avec normalisation rapide et quasi constante du chiffre de lymphocytes après le congé.(207) Les déterminants spécifiques de la baisse du taux de lymphocytes circulants en ICA sont à ce jour mal définis ; il existe néanmoins des données convergentes pointant le rôle de la congestion abdominale dans la pérennisation du milieu inflammatoire en IC.(9) La réversibilité de ces phénomènes après traitement déplétif n'a été évoquée que dans un seul travail à notre connaissance, dans lequel il était démontré une réduction du taux de lipopolysaccharides (LPS) circulants après décongestion chez des patients pris en charge pour un tableau d'ICA, suggérant une association dynamique entre congestion intestinale et inflammation systémique.(209)

En IC, les altérations de la barrière intestinale sont la conséquence d'une réduction de la perfusion locale, elle-même en rapport avec la baisse du débit sanguin dirigé vers l'endothélium intestinal.(199, 203, 210) Cette réduction de la perfusion aboutit à une ischémie pariétale, et est à l'origine d'altérations de la structure et de la fonction de la barrière intestinale, l'ensemble entraînant une augmentation de perméabilité intestinale.(211, 212) Ces anomalies de perméabilité au niveau de l'épithélium intestinal sont également en partie sous-tendues par l'existence d'un œdème pariétal, observé dans le cadre du tableau global de congestion.(199) Dans les cas de cachexie, il a été démontré une diminution notable du flux sanguin à différents niveaux de l'arbre vasculaire mésentérique (tronc cœliaque, artères mésentériques supérieure et inférieure), démontrant une corrélation nette entre hypoperfusion intestinale et sévérité de l'IC.(203) De plus, l'épaississement de la paroi intestinale mis en évidence dans différents travaux observationnels chez des patients défaillants suggère que la participation de l'œdème

intestinal à la dysfonction de la barrière intestinale est importante, le rôle de cet œdème ayant été également évoqué dans la détermination du statut nutritionnel du patient défaillant, faisant potentiellement le lit de la cachexie chez le patient IC.(3, 199) De façon intéressante, il apparaît que les altérations hémodynamiques locales résultent en une modification profonde et durable de la structure intestinale.(201) Des données anatomopathologiques de biopsies iléales réalisées sur 45 patients défaillants (et 18 contrôles) retrouvent, chez les patients défaillants, une augmentation significative et anormale de la teneur en collagène au niveau de la paroi intestinale, cette augmentation étant corrélée à la sévérité de la maladie.(201) Les modifications pariétales les plus marquées l'étaient chez les patients cachectiques.(201) L'ensemble de ces facteurs pourrait donc jouer un rôle dans l'entretien de l'activation chronique du milieu inflammatoire via la translocation à bas bruit d'endotoxines bactériennes vers la circulation systémique à travers cet épithélium intestinal altéré.(199) Ces phénomènes sont actuellement considérés comme certains des éléments physiopathologiques les plus importants de l'activation inflammatoire chronique observée en IC.(210) Tel que cité précédemment, il a été démontré que la décongestion permettait de limiter ces phénomènes, l'administration d'un traitement diurétique permettant de réduire les taux circulants de LPS.(209) De plus, une petite étude réalisée sur 17 patients avec ICA (en comparaison à 21 défaillants stables et 9 contrôles) a permis de mesurer de façon invasive les taux circulants d'endotoxines bactériennes, de cytokines inflammatoires incluant le CD14 soluble, l'IL-6 et TNF- α dans la circulation veineuse périphérique, dans la circulation veineuse sus-hépatique et en intra-VG.(213) Dans ce travail, la FEVG moyenne était $34 \pm 2\%$ dans le groupe décompensé.(213) Ce travail a confirmé des taux circulants augmentés d'endotoxines et

des cytokines pro-inflammatoires (sCD14, TNF- α et IL-6) dans le groupe en ICA en comparaison aux patients défailants stables et aux contrôles sains.(213) De façon importante, chez les patients avec ICA, les taux mesurés d'endotoxines étaient significativement plus augmentés dans la circulation sus-hépatique en comparaison aux mesures intra-VG, allant dans le sens d'une potentielle origine digestive de la translocation d'endotoxines.(213) Les mesures de sCD14, TNF- α et IL-6 étaient en revanche similaires aux différents sites de mesures.(213) Après stabilisation clinique, il était noté une réduction significative des taux circulants d'endotoxines (mesurés en périphérique), les taux circulants des cytokines pro-inflammatoires restaient significativement augmentés à distance de l'épisode de décompensation.(213)

3.3 Dysbiose intestinale en insuffisance cardiaque

La dysbiose intestinale correspond à l'ensemble des anomalies du microbiote intestinal dans différentes conditions pathologiques touchant l'hôte.(214) En IC, il est maintenant établi que des altérations précoces et durables du microbiote sont à l'origine d'une modification des espèces retrouvées dans les circonstances physiologiques.(215) En effet, à l'état physiologique, 5 classes bactériennes principales (*phyla*) constituent 90% de la flore intestinale humaine : *Actinobacteria*, *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* et *Verrucomicrobia*.(216) La perte de cette diversité bactérienne intestinale (au profit d'espèces pathogènes, incluant *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*, *Candida spp*)(200, 217) ainsi que la rupture dans la distribution, normalement homogène, entre ces différentes colonies bactériennes est caractéristique de nombreuses situations pathologiques incluant l'IC.(218, 219) Plusieurs études

observationnelles ont permis de corrélérer les altérations de la flore bactérienne intestinale avec des taux circulants augmentés de biomarqueurs inflammatoires (CRP, IL-6).(200, 220, 221) L'augmentation des taux circulants de ces marqueurs ayant été associée à un risque accru de mortalité chez les patients atteints d'IC.(222, 223) Des données récentes provenant de l'analyse métagénomique du microbiote intestinal a permis d'associer les altération du microbiote à un large éventail d'affections touchant l'hôte, incluant différentes pathologies gastro-intestinales, inflammatoires, métaboliques, hépatiques, neurologiques et cardiovasculaires.(224) De façon très intéressantes, des données expérimentales portant sur la transplantation fécale de donneurs humains sains à des receveurs ayant un syndrome métabolique ont mis en évidence une amélioration des anomalies métaboliques (résistance à l'insuline) 6 semaines post-transplantation, suggérant que certains changements dans le microbiote pourraient correspondre à une signature spécifiquement associée à des altérations métaboliques données, et que la correction de la dysbiose intestinale pourrait permettre de réduire les anomalies métaboliques qui y sont associées.(225) Le potentiel d'application à large échelle des techniques de transplantation fécale restent à ce jour cependant très limitées.(226)

Le rôle physiologique de la flore bactérienne intestinale dépasse largement sa participation au processus de digestion, et devrait être considéré comme un écosystème complexe participant largement au métabolisme et à l'immunité de l'hôte.(227) Les profils des métabolites sanguins sécrétés reflètent la composition du microbiote, et diffèrent largement d'un individu à l'autre en fonction de facteurs tels que l'âge, l'état nutritionnel, l'alimentation et l'existence de comorbidités ou conditions pathologiques sous-

jaçentes.(224, 228, 229) Certains des métabolites dérivés du microbiote ont démontré leur association à divers processus pathologiques.(230-233) Dans la maladie cardiovasculaire, le TMAO (N-oxyde de triméthylamine), dérivé de la voie de la phosphatidylcholine–choline a par exemple été corrélé au pronostic dans la maladie cardiovasculaire et l’IC.(231, 234) De fait, seules les bactéries de la flore intestinale possèdent une enzyme, la triméthylamine lyase (TMA-lyase), permettant d’obtenir du triméthylamine (TMA) à partir d’aliments à base de phosphatidylcholine, de choline et de carnitine.(235) L’oxydation hépatique du TMA via la voie des flavines mono-oxygénases permet d’obtenir du TMAO.(235) Des données issues d’études de cohortes ont associé des taux plasmatiques élevés de TMAO à un risque accru de décès, d’infarctus du myocarde et d’accidents vasculaires cérébraux chez des patients coronariens.(230) En IC, il est retrouvé un taux circulant plus élevé de TMAO en dehors des épisodes de décompensation, l’élévation de TMAO plasmatique ayant été associée dans cette population à une augmentation du risque de mortalité et à la sévérité de la maladie.(231, 236, 237) Enfin, en ICA, des taux circulants augmentés de TMAO ont été associés à une augmentation de l’incidence d’IRA et du risque d’évènements cliniques post-hospitalisation.(238) Ici encore, les applications en pratique clinique de ces observations restent à ce jour limitées.

3.4 Association avec la dysfonction ventriculaire droite

Il est maintenant bien démontré que l’existence d’une dysfonction du VD est un élément central dans le tableau de congestion abdominale.(3) En effet, la dysfonction droite est au centre des interactions cardio-intestinales, et diverses études ont associé le syndrome cardio-abdominal à la dysfonction VD et au pronostic des patients défaillants (**Tableau 3**).

Étude	Patients	Principaux résultats
Mullens et al. 2008 (147)	N=40 patients, ICA, FEVG 19 ± 9%	↑ de la pression intra abdominale est un élément fréquemment observés, et associé avec la survenue d'une IRA
Nikolaou et al. 2013 (55)	N=1134 patients, ICA, FEVG 19 ± 9%, inotropes	↑ des PAL et des transaminases significativement associées à un sur risque de mortalité
Pasini et al. 2016 (194)	N=30 patients, NYHA 1-2, FEVG 39 ± 1.2% Et N=30 patients, NYHA 3-4, FEVG 35 ± 1.4%	Modifications de la flore intestinale (BGN, candida) associées à la sévérité de l'IC, à la congestion veineuse et à l'inflammation
Poelzl et al. 2013 (198)	N=1290, IC ambulatoire, FEVG 29%, NYHA 3-4 (27%)	Défaillances rénale et hépatique associée à la congestion veineuse et à un moins bon pronostic.
Sandek et al. 2014 (197)	N=65 patients, FEVG ≤ 40%, NYHA 2.5 ± 0.5	La cachexie est associée à une ↓ du flux sanguin intestinal
Sandek et al. 2007 (193)	N=22 patients, FEVG ≤ 40%	En comparaison à des contrôles sains, les patients IC démontrent une ↑ de l'épaisseur et de la perméabilité intestinales, une ↑ de l'ischémie mésentérique chronique
Valentova et al. 2016 (3)	N=165, IC ambulatoire, FEVG ≤ 40%	↑ de la POD est le meilleur prédicteur de la survenue de cachexie
Valentova et al. 2013 (11)	N=118, FEVG ≤ 40%, NYHA 2 et 3 avec cachexie	La dysfonction VD est associée au risque de cachexie

Tableau 3 : Principaux travaux reliant dysfonction ventriculaire droite, congestion abdominale et évènements cliniques. BGN : bacille gram négatif, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, ICA : insuffisance cardiaque aigue, IRA : insuffisance rénale aigue, NYHA : New York heart association class, PAL : phosphatase alcaline, POD : pression dans l'oreillette droite, VD : ventricule droit. Adapté de Polsineli et al.(239)

De plus, il a été démontré, lorsque la dysfonction VD prédominait, la survenue d'altérations caractéristiques au niveau de la flore digestive (199, 210), de l'épaisseur intestinale (3, 9), du syndrome inflammatoire systémique (199), du catabolisme protéique et du risque de cachexie (3, 9) chez les patients défailants. Les mécanismes physiopathologiques sous-tendant le rôle du VD dans le syndrome cardio-intestinal sont schématisés dans la **Figure 14**.

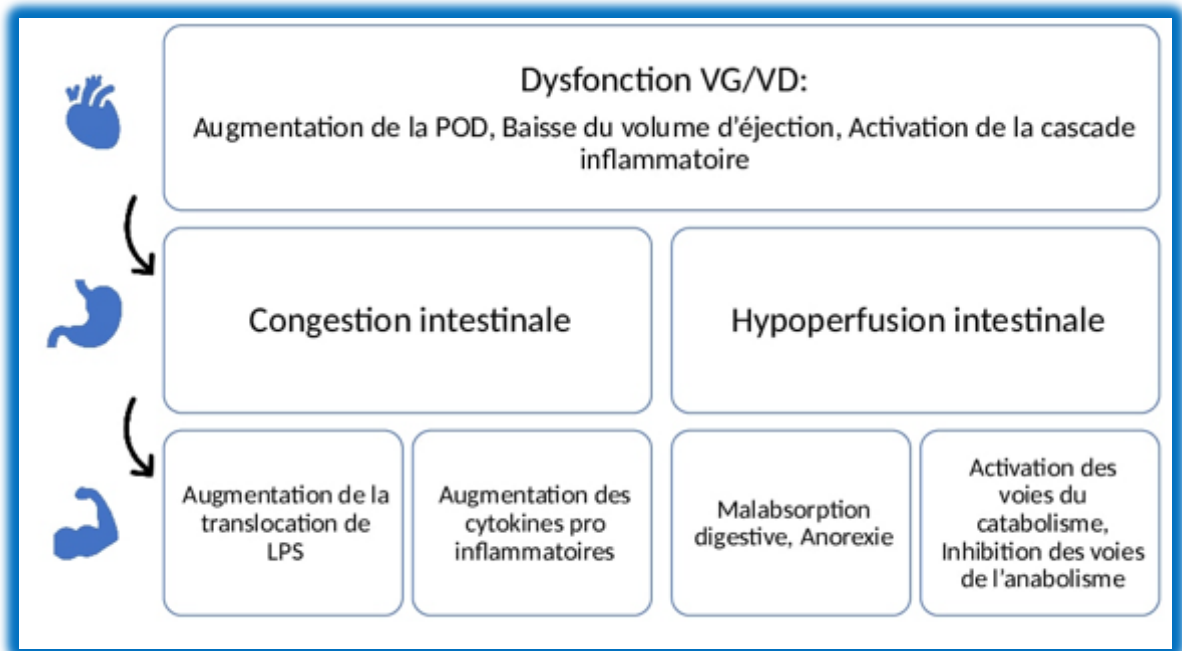


Figure 14 : Schématisation des voies physiopathologiques des interactions cardio-intestinales. LPS : lipopolysaccharide, POD : pression dans l'oreillette droite, VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche. Adapté à partir de Valentova et al.(9)

3.5 Contributions abdominales au syndrome cardio-rénal

Des données récentes ont remis à l'ordre du jour les potentielles interactions entre congestion abdominale d'une part et résistance aux diurétiques de l'autre.(2) En effet, le stretch vasculaire lié à la congestion splanchnique a été impliqué dans le déclenchement de diverses boucles réflexes, et est récemment suggéré comme le chaînon reliant congestion

splanchnique et défaillance rénale.(240) L'hypothèse actuelle étant que ce stretch vasculaire, via l'activation de barorécepteurs, résulte en une augmentation du tonus sympathique, avec pour conséquence l'aggravation de la vasoconstriction rénale et la pérennisation de la rétention hydro sodée.(241) Si les données chez l'homme restent à ce jour plutôt spéculatives; l'ensemble du processus est confirmé chez l'animal. L'activation de baro- et mécanorécepteurs hépatiques et spléniques est en effet démontrée dans les situations de congestion splanchnique; avec pour conséquence l'augmentation significative du tonus sympathique, l'ensemble menant à l'aggravation de la vasoconstriction rénale, à l'augmentation du relargage de rénine, à l'augmentation de la rétention hydro sodée et enfin à la réduction du débit de filtration glomérulaire.(242) L'interruption de ce cercle vicieux pourrait donc être envisagée comme une cible thérapeutique potentielle dans les situations cliniques où la congestion splanchnique est prédominante.(24)

3.6 Approches diagnostiques

Il n'existe pas d'approche diagnostique validée permettant une évaluation simple et exhaustive du compartiment splanchnique, et les techniques de mesure résumées dans ce travail sont pour la plupart surtout utilisées à des fins de recherche. Ceci explique en partie le manque de données probantes dans ce cadre.

Les marqueurs cliniques (distension jugulaire, œdèmes périphériques et ascite) et biologiques (dosage des taux circulants de peptides natriurétiques) utilisés en routine pour l'évaluation de la congestion veineuse et le stretch ventriculaire ne permettent pas une évaluation précise du compartiment splanchnique, ni de déterminer précisément la répartition du volume entre les différents compartiments vasculaires (splanchnique et

central).(39) De plus, ces marqueurs n'ont démontré que peu de corrélation avec le volume sanguin total mesuré par méthodes radio-isotopiques.(243) Des techniques telles que la pléthysmographie pour l'analyse de la mobilisation de liquide entre les différents compartiments ont été testées dans différentes conditions expérimentales, et semblent démontrer un intérêt dans l'évaluation des variations dans le temps du contenu sanguin de l'organisme.(244) Néanmoins, leur utilisation en pratique clinique est loin d'être acquise en raison des contraintes techniques.(244) D'autres techniques tel que la bio impédance ou la bio électrance, basées sur l'existence de propriétés de conceptions électriques différentes en fonction du contenu en sang/liquide du tissu traversé par un courant électrique, ont également démontré un intérêt dans la caractérisation du contenu en eau de l'organisme.(245) Enfin, en plus d'être non spécifiques pour l'évaluation du compartiment splanchnique, ces techniques ne permettent pas d'obtenir une estimation précise de la répartition liquidienne en fonction des différents compartiments, et ne permettent pas de distinction entre inflation intra- et extravasculaire.

L'analyse des flux veineux portal et splénique en mode écho-doppler est une des méthodes proposées pour la caractérisation du compartiment splanchnique (25), et possiblement la technique de mesure la plus prometteuse dans ce cadre. Cette mesure est utilisée dans le cadre de ce travail de thèse. L'analyse des variations des flux veineux portal ou splénique semble en effet refléter l'existence de différents niveaux d'hypertension dans le système splanchnique (246, 247), et a été suggérée comme marqueur du niveau d'hypertension portale. Cette technique a été validée en comparaison à d'autres méthodes de mesure de la congestion veineuse.(25, 31, 248) Sur une série prospective de patients

pris en charge au décours d'une chirurgie cardiaque, les anomalies du flux veineux portal ont été associées au risque d'IRA post-opératoire et à une durée de séjour prolongée aux soins intensifs (249), ainsi qu'au risque de délirium.(61) Chez les patients défaillants, des données de la littérature supportent en plus l'association entre anomalies du flux veineux portal et dysfonction VD et augmentation de la PVC.(30, 246) Un flux veineux portal discontinu, avec retour à la ligne de base (voire inversé) serait le reflet d'une importante hypertension portale, et par extension d'un état de congestion splanchnique (**Figure 15**).(26, 30, 31, 246) Les anomalies du flux veineux portal ont également été rapportées comme le paramètre échographique le plus fortement corrélé aux biomarqueurs de congestion hépatique (taux circulants de bilirubine) dans une cohorte de patients défaillants.(30)

Il est important de noter que les données relatives à ces marqueurs échographiques sont à ce jour purement observationnelles et qu'il n'y a au stade actuel des connaissances aucune information prospective et à grande échelle relative à l'intérêt de l'utilisation de cette technique en IC, en particulier pour le suivi de l'efficacité des thérapeutiques déplétives. De plus, et même si cette technique offre un réel intérêt en termes de faisabilité, et d'accessibilité en raison de son caractère non-invasif, elle permet une mesure de variations de vitesses portales et splanchniques, ignorant de fait les mesures de compliance vasculaire. Enfin, il n'existe à ce jour aucune données détaillant les spécificités du flux veineux portal ou splénique évalués en Doppler en fonction du phénotype d'IC. Malgré ces limitations, la simplicité de cette technique ainsi que son applicabilité au chevet du patient

pourraient en faire un outil prometteur pour l'évaluation du retentissement abdominal de la congestion veineuse sous réserve d'une validation à plus grande échelle.

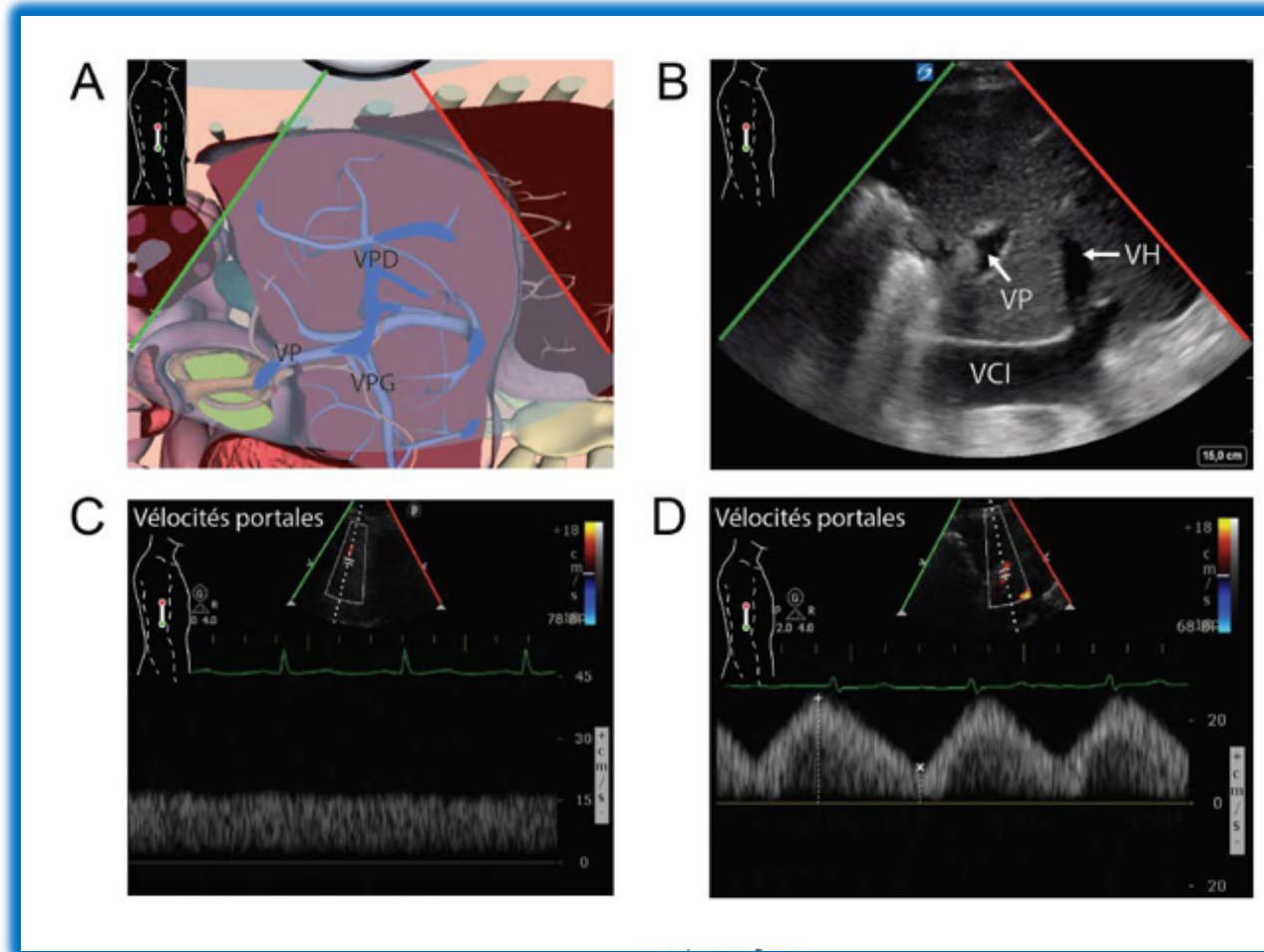


Figure 15 : Technique d'acquisition du flux Doppler veineux portal. A : sonde en position axillaire moyenne. B : visualisation de la veine hépatique, portale et cave inférieure en mode bidimensionnel. C : flux veineux portal normal, antérograde - continu sur l'ensemble du cycle cardiaque. D : Flux veineux portal altéré - discontinu. L'index de pulsatilité portal est mesuré comme suit : $V_{max}-V_{min}/V_{max}$. V_{max} : vélocité maximale du flux durant le cycle cardiaque et V_{min} : vélocité minimale. VCI : veine cave inférieure, VH : veine hépatique, VP : veine porte. (Reproduit avec permission de Taylor and Francis Group, LLC, une division de Informa plc.

3.7 Modèles animaux de congestion splanchnique

Des modèles animaux de congestion abdominale pure ont été développés, l'objectif étant de se défaire des potentiels confondants comme la coexistence d'une IC ou d'une insuffisance rénale. Un modèle de ligature de la veine cave inférieure intra-thoracique chez le rat a récemment été décrit. Dans ce modèle, la ligature de la VCI était accompagnée d'une augmentation significative de la pression intra-abdominale ainsi que de l'installation d'une insuffisance rénale sans modification hémodynamique ou échocardiographique notable en comparaison aux rats contrôles.(250)

3.8 Prise en charge thérapeutique de la congestion splanchnique

Tel que décrit précédemment dans ce travail, il n'existe à ce jour aucune stratégie médicamenteuse permettant une action ciblée, exclusivement dirigée vers le compartiment splanchnique. Néanmoins, les options thérapeutiques utilisées dans un but de vasodilatation et/ou de réduction de surcharge hydro sodée ont également une action sur la vasculature splanchnique, et sont brièvement citées ici.

Vasodilatation : Les traitements vasodilatateurs comme les dérivés nitrés ou les bloqueurs du SRAA sont largement utilisés en IC.(46, 67) Ces thérapeutiques ont été précisément testées pour leur rôle sur les variations de capacités du système splanchnique dans le cadre de modèles expérimentaux (251, 252), et il a été démontré dans ce cadre une baisse de la pré-charge du VG en rapport avec une augmentation de la capacité splanchnique et une redistribution de volume vers ce territoire en réponse au traitement vasodilatateur.(252) De façon intéressante, l'hydralazine, un vasodilatateur à tropisme artériel, n'a pas démontré ce type d'effet sur le compartiment splanchnique.(252)

Modulation du tonus sympathique : La réduction du tonus sympathique dans le but d'augmenter la capacitance splanchnique pourrait constituer une cible thérapeutique intéressante. L'intérêt des bloqueurs des récepteurs adrénergique n'a cependant jamais démontré d'effet local spécifique sur le compartiment splanchnique. La modulation sympathique non médicamenteuse pourrait également représenter une alternative permettant un effet ciblé. De fait, la modulation spécifique du tonus splanchnique sympathique permettrait en théorie de moduler la capacitance splanchnique, et de jouer de fait un rôle spécifique sur la redistribution de volume à partir / vers le compartiment splanchnique. Même si conceptuellement attrayante, cette approche reste pour le moment purement expérimentale, et principalement abordée dans l'essai SPLANCHNIC-HF (Splanchnic Nerve Anesthesia in Heart Failure).(253) Cet essai a concerné 11 patients (âge 64 ± 13 ans, 8/11 hommes et 6/11 Afro-Américains). Les patients présentaient majoritairement une cardiopathie ischémique (7/11), et la pathologie sous-jacente étaient globalement avancée : 10/11 avaient une FEVG $\leq 30\%$, (le dernier ayant une FEVG de 45%), et 6/11 étaient sous inotropes au moment du recrutement (milrinone ou dobutamine). Le blocage splanchnique bilatéral était réalisé en percutané (Lidocaïne). Les données du monitoring hémodynamique invasif post-blocage ont démontré une baisse de la pression capillaire pulmonaire moyenne (30 ± 7 mm Hg puis 22 ± 7 mm Hg à 30 min, $p < 0.001$), une amélioration de l'index cardiaque (2.17 ± 0.74 L/min/m² puis 2.59 ± 0.65 L/min/m² à 30 min, $p = 0.007$) et une amélioration des paramètres d'activation sympathique, et particulièrement en termes de variabilité de FC.(24, 254) De façon importante, toutes ces modifications étaient observées immédiatement après le blocage splanchnique, et ne persistaient pas dans le temps (à 90 minutes).(24, 254) Enfin, il a été retrouvé une

amélioration des performances au test de marche de 6 minutes à 24 heures de la procédure, avec augmentation des distances parcourues (24.7 ± 31.2 m (minimum de -28 , maximum de 71 m) 24 heures post-procédure, $p = 0.045$). (24, 254) Bien que porteuses d'un certain intérêt, ces données sont très préliminaires et à considérer avec prudence pour le moment.

En résumé, les thérapies de modulation du tonus sympathique actuellement en cours d'évaluation en IC et pourraient présenter une option thérapeutique intéressante pour la prise en charge des anomalies de redistribution de volume, et pourraient être d'un intérêt particulier pour la gestion de l'intolérance à l'effort chez les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. (255)

Chapitre 4 : Concept de redistribution de volume en insuffisance cardiaque

4.1 Introduction

Les symptômes de congestion (veineuse périphérique ou pulmonaire) sont la principale cause d'hospitalisation chez le patient défaillant.(256) La persistance de signes congestifs au décours de la prise en charge d'un épisode de décompensation est significativement reliée à la mortalité et à l'augmentation du taux de réhospitalisations.(13, 257) Le retour à l'euvolémie est considéré comme l'objectif thérapeutique central pour une prise en charge optimale dans un contexte d'ICA.(258) Deux mécanismes physiopathologiques sont impliqués dans le développement du tableau de congestion: 1- l'expansion progressive du volume plasmatique total en rapport avec des anomalies de l'homéostasie hydro sodée et une altération des interactions cardio-rénales; et 2- une redistribution rapide du volume sanguin à partir de la circulation veineuse systémique vers la circulation veineuse pulmonaire (**Figure 16**).(23)

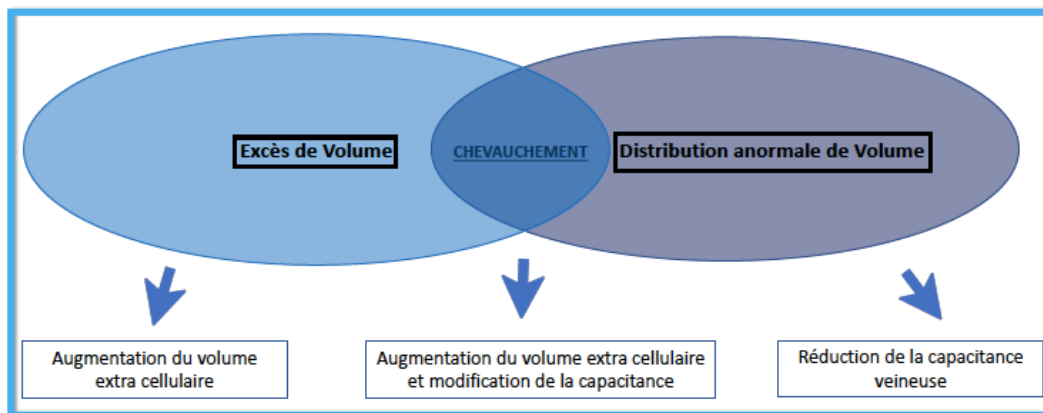


Figure 16 : Schématisation des mécanismes physiopathologiques sous-tendant un épisode d'insuffisance cardiaque aiguë. Adapté à partir de Martens et al.(259)

Le rôle des variations de compli-ance du lit vasculaire splanchnique est un déterminant majeur des phénomènes de redistribution du volume plasmatique.(23) De façon importante, l'activation neuro-hormonale, et particulièrement sympathique, joue un rôle majeur dans les changements de capacitance et de compli-ance splanchnique.(260) Si ces deux mécanismes (inflation hydro sodée vs. redistribution du volume plasmatique) ne sont pas mutuellement exclusifs mais au contraire fréquemment intriqués, il est suggéré que l'un ou l'autre prédomine en fonction du phénotype d'IC.(261) Ceci étant avancé pour expliquer les différences de présentations cliniques et les spécificités relatives aux changements de poids au cours des épisodes d'ICA d'un patient à un autre, et d'un phénotype d'IC à un autre (**Figure 17**). (22)

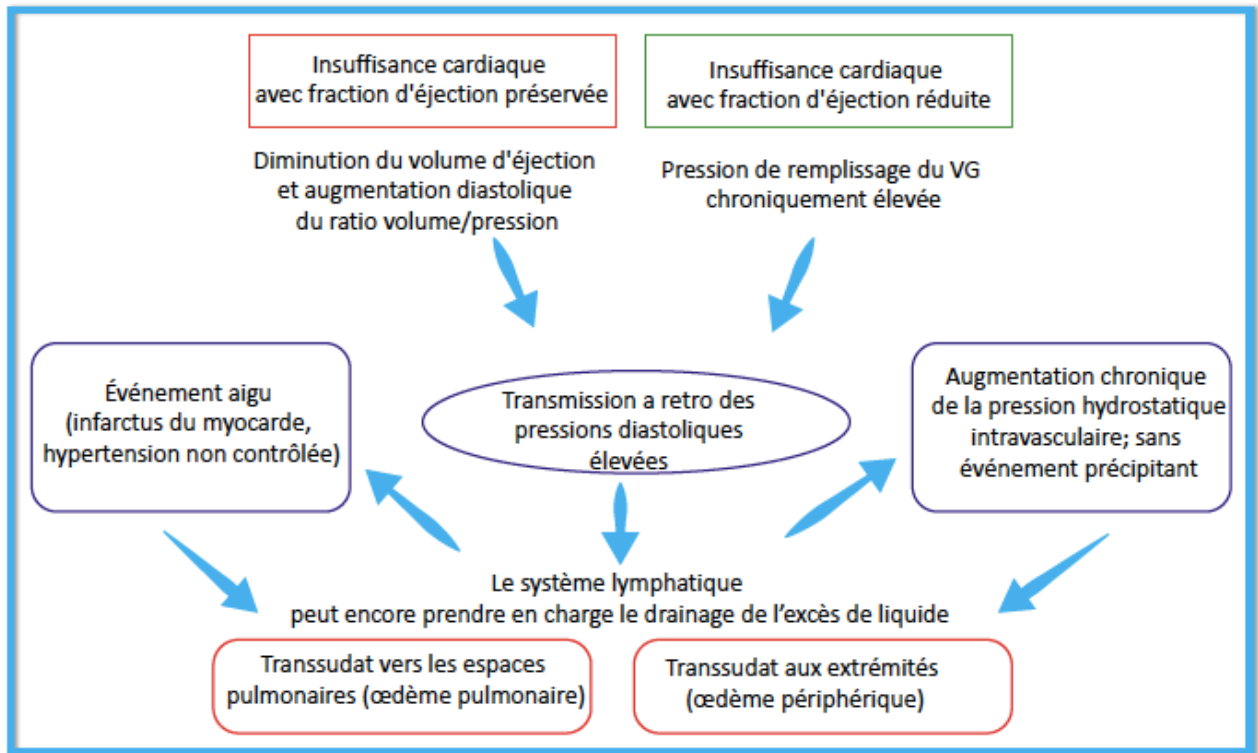


Figure 17 : Variations dans la présentation clinique et les conséquences physiopathologiques de la congestion en fonction du phénotype d'insuffisance cardiaque (fraction d'éjection préservée vs. altérée). Adapté de Pellicori et al.(262)

4.2 Redistribution vs. surcharge en insuffisance cardiaque aigue

4.2.1 Régulation de la distribution du volume sanguin total

Le volume sanguin total constitue 5% du volume en eau de l'organisme, la plus grande partie de ce volume (70%) étant contenue dans le système veineux dont la compliance (30 fois supérieure à celle du système artériel) autorise de rapides adaptations aux besoins physiologiques.(263) Le lit vasculaire splanchnique est considéré comme le système de capacitance par excellence (264), jouant donc le rôle de réservoir pour une grande partie du volume sanguin total (25-50% du volume sanguin total est contenu dans les vaisseaux splanchniques dans les conditions physiologiques) (21); régulant ainsi le débit cardiaque, la pré-charge et les pressions de remplissage ventriculaires.(264) Les changements actifs de la vasoconstriction splanchnique dont le déterminant principal est le système nerveux sympathique (SNS) jouent un rôle important dans la régulation de la compliance et du contenu splanchnique.(265) Le SNS agit en provoquant un recrutement actif du contenu splanchnique, réduisant de fait la capacitance vasculaire à ce niveau et permettant de recruter du volume circulant efficace en réponse à une demande métabolique spécifique.(264) Grossièrement, lorsque le tonus sympathique diminue, la compliance et donc le volume contenu dans le compartiment splanchnique augmentent; et à l'inverse, lorsque le tonus sympathique augmente (exercice, choc hémorragique par exemple), la vasoconstriction splanchnique permet de recruter du volume sanguin à partir du compartiment splanchnique vers le compartiment vasculaire central et de restaurer un volume circulant efficace adéquat.(264, 266)

4.2.2 Cas particulier de l'insuffisance cardiaque

Les études de monitoring hémodynamique ambulatoire invasif ont démontré que l'élément déterminant de tout épisode de décompensation cardiaque, quelle que soit la FEVG, était l'augmentation des pressions de remplissage ventriculaires dans les jours précédant l'apparition des symptômes cliniques.(36) Classiquement, l'augmentation des pressions de remplissage est considérée comme la résultante de la dysfonction ventriculaire (systolique et/ou diastolique) et de l'augmentation des résistances vasculaires périphériques.(267) De plus, la réduction de la capacitance veineuse (en particulier splanchnique) associée à une redistribution de volume vers le compartiment central est aussi un facteur d'importance dans l'augmentation des pressions de remplissage.(267-269) En effet, tout se passe comme si les capacités de stockage du volume sanguin au niveau splanchnique étaient réduites, aboutissant à une plus faible capacité à réguler la quantité de volume passant vers le compartiment central.(270)

En IC, la régulation pathologique du tonus sympathique (34) ainsi que l'état de dysfonction endothéliale (271) expliquent que les variations de capacitance splanchniques jouent un rôle prépondérant dans la détermination des pressions de remplissage ventriculaires.(272, 273) Des données issues de modèles animaux démontrent que la réduction de la capacitance splanchnique est un phénomène dynamique ayant le potentiel de se normaliser. Sur un modèle canin d'IC, la dysfonction systolique induite par stimulation ventriculaire rapide s'accompagne en effet d'une réduction marquée de la capacitance vasculaire totale, avec pour conséquence une augmentation des pressions de remplissage (270); ces altérations se normalisant dans les 2-3 semaines qui suivaient l'arrêt de la stimulation ventriculaire.(270) Chez l'homme, les données sont à ce jour limitées,

mais des résultats préliminaires analysant l'intérêt du blocage nerveux splanchnique dans la réduction du réflexe hépato-spléno-rénal semblent démontrer des résultats encourageants (amélioration de la fonction rénale et une augmentation du débit urinaire), mais nécessitent une validation à plus large échelle.(24)

4.2.3 Spécificités liées aux différents phénotypes d'insuffisance cardiaque

Si les données chez l'homme sont limitées concernant les spécificités de la régulation de la capacitance splanchnique en fonction du phénotype d'IC, il est généralement admis que les patients IC avec fraction d'éjection réduite (ICFER) présentent habituellement une augmentation marquée du volume intravasculaire (avec augmentation des pressions dans l'oreillette droite) et une augmentation de la capacitance veineuse; alors que ceux avec fraction d'éjection préservée (ICFEP) démontrent au contraire une volémie normale ou modérément augmentée et une réduction de la capacitance veineuse splanchnique. Dans un travail récent, Balmain et al. ont rapporté que si la capacitance veineuse des patients avec fraction d'éjection préservée était normale (similaire à celle de sujets contrôles), elle était significativement inférieure à celle des patients avec fraction d'éjection réduite.(272) De fait, ceci permet de comprendre qu'alors que dans des conditions normales, le tonus sympathique permet de maintenir un volume (non contraint) constant au niveau du réservoir splanchnique (274), toute anomalie du tonus sympathique peut potentiellement altérer la fonction réservoir du compartiment splanchnique (275) et ainsi expliquer l'augmentation des pressions de remplissage ventriculaires et la survenue d'une congestion pulmonaire alors même que le volume sanguin total est inchangé.(276) Ces données expliquent aussi les constatations cliniques rapportant que les patients défaillants avec

ICFEP sont particulièrement sensibles aux traitements vasodilatateurs (permettant une baisse rapide des pressions de remplissage ventriculaires) (277); et aux variations même minimales de volémie.(278) De plus, ces différences dans la régulation de la capacitance splanchnique pourraient également être à l'origine des phénomènes d'intolérance à l'effort constatés chez les patients avec ICFEP, en dehors de toute évidence d'inflation hydro sodée.(279)

Pour compléter ce propos, un travail récent par Van Aelst et al. a directement comparé différents marqueurs de congestion veineuse (cliniques, échocardiographiques et neuro hormonaux) dans une population de patients défailants, mettant l'accent sur les spécificités relatives aux phénotypes d'IC.(280) Sous réserve du faible nombre de patients inclus (N=101 défailants), ce travail n'a retrouvé aucune différence en termes de présentation clinique, de retentissement hémodynamique (mesuré en échocardiographie) ou de marqueurs de stretch vasculaire de la congestion veineuse entre les deux phénotypes d'IC.(280) Ce travail est d'intérêt et ses résultats suggèrent qu'en pratique, les deux profils hémodynamiques coexistent fréquemment, et qu'une évaluation hémodynamique rigoureuse est donc nécessaire pour une gestion médicamenteuse optimale.

4.2.4 Rôle du compartiment splanchnique dans la transition vers la décompensation

Le paradigme classique associant congestion et hypervolémie a été remis en cause (281), et de nombreuses données remettent en cause la relation *sine qua non* entre hypervolémie et augmentation des pressions de remplissage, et donc entre hypervolémie et ICA.(261) Ainsi, jusqu'à 50% des patients admis pour décompensation cardiaque ne présentent pas de gain de poids dans les jours qui précèdent leur admission; et près de 30%

ne perdent pas de poids après traitement décongestif bien mené malgré une nette amélioration des symptômes.(273, 282) De fait, la surveillance des variations pondérales a démontré une très faible sensibilité (9%) malgré une excellente spécificité (97%) dans le cadre du suivi des thérapeutiques déplétives.(283) De façon intéressante, des données provenant des travaux sur le monitoring invasif ambulatoire chez les patients défailants ont permis de démontrer que l'augmentation des pressions de remplissage ventriculaires dans les jours précédant l'apparition des symptômes était le seul facteur hémodynamique systématiquement retrouvé; et que cette augmentation des pressions de remplissage était accompagnée d'une prise de poids dans moins de la moitié des cas.(36, 284, 285) Ce processus de transition entre congestion hémodynamique et congestion clinique est détaillé dans la **Figure 18** (286), cette progression se faisant sur plusieurs semaines.

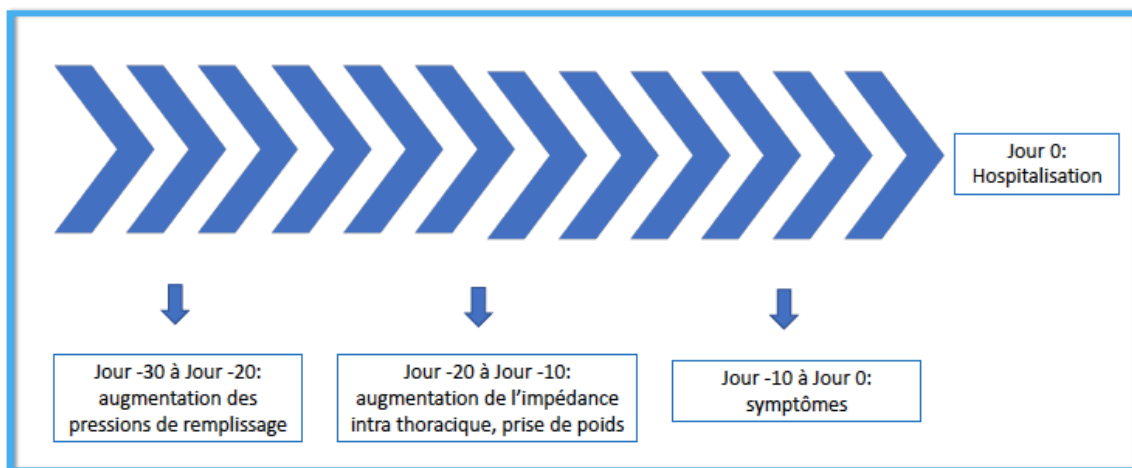


Figure 18 : Cascades d'évènements précédant une hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë. Adapté à partir de Adamson et al.(286)

Enfin, des données relatives à l'évaluation du volume sanguin total à l'aide de traceurs radio marqués (albumine marquée au iodo hippurate - sodium I¹³¹ par exemple) démontrent une grande hétérogénéité dans la distribution de l'excès de volume chez les patients IC

décompensés.(281) De plus, l'existence d'une hypervolémie n'est pas constamment retrouvée chez ces patients puisque jusqu'à 1/3 des patients admis pour un tableau d'ICA sont normo- voire hypovolémiques.(287)

4.3 Stratégies thérapeutiques dédiées

Les stratégies de prise en charge de l'ICA se sont classiquement concentrées sur la gestion de l'inflation hydro sodée, considérée jusque récemment comme l'élément déclencheur de tout épisode de décompensation. Néanmoins, le concept de redistribution de volume plasmatique a récemment émergé (23); et ce particulièrement pour certains phénotypes d'IC pour lesquels les épisodes de décompensation ne sont pas systématiquement accompagnés d'une inflation hydro sodée significative.(22)

En pratique, rétention hydro sodée et redistribution de volume à partir du compartiment vasculaire splanchnique coexistent en ICA, et expliquent ensemble la transition d'un état compensé à un état décompensé.(23, 36) De ce fait, les stratégies thérapeutiques visant à réduire les phénomènes de rétention hydro sodée, et particulièrement celles basées sur l'utilisation des diurétiques de l'anse restent à ce jour le traitement de première intention des tableaux d'ICA.(46, 67, 73) Les lignes directrices Européennes publiées en 2016 concernant le diagnostic et le traitement de l'IC chronique et aiguë retiennent la distinction entre les différents profils (vasculaire, prédominance de redistribution de volume vs. congestif, prédominance de rétention hydro sodée) dans le cadre de l'évaluation hémodynamique initiale du patient décompensé.(46) De fait, les stratégies thérapeutiques ciblant la mobilisation de liquide entre les différents compartiments (et non plus la surcharge hydro sodée) doivent être envisagée lorsque le tableau clinique est évocateur

(profil dit vasculaire, caractérisé par l'absence de rétention hydro sodée marquée et par une pression artérielle élevée).(23) Dans ces cas précis, la réduction de la capacitance vasculaire et la mobilisation anormale de liquide à partir du compartiment splanchnique peut à elle seule prédisposer le patient défaillant à la décompensation, et ce même en l'absence d'augmentation du volume sanguin total ou de modification du statut volémique.(36) La présentation clinique correspond le plus souvent à un tableau de congestion pulmonaire (plutôt que veineuse systémique), le plus souvent isolée (sans prise de poids ou prise de poids minime dans les jours précédents le tableau aigu).(36)

Chapitre 5 : Caractérisation du statut volémique – approches diagnostiques

5.1 Introduction

L'évaluation du statut volémique constitue une partie importante de la routine du clinicien confronté à la prise en charge de l'ICA. Si l'évaluation clinique du statut volémique reste la méthode la plus universellement utilisée, celle-ci a démontré d'importantes lacunes en termes de précision et de reproductibilité.(39) L'analyse échographique extracardiaque multi-site est une technique en plein essor qui pourrait constituer une aide précieuse pour le diagnostic de congestion veineuse (systémique et pulmonaire), offrant la possibilité d'utiliser certaines mesures comme substituts pour une évaluation hémodynamique non invasive de la PVC, du débit cardiaque et des pressions de remplissage entre autres.(288) L'étude des variations de diamètres de la veine cave inférieure (VCI) est un des éléments les plus simples à utiliser au chevet.(289, 290) L'analyse des variations du flux veineux portal et splénique en Doppler est une méthode largement répandue dont l'applicabilité comme outil pour l'évaluation non-invasive de l'hypertension portale chez le patient défaillant est actuellement en cours d'évaluation.(25, 30, 31, 248, 291-299) D'autres mesures, à l'étage rénal (157, 158, 300) et pulmonaire (301-305) sont également décrites dans le cadre du suivi de la balance hydrique chez le patient défaillant. La multiplication des méthodes de mesure pourrait permettre d'offrir d'abord une évaluation multi-paramétrique du point d'euvolémie, situation d'équilibre qui éloigne à la fois des effets délétères de l'hypervolémie chronique et des complications iatrogéniques de la déplétion excessive.

5.2 Approches diagnostiques

L'importante hétérogénéité dans la distribution de l'excès de volume chez le patient défaillant explique d'une part la présentation clinique souvent hétérogène, et de l'autre le risque d'une évaluation incorrecte du statut volémique lorsque celle-ci n'est basée que sur un paramètre unique.(306-309) En effet, prendre en compte la mobilisation potentielle de liquide à partir des espaces interstitiels vers l'espace intravasculaire est un élément crucial pour une prise charge optimale du patient IC, cette mobilisation pouvant expliquer certains effets rebonds observés en clinique, lorsque les signes et symptômes de décompensation réapparaissent chez un patient récemment évalué comme euvolémique et chez lequel les doses de diurétiques avaient été réduites.(281) C'est dans ces conditions que se conçoit l'intérêt de l'utilisation de l'échographie multi-site pour l'estimation du statut volémique chez le patient IC (**Figure 19**).(288)

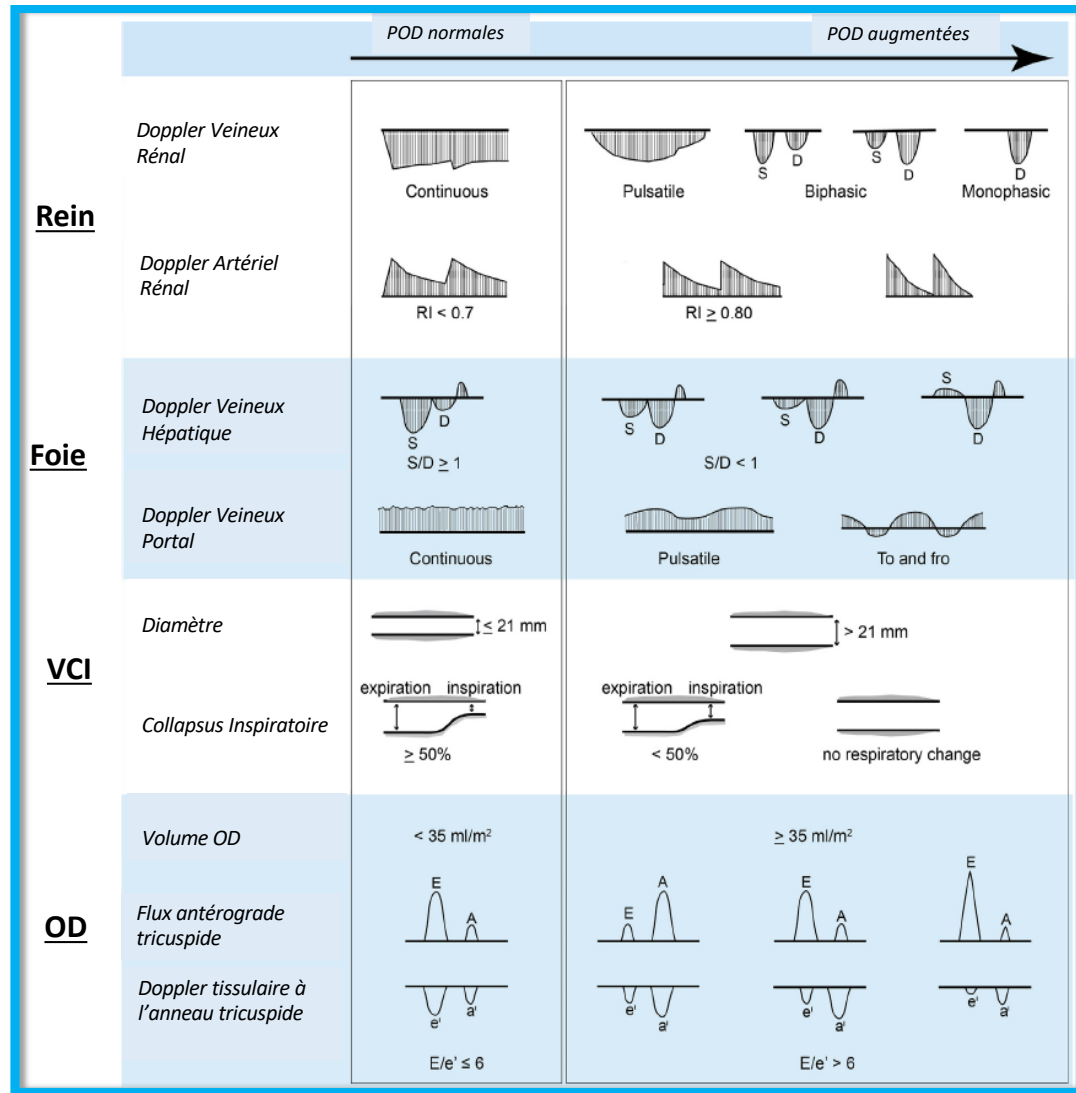


Figure 19 : Variation des profils échographiques en fonction du niveau de congestion veineuse. D : diastole, OD : oreillette droite, POD : pression dans l'oreillette droite, S : systole, VCI : veine cave inférieure. Adapté de Tang et al. (310)

5.3 Résolution de la surcharge hydro sodée

L'un des enjeux majeurs de la prise en charge du patient en ICA est de s'assurer du retour à un état euvolémique. Des données rétrospectives provenant des essais DOSE et CARRESS-HF ont démontré que même en l'absence de signe clinique de congestion systémique ou pulmonaire au congé (absence d'œdème ou d'orthopnée, absence de distension jugulaire), le risque combiné de réadmissions ou mortalité était supérieur à 50% à 60 jours, en comparaison avec les patients présentant une persistance de signes congestifs cliniques qui avaient un taux d'évènements à 60 jours de 68% ($p=0.038$)(257) Ceci suggère le manque de fiabilité de l'examen physique seul pour une évaluation adéquate du retour à l'euvolémie après traitement déplétif dans cette population. Une analyse rétrospective du système CardioMEMS permettant un monitoring invasif ambulatoire des pressions de remplissage centrales et testé dans le cadre de l'essai CHAMPION (The CardioMEMS HF Sensor Allows Monitoring of Pressures to Improve Outcomes in NYHA Functional Class III Heart Failure Patients) a démontré la grande discordance entre l'évaluation clinique et les mesures hémodynamiques.(311) De fait, l'utilisation d'outils diagnostiques adjuvants fait l'objet de nombreux travaux, sans qu'il y ait pour le moment de méthode applicable à la pratique ayant démontré son utilité et sa reproductibilité. Par ailleurs, l'utilisation de marqueurs biologiques indirects de la décongestion efficace telle que l'hémoconcentration a démontré son efficacité sur des données rétrospectives (18), et ce même en cas de SCR associé.(18, 258, 312, 313) Ces marqueurs n'ont cependant jamais été testés pour guider la gestion des traitements déplétif en comparaison à une prise en charge usuelle.

En résumé, et même s'il est clairement démontré que l'obtention d'une décongestion la plus efficace possible est le principal objectif thérapeutique dans le cadre de la prise en

charge du patient ICA, en particulier lorsqu'il existe une atteinte associée des organes cibles, il n'existe à ce jour aucune méthode considérée comme optimale pour l'évaluation du statut volémique du patient défaillant et pour indiquer l'obtention d'une décongestion optimale.

Chapitre 6 : Présentation du projet de recherche

Projet : Les manuscrits détaillés dans ce travail proviennent de trois sous-études issues d'un même projet de recherche. Durant la période allant de Mars 2017 à Septembre 2018, les patients admis dans le département des urgences de l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM) pour un tableau d'ICA ont été évalués.

Critères d'inclusion : 1) Sujets adultes, âgé de plus de 18 ans, ayant reçu une information adaptée et signé un consentement; 2) IC décompensée pour laquelle une hospitalisation d'au moins 24 heures est prévue, avec ou sans diagnostic antérieur de cardiopathie, et ce quelle que soit la fonction systolique du VG; 3) Classe fonctionnelle 2/4 à 4/4 (NYHA) à la prise en charge, définie par l'équipe traitante; 4) Présence de signes cliniques de congestion systémique à l'admission, définis par l'équipe traitante.

Critères d'exclusion : 1) État critique défini par : indication à une ventilation mécanique, à un support inotrope ou vasopresseur, à une assistance circulatoire, à une EER, à une assistance circulatoire, infarctus du myocarde en phase aiguë; 2) Traitement vasodilatateur autre qu'oral ou topique; 3) Arythmie maligne ou étant la cause principale de la décompensation cardiaque (exemple fibrillation auriculaire (FA) rapide); 4) Anémie (hémoglobine < 90g/dl); 5) IRC dialysée ou indication prochaine d'EER; 6) Toute situation pouvant interférer dans l'interprétation des résultats : sepsis associé, injection de produits de contraste iodés dans les 72 heures précédant l'admission, grossesse, index de masse corporelle (IMC) < 20Kg/m² (des anomalies du flux veineux portal ayant été retrouvées chez des patients dont l'IMC est < 20Kg/m² en dehors de toute situation pathologique).

Évènements cliniques : 1) congé de l'hôpital, ou retour à l'euvolémie défini par l'équipe traitante ; 2) Les réadmissions : sont définies comme toute nouvelle admission pour une durée > 24 heures, quelle qu'en soit la cause ; 3) Les décès : sont définis pour tout décès répertorié, quelle qu'en soit la cause.

Protocole de l'étude : Chaque patient recruté a bénéficié dans le cadre du présent travail d'une évaluation standardisée selon le protocole détaillé ci-dessous (organigramme, **Figure 20**).

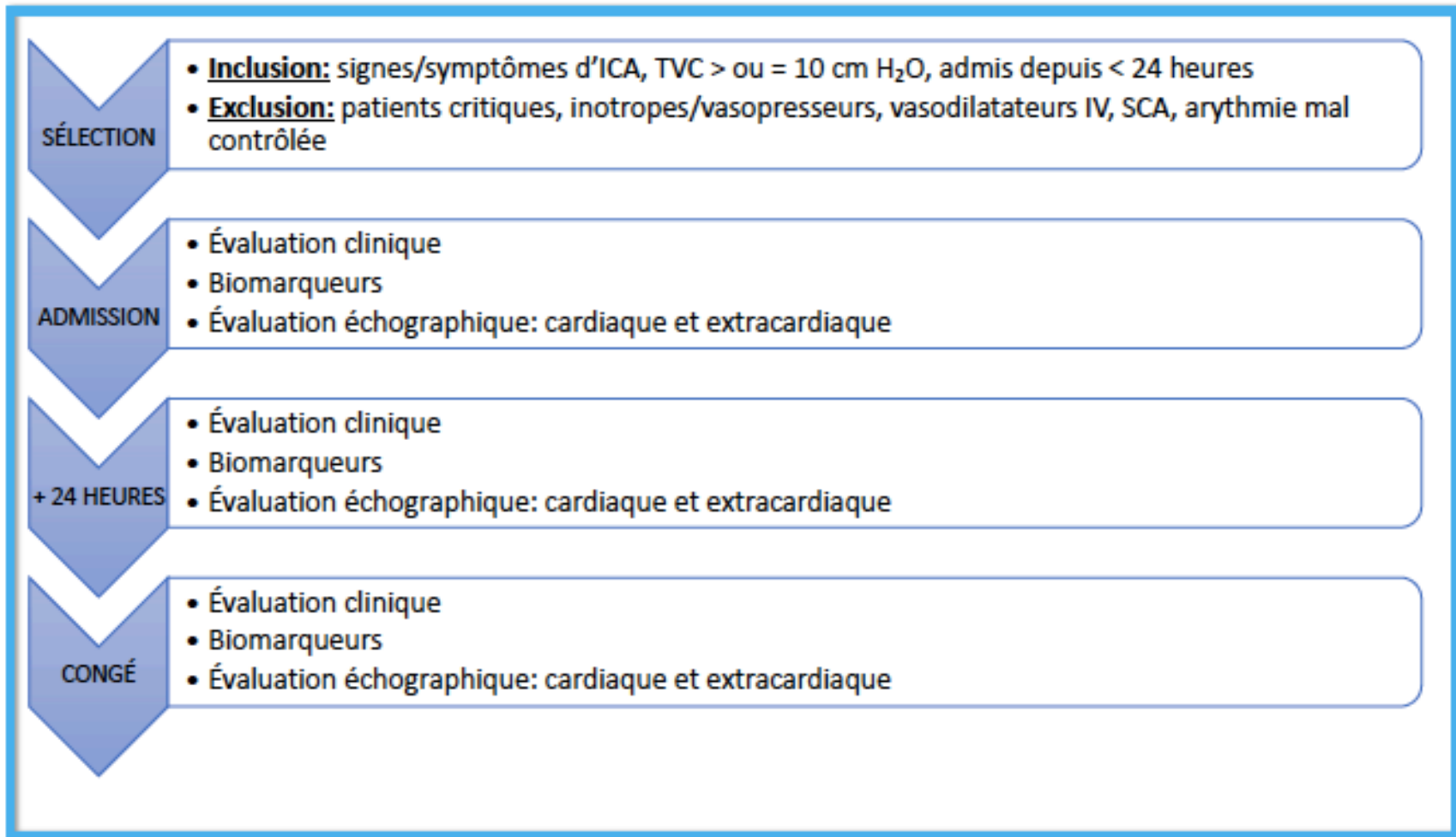


Figure 20 : Organigramme de l'étude. ICA : insuffisance cardiaque aigue, IV : intraveineux, SCA : syndrome coronarien aigu, TVC : tension veineuse centrale.

Visite 1 : Chacun des patients inclus a bénéficié dans le cadre de la Visite 1 des évaluations suivantes : 1) Évaluation clinique standard, 2) Prélèvements sanguins, 3) Évaluation échographique cardiaque et extracardiaque standardisée.

Visite 2 : à 24 heures de la première visite, 1) Évaluation clinique standard, et 2) Évaluation échographique cardiaque et extracardiaque standardisée.

Visite 3 : Au congé de l'hôpital ou retour à l'euvolémie défini par l'équipe traitante : 1) Évaluation clinique standard, 2) Prélèvements sanguins, 3) Évaluation échographique cardiaque et extracardiaque standardisée.

Données collectées :

Données descriptives : âge, sexe, poids de base (poids sec si disponible), facteurs de risque cardiovasculaires, taux de créatinine et le DFG de base, antécédents d'intérêt (procédures cardiovasculaires antérieures, atteinte vasculaire périphérique, maladie pulmonaire obstructive chronique),

Caractéristiques de la cardiopathie : classe fonctionnelle (NYHA), rythme cardiaque de base, type de cardiopathie, Fonctions VD et VG de base, présence d'une valvulopathie (type et sévérité), taux de NT-proBNP de base, présence d'un pacemaker ou d'un défibrillateur, présence de resynchronisation,

Caractéristiques cliniques initiales : poids à l'admission, variations pondérales (24 premières heures), médication habituelle (molécules et posologie), paramètres hémodynamiques de base : pression artérielle, fréquence cardiaque, rythme cardiaque, distension jugulaire (estimation clinique de la PVC),

Données biologiques : créatinine plasmatique et DFG ; Biomarqueurs de stretch ventriculaire : NT-proBNP; Marqueurs de souffrance myocardique : hs-TnT (Troponine hypersensible) ; Marqueurs de congestion hépatique (bilirubine totale) et de cytolysé hépatique (Aspartate aminotransférase, AST et Alanine aminotransférase, ALT),

Données échographiques : Cardiaques : fonction systolique VG (visuelle, Simpson), valvulopathies, dimensions et fonction du VD, insuffisance tricuspидienne (IT), pressions pulmonaires, VCI (diamètre, collapsus > 50% du diamètre de base à l'inspiration), et extracardiaques : Doppler veineux portal et rénal.

Acquisition et analyses des données échographiques : Tous les examens échographiques ont été réalisés au chevet du patient (Philips Sparq ultrasound system) par le même opérateur, le patient étant en décubitus dorsal, à 45 degrés. Chacun des patients inclus a bénéficié d'une évaluation échocardiographique standardisée. Pour le cas spécifique des patients en FA, toutes les valeurs retenues correspondent à la moyenne sur 3-5 cycles cardiaques consécutifs. Pour l'analyse du flux veineux portale, la sonde d'échographie (cardiaque) utilisée pour l'échantillonnage est placée entre le 9ème et 11ème espace intercostal droit, sur la ligne axillaire moyenne. La visualisation directe de la veine portale est facilitée par ses parois hyperéchogènes. L'échantillonnage en mode doppler pulsé permet de différencier le flux portal (mono ou biphasique) des flux veineux (triphase) et artériel hépatiques. Pour un meilleur échantillonnage l'échelle des vitesses est réglée selon les vitesses habituellement observées dans la veine portale (20 – 40 cm/s) afin d'obtenir le meilleur spectre possible. Le pourcentage de pulsatilité a été mesuré comme suit : Pulsatilité (%) = $((V_{max} - V_{min}) / V_{max})$, V_{max} étant la vitesse maximale

du flux sanguin durant le cycle cardiaque et V_{min} la vitesse minimale. Pour cette analyse, la pulsatilité portale est considérée comme anormale quand $\geq 50\%$.(247) La variabilité inter- et intra-observateur a été documentée antérieurement.(315) L'analyse des flux veineux rénal (droit et gauche) suit la même technique d'échantillonnage que celle décrite dans la littérature.(157) L'échantillonnage est réalisé au niveau de chacun des deux pôles et de la zone médiane, à la jonction cortico-médullaire de chacun des deux reins. La reproductibilité inter-observateur est également satisfaisante pour ce type d'échantillonnage, tel que rapporté antérieurement.(29) Pour notre travail, l'analyse a porté sur le meilleur flux obtenu dans chacun des deux reins. Pour l'interprétation des résultats, nous n'avons pas retenu les flux discordants, considérés dans notre analyse comme non interprétables et donc manquants. Les mesures de diamètre de la VCI sont réalisées par voie sous-costale. La fonction VD a été analysée dans le cadre de notre travail à la fois visuellement (analyse de la fonction VD globale en mode bidimensionnel, coupe apicale 4 cavités), et par les critères échographiques objectifs mesurant la fonction longitudinale du VD : 1-TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion ou excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide), paramètre de fonction longitudinale du VD, acquis en mode Temps-Mouvement (temps-mouvement), normal si $> 16.5\text{mm}$.(316)

Calcul de puissance : Prenant en compte une incidence de 40% de survenue d'IRA, une prévalence de 30% pour les anomalies du flux veineux portal (basé sur des données locales issues de populations chirurgicales), et considérant que les patients avec pulsatilité portale anormale sont à haut risque de développer une IRA (rapport des cotes ou «odds

ratio» (OR) = 4), un échantillon de 70 patients aura une puissance de 88% pour détecter la différence attendue dans le risque d'IRA avec un degré de significativité de 95%.

Suivi : Un contact téléphonique a été réalisé à 30 et 60 jours à partir de la date de congé, puis un dernier contact est effectué en Mars 2019. Ont été évalués la survenue des évènements cliniques suivants : réhospitalisation et décès de toutes causes.

Chapitre 7 : Manuscrit 1

7.1 Introduction

Comme décrit précédemment dans ce travail, le suivi rapproché des variations intra-hospitalières de la créatinine constitue un élément essentiel du suivi des patients pris en charge pour ICA, et va souvent orienter les décisions thérapeutiques en termes de gestion des thérapies déplétives, particulièrement lorsque s'installe un SCR 1. Il n'est en effet pas rare d'observer en pratique une gestion des traitements diurétiques essentiellement basée sur l'évolution de la fonction rénale durant le séjour hospitalier, sans forcément tenir compte des modifications du statut volémique. Néanmoins, il existe des données allant dans le sens du caractère cosmétique des changements aigus des chiffres de créatinine lors d'un épisode d'ICA, et c'est l'inefficacité de la déplétion au moment du congé (plus que l'augmentation de la créatinine sérique) qui semble porter l'essentiel du fardeau en termes de pronostic à moyen et long-terme. Dans ce premier manuscrit, nous avons voulu caractériser les caractéristiques cliniques et biochimiques, ainsi que les mécanismes physiopathologiques potentiellement impliqués dans les changements des chiffres de créatinine sérique sur une population de patients pris en charge pour ICA, en portant une emphase particulière sur l'évaluation non-invasive des paramètres de congestion splanchnique et de l'hémodynamique intra-rénale. De plus, nous avons voulu évaluer l'impact de l'existence d'une dysfonction VD sur ces paramètres. Ce manuscrit est publié dans *ESC-HF* (DOI: 10.1002/ehf2.12732).

7.2 Contributions des co-auteurs

<u>Auteurs</u>	<u>Affiliations</u>	<u>Contributions</u>
Nadia Bouabdallaoui	Département de médecine, Institut de Cardiologie de Montréal et Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada	Contribution substantielle à la conception de l'étude, au recrutement des participants, à la réalisation de toutes les explorations échographiques, à la collecte de données, à l'analyse et à l'interprétation des résultats; Rédaction du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit; Auteur correspondant, responsable des aspects liés à l'exactitude des données publiées et à l'intégrité du travail présenté.
William Beaubien-Souigny	Département de néphrologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada	Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
André Y. Denault	Département d'anesthésie et soins intensifs, Institut de Cardiologie de Montréal et Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada	Transmission de la technique échographique; Rédaction et révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
Jean L. Rouleau	Département de médecine, Institut de Cardiologie de Montréal et Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada	Contribution à la conception de l'étude et à l'interprétation des résultats; Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.

7.3 Manuscrit

Titre: Impacts of Right Ventricular Function and Venous Congestion on Renal Response during Depletion in Acute Heart Failure

Auteurs: Nadia Bouabdallaoui MD, William Beaubien-Souligny MD, André Y. Denault MD PhD and Jean L. Rouleau MD

Affiliations: From the Departments of medicine (NB and JLR), Anesthesia and Critical Care Division (AYD) of the Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, Québec, Canada and the Division of Nephrology (WBS), Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Québec, Canada

Abstract: Aims: Venous congestion is a major determinant of worsening renal function (WRF) in acute decompensated heart failure (ADHF), particularly when associated with right ventricular (RV) dysfunction. Whether the individual impacts of hemodynamic variables on renal outcomes in ADHF is modified according to RV function remains unclear. We aimed to determine the association between hemodynamic parameters and early changes in renal function during depletive therapy, and explore the association of these changes with clinical outcomes. Methods: WRF was defined as any increase in creatinine after 24 hours of depletive therapy, and improvement in renal function (IRF) as any decrease. Assessments were prospectively obtained on admission, 24 hours later and at discharge. Results: Out of the 105 patients enrolled, 45% had IRF, and 41% poor RV. At baseline, patients evolving towards IRF had a lower mean arterial pressure (MAP, 84.7 ± 13.9 vs. 90.9 ± 15.2 mmHg), a lower renal perfusion pressure (69.4 ± 16.2 vs. 75.4 ± 15.1 mmHg), and a poorer RV function (TAPSE 16.5 ± 6.0 vs. 18.8 ± 5.6 mm) in

comparison with those with WRF (all $p < 0.05$). In a multivariate linear regression model, TAPSE was the dominant parameter correlated with early changes in creatinine when RV was poor ($\beta = 0.337$), whereas MAP ($\beta = -0.334$) and cardiac output ($\beta = -0.298$) were the only parameters correlated with renal function in patients with preserved RV function (all $p < 0.05$). RV dysfunction, but not early changes in renal function, was associated with post-discharge clinical events. Conclusions: RV dysfunction is a predictor of an early but transient progression to IRF during depletive therapy. RV dysfunction modifies the individual impact of various hemodynamic variables on the early trajectory of renal function in ADHF.

Keywords: Acute Decompensated Heart Failure, Congestion, Worsening of renal function, Depletive therapy, Right ventricular function.

Abbreviations:

ADHF: acute decompensated heart failure

CO: cardiac output

CVP: central venous pressure

eGFR: estimated glomerular filtration rate

HF: heart failure

IQR: interquartile range

IRF: improvement of renal function

IRVF: intra renal venous flow

JVD: jugular vein distension

LVEF: left ventricular ejection fraction

LVOT: left ventricular outflow tract

MAP: mean arterial pressure

NYHA: New York Heart Association class

PASP: pulmonary artery systolic pressure

PP: perfusion pressure

PVPI: portal vein pulsatility index

RV: right ventricle/ventricular

SD: standard deviation

TAPSE: tricuspid annular plan systolic excursion

TR: tricuspid regurgitation

VTI: velocity time interval

WRF: worsening of renal function

Introduction:

Venous congestion has been shown to play a major role on changes in renal function in acute decompensated heart failure (ADHF), particularly when associated with right ventricular (RV) dysfunction.(1) Recent data have challenged the assumption that worsening renal function (WRF) was driven by other hemodynamic alterations such as decreased cardiac output (CO).(2, 3) WRF, when it occurs, has been associated with a worse outcome, and frequently limits the speed with which patients are returned to a euvolemic state, and consequently prolongs hospitalization.(4) However, this association with poor outcomes does not seem to be linear (5), such that improvement in renal function (IRF) in the setting of ADHF has been associated with a more advanced disease (6) and an

even worse prognosis. (5, 7) Moreover, whether the individual impacts of hemodynamic variables on renal outcomes in ADHF is modified according to baseline RV function remains unclear.

RV systolic function is commonly estimated using the tricuspid annular plan systolic excursion (TAPSE), which reflects longitudinal RV function.(8) TAPSE has been shown to be associated with other markers of RV dysfunction (9) and with poor outcomes in various situations including HF (10) and pulmonary hypertension.(11) However, the accurate assessment of RV systolic function at the bedside in patients managed for ADHF remains challenging. Recently, ultrasound markers of RV-associated venous congestion, including measures of portal congestion (12) along with markers assessing impaired intra renal hemodynamics (13) have emerged. These markers have been associated with increased right atrial pressure in various settings (14, 15), and have been associated with poor outcomes in HF (13), cardiac surgery (16) and pulmonary hypertension.(17) However, no comprehensive approach that includes an assessment of renal and portal congestion has been developed yet in ADHF, and no studies have focused on their relationship to the trajectory changes of renal function during the first 24 hours during depletive therapy.

This study was thus undertaken to: 1- Describe patient characteristics, including the ultrasound markers of venous congestion and RV function, according to early (24 hours) changes in renal function and how these evolve until hospital discharge; 2- Assess the impacts of these changes on the trajectory of renal function during the first 24 hours, and

whether baseline RV dysfunction modifies these impacts; and 3- Explore the association of early changes in renal function, baseline RV function and post-discharge outcomes.

Methods:

Patients selection and study design

The study was approved by the institutional review board of the Montreal Heart Institute. Patients without hemodynamic compromise, with signs and symptoms of ADHF and New York Heart Association (NYHA) functional class II–IV symptoms managed with intravenous (IV) diuretics from April 2017 to November 2018 were included in this prospective cohort study. Non-invasive hemodynamic assessments were prospectively obtained at 3 specific time period: following enrolment on hospital admission, after 24 hours of depletive therapy and again at discharge. Portal and renal markers were not made available to the clinician in charge of the patient for decision-making.

Definitions and outcomes

Day-to-day changes in renal function based on changes in serum creatinine values were prospectively collected. The first creatinine value was obtained in the emergency department and was considered as the baseline value. For the specific purpose of this work, IRF was defined as any absolute decrease in serum creatinine, and WRF as no change or any increase after 24 hours of depletive therapy. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) at baseline was calculated by the Modified Diet and Renal Disease equation based on serum creatinine at admission and 24 hours.(18) The clinical assessment of congestion was based on central venous pressure (CVP). CVP was estimated using jugular vein

distension (JVD), which was clinically assessed by the treating team. Renal perfusion pressure (PP) was calculated as follows: Renal PP = MAP – CVP, where MAP stands for mean arterial pressure. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was assessed using the Simpson’s equation as per most recent guidelines.(8, 19) RV systolic function was assessed using the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), and values ≥ 16.5 mm defined a preserved RV systolic function.(8, 19) CO was estimated using the following formula: $CO = 3.14 * LVOT-d^2 / 4 * LVOT-VTI * HR$ (Heart rate (HR), left ventricular outflow tract diameter (LVOT-d, mm), LVOT velocity-time integral (LVOT-VTI, cm)). The simplified Bernoulli equation was used to calculate pulmonary artery systolic pressure (PASP) using peak tricuspid regurgitation (TR) velocity.(8, 20) Major clinical outcomes were all-cause deaths alone, all-cause hospitalization alone and the combination of death and hospitalization from any causes.

Ultrasound assessment of portal and renal Doppler flow

Ultrasound assessment of portal venous flow was performed at the bedside as previously published, and was based on the calculation of portal vein pulsatility index (PVPI).(21) Abnormal or discontinuous portal flow was defined for values of PVPI > 50%.(14, 15, 21, 22) Intra renal venous flow (IRVF) using renal Doppler ultrasonography at the level of renal parenchymal veins was used for profiling intra renal hemodynamics as presented in Figure 1, and was obtained as previously published.(13, 23) Abnormal or discontinuous IRVF patterns have been related to increased interstitial pressures within the kidney in the setting of increased venous congestion. (23)

Statistical analysis

Results are presented using counts and percentages for categorical variables and mean \pm standard deviation (SD) or median [interquartile range (IQR)] for continuous variables, where appropriate. The groups (IRF vs. WRF, and poor vs. preserved RV function) were compared using Chi-square and exact Fisher test (for categorical variables), Student-t tests and Mann-Whitney U tests (for continuous variables), as appropriate. Paired samples t-test and paired samples Wilcoxon test were used for paired data, as appropriate. To determine the associations between changes in creatinine between 24-hour and baseline, and various hemodynamic variables, a stepwise linear regression model was used, and included the following hemodynamic parameters: delta MAP (change between 24 hours and baseline), delta CVP (change between 24 hours and baseline), delta CO (change between 24 hours and baseline) and TAPSE. Finally, the Kaplan-Meier method was used to draw the stratified composite event-free rates (hospitalization or death), and the log-rank test was used to compare the survival curves according to early changes in renal function (WRF vs. IRF) and to RV systolic function at baseline (poor vs. preserved). All analyses were conducted using SPSS version 24 (IBM, Armonk, NY) and p-values <0.05 were considered to be statistically significant.

Results:

Patients population

Recruitment process is demonstrated in Figure 2, and baseline characteristics in Table 1. PVPI was considered interpretable in all patients on hospital admission, at 24 hours and at discharge, and IRVF was considered interpretable in 86 patients at baseline, 88 patients at 24 hours and 89 at discharge. The 105 patients were predominantly male

(74.3%) aged 74.0 ± 11.3 years, and presented in NYHA functional class III (66.7%). At the time of hospital admission, CVP 15.7 ± 4.3 cm H₂O, MAP was 88.2 ± 14.9 mmHg, renal PP 72.7 ± 15.8 mmHg and CO 4.7 ± 1.6 l/min. Baseline mean LVEF was $41.5 \pm 16.3\%$. RV dysfunction was frequent with poor RV systolic function in 41% of patients and mean TAPSE 17.8 ± 5.9 mm. Overall, 65.7% of patients had discontinuous portal flow and 62.8% had discontinuous IRVF on hospital admission. At baseline, creatinine was 129.1 ± 48.2 μ mol/l, eGFR 63.2 ± 29.9 ml/min/1.73m² and NT-proBNP was 4474.0 pg/L (IQR 2463.0-7351.5).

Baseline characteristics according to early changes in renal function

Overall, 45% of patients evolved towards an IRF after 24 hours of depletive therapy. Although CVP was similar at baseline in both groups ($p > 0.05$), patients with an early IRF had a lower MAP (84.7 ± 13.9 vs. 90.9 ± 15.2 mm Hg, $p = 0.032$), a lower renal PP (69.4 ± 16.2 vs. 75.4 ± 15.1 mmHg, $p = 0.056$) and tended to have a lower CO (4.4 ± 1.5 vs. 5.0 ± 1.6 l/min, $p = 0.070$) when compared to patients that progressed to WRF. Patients presenting with an early IRF had a poorer RV systolic function (TAPSE 16.5 ± 6.0 vs. 18.8 ± 5.6 mm, $p = 0.043$) in comparison to those with WRF. At baseline, there was no significant difference between groups in terms of markers of portal or renal congestion (both $p > 0.05$), although patients with IRF had poorer renal function (creatinine 140.5 ± 51.9 vs. 119.8 ± 43.3 μ mol/l, $p = 0.031$) on hospital admission as compared with those presenting a WRF. Notably, patients with IRF were receiving more MRAs (49% vs. 29%, $p = 0.032$), but similar beta blockers, loop diuretics and ACEi/ARB/ARNI (all $p > 0.05$) pre-admission (Table 1, Figure 3).

Baseline characteristics according to RV systolic function

Overall, 41% of patients (N=43) had poor RV systolic function at baseline as previously defined. There were no significant differences in terms of other hemodynamic parameters (MAP, CO and LVEF) or renal function at baseline according to baseline RV status (all $p>0.05$). When compared to patients with preserved RV systolic function, patients with poor RV function were severely symptomatic at the time of hospital admission (81.4% vs. 56.5% were in NYHA class III, $p=0.024$), they had higher CVP (17.4 ± 3.9 vs. 14.6 ± 4.3 , $p=0.001$) and lower renal PP (68.3 ± 13.7 vs. 75.7 ± 16.6 , $p=0.014$). In addition, patients with poor RV systolic function displayed significantly more features of portal and renal congestion when compared with those with preserved RV, with 83.7% vs. 53.2% having discontinuous portal flow and 78.4% vs. 51.0% having discontinuous IRVF, respectively, both $p<0.05$ (Table 1).

Characteristics of patients after 24 hours of depletion

After 24 hours of depletive therapy, and despite similar doses of IV furosemide (130.2 ± 76.9 vs. 116.2 ± 82.7 mg IV furosemide-equivalent, $p=0.372$) and urine output during the first 24 hours (1813.9 ± 774.2 vs. 2053.8 ± 819.8 , $p=0.127$), patients with IRF had more evidence of persistent venous congestion either assessed clinically (CVP, 12.0 ± 4.3 vs. 10.2 ± 3.9 cm H₂O, $p=0.021$), or using ultrasound markers of portal (discontinuous portal flow 46.8% vs. 25.9%, $p=0.021$) and renal (discontinuous IRVF 61.5% vs. 36.7%, $p=0.018$) congestion when compared to patients with WRF. Baseline differences in renal function (creatinine, 131.0 ± 50.1 vs. 127.9 ± 44.3 $\mu\text{mol/l}$, $p=0.743$) and in MAP ($85.8 \pm$

13.9 vs. 87.1 ± 12.0 mmHg, $p=0.594$) had disappeared according to whether patients progressed towards an early IRF vs. WRF (Table 2).

Patients with poor RV systolic function also trended to more frequently unresolved congestion after 24 hours of depletion with higher CVP (12.8 ± 4.1 vs. 9.7 ± 3.7 , $p<0.001$) and more portal (58.1% vs. 19.4%, $p<0.001$) and renal congestion (67.6% vs. 33.3%, $p=0.001$), and to poorer response to depletive therapy with lower urine output (1675.8 ± 480.3 vs. 2134.1 ± 926.4 , $p=0.001$) when compared to those with preserved RV systolic (Table 2).

Characteristics of patients at hospital discharge

At the time of hospital discharge, patients with an early IRF vs. WRF had received similar total furosemide doses (480 (IQR 300-1120) vs. 450 (IQR 270-740) mg), had similar body weight loss (-3.9 kg \pm 3.3 vs. -4.3 kg \pm 4.6), and length of stay, (7.9 ± 6.5 vs. 8.0 ± 7.7 days), all $p>0.05$. Hemodynamic (MAP, renal PP, CO) and renal (creatinine 138.5 ± 62.1 vs. 135.9 ± 55.7 $\mu\text{mol/l}$) status between patients with an early IRF vs. WRF were again no longer significant (all $p>0.05$). As at 24 hours, patients with an early IRF demonstrated a trend to a higher CVP (9.0 ± 3.2 vs. 8.0 ± 2.8 mmHg, $p=0.086$) and evidence of more frequent altered portal (discontinuous portal flow 39.1% vs. 15.8%, $p=0.007$) and renal (discontinuous IRVF 60.0% vs. 32.7%, $p=0.009$) flow when compared with those with an early WRF (Supplemental Table S-1).

Patients with a poor RV systolic function also displayed features of a less effective venous congestion despite a trend towards higher doses of total furosemide (520.0 (320.0-

1200.0) vs. 410.0 (240.0-740.0), $p=0.081$) and a longer length of stay (10.0 ± 8.4 vs. 6.5 ± 5.8 , $p=0.023$) in comparison with patients with preserved RV systolic function. As such, patients with RV systolic dysfunction had a higher CVP (9.6 ± 3.4 vs. 7.6 ± 2.4 , $p=0.002$), and more features of portal (45.2% vs. 13.1%, $p<0.001$) and renal congestion (67.6% vs. 28.8%, $p<0.001$) at hospital discharge when compared to those with preserved RV function (Supplemental Table S-1).

Changes in the hemodynamic and ultrasound markers of renal and portal congestion according to early changes in renal function (IRF vs. WRF) and RV function at baseline (poor vs. preserved RV function) are demonstrated in Figures 3 and 4, respectively. In patients that presented an early IRF vs. WRF, change in MAP and in CO tended to inversely track with changes in renal function, such that by 24 hours and again at discharge, baseline differences between groups were no longer significant (Figure 3). However, evidence of altered portal and renal venous flow remained significantly higher in patients who had an early IRF vs. WRF at 24 hours and during the hospital course (Figure 3), also evidenced in patients with poor RV function when compared with those with preserved RV (Figure 4).

Associations between RV systolic function, venous congestion and early changes in renal function

A stepwise linear regression model was performed to explore the associations between absolute changes in creatinine between 24-hour and baseline, and the hemodynamic variables previously listed. Overall, and although correlations were weak, delta MAP ($\beta=-0.262$, $p=0.009$), delta CO ($\beta=-0.230$, $p=0.021$) and TAPSE ($\beta=0.203$, $p=0.042$) were the variables correlated with early changes in creatinine. Amongst patients

with a preserved RV systolic function, delta MAP ($\beta=-0.334$, $p=0.010$) and delta CO ($\beta=-0.298$, $p=0.020$) remained significantly associated with changes in renal function, whereas in patients with a poor RV systolic function, only TAPSE ($\beta=0.337$, $p=0.044$) was significantly associated with changes in creatinine (Table 3).

Associations with outcomes

At hospital discharge, there were no differences in terms of HF medication according to whether patients had an early IRF vs. WRF (all $p>0.05$). Overall, 28.6% of patients died and 68.6% were readmitted for any cause at a median follow-up of 188 days (50-423). There were no differences in terms of all-cause mortality (34.0 vs. 24.1% in IRF vs. WRF patients, respectively, log-rank 0.270), all-cause hospitalization (74.5 vs. 63.8%, respectively, log-rank 0.353) and all-cause deaths or hospitalizations at last follow-up (83.0 vs. 70.7%, respectively, log-rank 0.318) according to early changes in renal function (Supplemental Table S-1, Supplemental Figure S-1).

Patients with a poor RV systolic function tended to receive less ACEi/ARBs/ARNI at discharge in comparison with those with preserved RV function (45.2% vs. 62.9%, $p=0.057$), but there were no significant differences in terms of other HF medication. Patients with poor RV function demonstrated significantly poorer outcomes with higher rates of all-cause mortality (44.2% vs. 17.7%, log-rank=0.010) but no significant differences in terms of all-cause hospitalizations (log-rank=0.717) or combined deaths and hospitalizations at last follow-up (log-rank=0.347) (Supplemental Table S-1, Supplemental Figure S-1).

Discussion:

This work suggests the following: 1- At baseline, patients with ADHF that will evolve towards an early IRF under depletive therapy have more altered hemodynamic, renal and RV status but similar venous congestion in comparison with those that will present a WRF, 2- After 24 hours of depletive therapy, all the baseline differences between patients with IRF vs. WRF had disappeared, the only remaining being less effective decongestion in patients with IRF, 3- In a stepwise linear regression model, hemodynamic variables associated with the early renal trajectory appear to vary according to whether RV function is preserved or not at baseline, such that the degree of RV systolic function became the dominant determinant of changes in renal function after 24 hours of depletion in the sub-group of patients with poor RV function, 4- That early in-hospital renal trajectory did not have a major impact on outcomes as compared to the presence of RV systolic dysfunction.

Changes in hemodynamic variables and renal outcomes in ADHF

Venous congestion has been considered as a major determinant of renal outcomes in HF (1, 24), and studies have shown that early improvement in renal function may be partly due to decongestion of the kidney.(24) In this study, there were no significant differences in clinical and ultrasound markers of volume overload at baseline between patients whether they had an improvement or worsening in their renal function after 24 hours of depletion. However, patients with IRF more frequently had evidence of persistent renal and portal congestion at discharge despite similar diuresis and resolution of signs of venous congestion. In the present work, patients with IRF had more advanced disease,

poorer hemodynamics and significantly poorer RV function on hospital admission in comparison with patients with early WRF. These results are consistent with those of others that have shown that patients with WRF have less advanced heart failure (5, 7), less RV dysfunction (6) and a better CO (6) than patients that maintain or improve renal function during depletive therapy. The present study extends these findings to more clearly define the admission hemodynamic, cardiac, portal and renal characteristics of patients with IRF or WRF; and contrasts their early and late in-hospital courses. Previous studies have hypothesized that patients with IRF may have deteriorated their renal function prior to admission due to the adverse effects of volume overload leading to venous congestion.(5) This study supports this hypothesis and, although speculative, our results may suggest that reduced MAP, and to a certain extent reduced CO and renal PP, may have contributed to this preadmission renal deterioration, and that the reversal of these abnormalities may have contributed to the early IRF in these patients.

Trajectory of renal function and RV function in ADHF

Patients from this study who evolved towards an IRF after 24 hours of depletion had poorer RV systolic function at baseline. This would suggest that RV dysfunction may have contributed to a variable susceptibility to the deleterious effects of volume overload, with more impaired hemodynamics and a more altered renal function on hospital admission in these patients in comparison with those who progressed to WRF. While patients with a preserved RV function appear to demonstrate an expected response to depletion (WRF associated with effective decongestion), those with IRF experience a transient improvement in renal function and a less effective decongestion during their hospital

course. Taken together, these results may suggest that various hemodynamic determinants may have an impact of whether renal function improves or deteriorates during the first 24 hours of depletive therapy in ADHF, and that the individual impact of each determinant may change according to RV function and to the response to depletion. The role of the RV in determining the early renal response to decongestive therapy has already been reported (6), but this is the first time that an association with both portal and renal congestion was documented in ADHF.

Associations with outcomes

Although renal impairment has been traditionally associated with a wide range of poor outcomes in HF (4), recent data suggest that changes in cardiac status along with the context accompanying renal dysfunction, rather than renal dysfunction itself, could be the real driver of a poor prognosis.(25-27) A previous study of a large cohort of patients with ADHF found that patients with in-hospital IRF had a worse prognosis as compared with other patients (28), while another found a worse prognosis if WRF was persistent post-discharge.(29) Another large study of patients with ADHF found a non-statistically significant increase in death in patients with IRF (5), while yet another large study found no difference in outcomes regardless of in-hospital renal trajectory.(30) Considering that patients with IRF also have more advanced cardiac disease, a relationship with worse outcomes would be expected, but has been difficult to document, perhaps due to the overall risk and complexity of these patients. Furthermore, that baseline differences in cardiac, systemic and renal variables had disappeared by 24 hours of diuresis in this work was

surprising, and may help explain the lack of significant difference in outcomes according to in-hospital renal trajectory.

Limitations

Our study has several limitations. The cohort is small and from a single center, which limits the strength of our conclusions, particularly in terms of assessing the potential differential response of patients according to HF with preserved or reduced LVEF. Furthermore, the important number of patients declining the study may represent a potential selection bias. RV systolic dysfunction was characterized using a unique ultrasound parameter (TAPSE) and analyzed as present or absent, which may limit the accuracy of identifying the nuances of RV dysfunction. Ultrasound assessment of intra renal venous flow was interpretable in a little over 80% of the whole cohort, which limited our ability to evaluate its accuracy in this context. Hemodynamic parameters were all assessed non-invasively, and such monitoring may imply a certain degree of uncertainty. This being said, this is the largest cohort of patients with ADHF undergoing decongestive therapy in which hemodynamics and both intra renal and portal hemodynamics were prospectively assessed at various time points and correlated with changes in renal function.

Conclusion:

Early improvement in renal function in ADHF under depletive therapy is demonstrated in patients with more advanced disease and poorer RV systolic function at baseline, and appears to be associated with a less effective decongestion during the hospital course. The presence of an RV dysfunction is shown to modify the individual impact of various

hemodynamic variables on the early trajectory of renal function in this setting. In this relatively small cohort, RV status at admission but not in-hospital renal trajectory, has shown to be associated with post discharge outcomes.

Acknowledgements: The authors would like to thank Denis Babin for his precious help.

Conflicts of interest: None reported with regards to this manuscript.

References:

1. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(13):1268-74.
2. Damman K, Navis G, Smilde TD, Voors AA, van der Bij W, van Veldhuisen DJ, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(9):872-8.
3. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J.* 2015;36(23):1437-44.
4. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(7):455-69.

5. Testani JM, McCauley BD, Chen J, Coca SG, Cappola TP, Kimmel SE. Clinical characteristics and outcomes of patients with improvement in renal function during the treatment of decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2011;17(12):993-1000.
6. Testani JM, Khera AV, St John Sutton MG, Keane MG, Wieggers SE, Shannon RP, et al. Effect of right ventricular function and venous congestion on cardiorenal interactions during the treatment of decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2010;105(4):511-6.
7. Testani JM, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Characteristics of patients with improvement or worsening in renal function during treatment of acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2010;106(12):1763-9.
8. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.
9. Anavekar NS, Gerson D, Skali H, Kwong RY, Yucel EK, Solomon SD. Two-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography.* 2007;24(5):452-6.
10. Anavekar NS, Skali H, Bourgoun M, Ghali JK, Kober L, Maggioni AP, et al. Usefulness of right ventricular fractional area change to predict death, heart failure, and

stroke following myocardial infarction (from the VALIANT ECHO Study). *Am J Cardiol.* 2008;101(5):607-12.

11. Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2000;85(7):837-42.

12. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WH, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(6):485-95.

13. Iida N, Seo Y, Sai S, Machino-Ohtsuka T, Yamamoto M, Ishizu T, et al. Clinical Implications of Intrarenal Hemodynamic Evaluation by Doppler Ultrasonography in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4(8):674-82.

14. Gallix BP, Taourel P, Dauzat M, Bruel JM, Lafortune M. Flow pulsatility in the portal venous system: a study of Doppler sonography in healthy adults. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169(1):141-4.

15. Ikeda Y, Ishii S, Yazaki M, Fujita T, Iida Y, Kaida T, et al. Portal congestion and intestinal edema in hospitalized patients with heart failure. *Heart Vessels.* 2018;33(7):740-51.

16. Beaubien-Souligny W, Benkreira A, Robillard P, Bouabdallaoui N, Chasse M, Desjardins G, et al. Alterations in Portal Vein Flow and Intrarenal Venous Flow Are

Associated With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Prospective Observational Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(19):e009961.

17. Husain-Syed F, Birk HW, Ronco C, Schormann T, Tello K, Richter MJ, et al. Doppler-Derived Renal Venous Stasis Index in the Prognosis of Right Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(21):e013584.

18. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):247-54.

19. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(20):e578-e622.

20. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.

21. Denault AY, Azzam MA, Beaubien-Souligny W. Imaging portal venous flow to aid assessment of right ventricular dysfunction. *Can J Anaesth.* 2018;65(11):1260-1.

22. Goncalvesova E, Lesny P, Luknar M, Solik P, Varga I. Changes of portal flow in heart failure patients with liver congestion. *Bratisl Lek Listy.* 2010;111(12):635-9.

23. Nijst P, Martens P, Dupont M, Tang WHW, Mullens W. Intrarenal Flow Alterations During Transition From Euvolemia to Intravascular Volume Expansion in Heart Failure Patients. *JACC Heart Fail.* 2017;5(9):672-81.
24. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):589-96.
25. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation.* 2010;122(3):265-72.
26. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coca SG. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2011;4(6):685-91.
27. Testani JM, Damman K, Brisco MA, Chen S, Laur O, Kula AJ, et al. A combined-biomarker approach to clinical phenotyping renal dysfunction in heart failure. *J Card Fail.* 2014;20(12):912-9.
28. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, et al. Relevance of Changes in Serum Creatinine During a Heart Failure Trial of Decongestive Strategies: Insights From the DOSE Trial. *J Card Fail.* 2016;22(10):753-60.

29. Aronson D, Burger AJ. The relationship between transient and persistent worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2010;16(7):541-7.

30. Beldhuis IE, Streng KW, van der Meer P, Maaten JMT, O'Connor CM, Metra M, et al. Trajectories of Changes in Renal Function in Patients with Acute Heart Failure. *J Card Fail.* 2019.

Figures legends:

Figure 1: Intra renal venous flow (IRVF) assessment using abdominal ultrasound. A: Probe placement in the posterior axillary position using the Vimedix simulator (with permission of CAE Healthcare, St-Laurent, Canada). B: Longitudinal view of the right kidney with color Doppler identifying interlobar vessels. C, D and E: IRVF patterns: Normal pattern, venous flow in continuous during the cardiac cycle (C), Abnormal patterns: Discontinuous biphasic venous flow (D) and Discontinuous monophasic venous flow (E, venous flow is exclusively diastolic in this pattern). (Reprinted with permission from Taylor and Francis Group, LLC, a division of Informa plc).

Figure 2: Selection process.

Figure 3: Changes in hemodynamic parameters (at baseline, 24 hours and at discharge) according to changes in renal function after 24 hours of depletive therapy. Red: WRF at 24 hours and Blue: IRF at 24 hours. * refers to statistical significance.

Figure 4: Changes in hemodynamic parameters (at baseline, 24 hours and at discharge) according to baseline RV function. Red: poor RV function, and Blue: preserved RV function. * refers to statistical significance.

Supplemental Figure S-1: Event-free survival from all-cause deaths or hospitalization according to changes in renal function after 24 hours of depletion (A-C) et to RV function at baseline (D-F). Panel A: Event-free survival from all-cause deaths or hospitalization according to changes in renal function after 24 hours of depletion, Log-rank 0.318. Panel B: Event-free survival from all-cause deaths according to changes in renal function after 24 hours of depletion, Log-rank 0.270. Panel C: Event-free survival from all-cause hospitalization according to changes in renal function after 24 hours of depletion, Log-rank 0.353. Panel D: Event-free survival from all-cause deaths or hospitalization according to baseline RV systolic function, Log-rank 0.347. Panel E: Event-free survival from all-cause deaths according to baseline RV systolic function, Log-rank 0.010. Panel F: Event-free survival from all-cause hospitalization according to baseline RV systolic function, Log-rank 0.717.

Tables

Table 1: Baseline characteristics according to early changes in renal function and to baseline RV systolic function

Variables	All patients, (N=105)	IRF: Improvement in renal function at 24 hours, (N=47)	WRF: Deterioration or no change in renal function at 24 hours*, (N=58)	p	Poor RV function at baseline, (N=43)	Preserved RV function at baseline, (N=62)	p
Clinical characteristics:							
Age, years	74.0 ± 11.3	75.2 ± 11.6	73.1 ± 11.1	0.348	74.2 ± 9.5	73.9 ± 12.5	0.880
Male sex, % - no	74.3% (N=78)	72.3% (N=34)	75.9% (N=44)	0.425	79.1% (N=34)	71.0% (N=44)	0.241
Diabetes, %, no	49.5% (N=52)	46.8% (N=22)	51.7% (N=30)	0.380	48.8% (N=21)	50.0% (N=31)	0.532
Hypertension, % - no	76.2% (N=80)	74.5% (N=35)	77.6% (N=45)	0.442	74.4% (N=32)	77.4% (N=48)	0.449
De novo HF, % - no	26.7% (N=28)	19.1% (N=9)	32.8% (N=19)	0.088	18.6% (N=8)	32.3% (N=20)	0.090
Atrial Fibrillation, % - no	69.5% (N=73)	80.9% (N=38)	60.3% (N=35)	0.019	76.7% (N=33)	64.5% (N=40)	0.130
Symptoms:							
NYHA class, % - no:				0.756			0.024
2	20.0% (N=21)	17.0% (N=8)	22.4% (N=13)		9.3% (N=4)	27.4% (N=17)	
3	66.7% (N=70)	68.1% (N=32)	65.5% (N=38)		81.4% (N=35)	56.5% (N=35)	
4	13.3% (N=14)	14.9% (N=7)	12.1% (N=7)		9.3% (N=4)	16.1% (N=10)	
Clinical assessment:							
CVP, cm H ₂ O	15.7 ± 4.3	16.0 ± 4.3	15.5 ± 4.4	0.541	17.4 ± 3.9	14.6 ± 4.3	0.001
MAP, mmHg	88.2 ± 14.9	84.7 ± 13.9	90.9 ± 15.2	0.032	85.6 ± 13.0	89.9 ± 16.0	0.129
PP, mmHg	72.7 ± 15.8	69.4 ± 16.2	75.4 ± 15.1	0.056	68.3 ± 13.7	75.7 ± 16.6	0.014
CO, L/min	4.7 ± 1.6	4.4 ± 1.5	5.0 ± 1.6	0.070	4.5 ± 1.7	4.9 ± 1.6	0.226
LVEF, %	41.5 ± 16.3	38.8 ± 16.6	43.7 ± 16.0	0.132	38.7 ± 16.5	43.4 ± 16.1	0.148

TAPSE, mm	17.8 ± 5.9	16.5 ± 6.0	18.8 ± 5.6	0.043	12.2 ± 2.8	21.6 ± 4.1	<0.001
Poor RV systolic function, % - no	41.0% (N=43)	48.9% (N=23)	34.5% (N=20)	0.097	---	---	---
PASP, mmHg	53.9 ± 14.9	55.3 ± 16.0	52.8 ± 14.2	0.464	57.5 ± 11.7	51.5 ± 16.4	0.054
Discontinuous portal flow, % - no	65.7% (N=69)	72.3% (N=34)	60.3% (N=35)	0.140	83.7% (N=36)	53.2% (N=33)	0.001
PVPI, %	59.2 ± 26.6	64.6 ± 28.9	54.9 ± 23.9	0.070	70.8 ± 25.7	51.2 ± 24.3	<0.001
Discontinuous IRVF, % - no	62.8% (n=54)	68.3% (N=28)	57.8% (N=26)	0.217	78.4% (N=29)	51.0% (N=25)	0.008
Laboratory findings:							
Creatinine, µmol/L	129.1 ± 48.2	140.5 ± 51.9	119.8 ± 43.3	0.031	134.5 ± 42.5	125.3 ± 51.8	0.324
eGFR, mL/min/1.73m ²	63.2 ± 29.9	56.3 ± 28.4	68.7 ± 30.1	0.032	60.9 ± 33.3	64.7 ± 27.4	0.537
WRF at 24 hours, % - no	---	---	---	---	46.5% (N=20)	61.3% (N=38)	0.097
NT-proBNP, pg/L	4474.0 (2463.0-7351.5)	4638.0 (2355.0-8758.0)	4215.0 (2690.5-7200.0)	0.151	4474.0 (2418.0-8282.0)	4468.0 (2475.7-6789.7)	0.386
Pre hospital medication:							
Loop Diuretics, % - no	65.7% (N=69)	74.5% (N=35)	58.6% (N=34)	0.067	74.4% (N=32)	59.7% (N=37)	0.087
Dose of loop diuretics, mg per day	41.5 ± 50.1	49.1 ± 53.6	35.3 ± 46.7	0.070	45.8 ± 48.4	38.5 ± 51.5	0.464
MRA, % - no	38.1% (N=40)	48.9% (N=23)	29.3% (N=17)	0.032	46.5% (N=20)	32.3% (N=20)	0.101
ACE-I, ARBs, ARNI, % - no	54.3% (N=57)	53.2% (N=25)	55.2% (N=32)	0.498	44.2% (N=19)	61.3% (N=38)	0.063
Beta-blockers, % - no	79.0% (N=83)	87.2% (N=41)	72.4% (N=42)	0.052	88.4% (N=38)	72.6% (N=45)	0.041

* N=2 patients had unchanged creatinine at 24 hours.

Results are presented using counts and percentages for categorical variables and mean ± standard deviation for continuous variables. For NT-proBNP, results are presented as median [interquartile range (IQR)].

Abbreviations: ACEi=angiotensin converting enzyme, ARB=angiotensin receptor blocker, BMI=body mass index in kg/m², CVP=central venous pressure, eGFR= estimated glomerular filtration rate in mL/min/1.73m², calculated by the Modified Diet and Renal Disease equation, Discontinuous portal flow is defined by PVPI ≥ 50%, NT-proBNP=N terminal pro-brain natriuretic peptide in pg/L, IRVF=intra renal venous flow, LVEF=left ventricular ejection fraction in %, MRA= mineralocorticoid receptor antagonist, MAP=mean arterial pressure, PASP=pulmonary artery systolic pressure in mmHg, PVPI=portal vein pulsatility index in %, TAPSE= tricuspid annular plane excursion in mm.

Table 2: Characteristics at 24 hours according to early changes in renal function and to baseline RV systolic function

Variables	All patients, (N=105)	IRF: Improvement in renal function at 24 hours, (N=47)	WRF: Deterioration or no change in renal function at 24 hours*, (N=58)	p	Poor RV function at baseline, (N=43)	Preserved RV function at baseline, (N=62)	p
Clinical characteristics:							
Dose of IV diuretics/24h, mg	122.4 ± 80.1	130.2 ± 76.9	116.2 ± 82.7	0.372	120.4 ± 83.5	123.8 ± 78.4	0.834
Urine output/24h, mL	1946.4 ± 804.9	1813.9 ± 774.2	2053.8 ± 819.8	0.127	1675.8 ± 480.3	2134.1 ± 926.4	0.001
Clinical assessment:							
CVP, cmH ₂ O	11.0 ± 4.1	12.0 ± 4.3	10.2 ± 3.9	0.021	12.8 ± 4.1	9.7 ± 3.7	<0.001
MAP, mmHg	86.5 ± 12.9	85.8 ± 13.9	87.1 ± 12.0	0.594	84.0 ± 13.7	88.3 ± 12.1	0.101
PP, mmHg	75.5 ± 13.9	73.7 ± 15.7	76.9 ± 12.2	0.266	71.1 ± 15.4	78.5 ± 12.0	0.010
Ultrasound assessments:							
CO, L/min	4.8 ± 1.4	4.7 ± 1.5	4.9 ± 1.3	0.407	4.6 ± 1.4	4.9 ± 1.4	0.227
LVEF, %	43.2 ± 16.6	41.9 ± 17.3	44.2 ± 16.1	0.489	41.3 ± 17.7	46.1 ± 15.8	0.346
TAPSE, mm	17.9 ± 5.9	16.9 ± 6.0	18.7 ± 5.8	0.124	13.1 ± 3.7	21.2 ± 4.8	<0.001
PASP, mmHg	46.6 ± 14.7	49.5 ± 16.8	44.3 ± 12.5	0.117	47.1 ± 13.1	46.1 ± 15.8	0.763
Discontinuous portal flow, % - no	35.2% (N=37)	46.8% (N=22)	25.9% (N=15)	0.021	58.1% (N=25)	19.4% (N=12)	<0.001
PVPI, %	42.6 ± 28.1	48.0 ± 28.8	38.2 ± 27.0	0.080	57.0 ± 31.6	32.6 ± 20.4	<0.001
Discontinuous IRVF, % - no	47.7% (N=42)	61.5% (N=24)	36.7% (N=18)	0.018	67.6% (N=25)	33.3% (N=17)	0.001
Laboratory findings:							
Creatinine, µmol/L	129.3 ± 46.8	131.0 ± 50.1	127.9 ± 44.3	0.743	133.2 ± 41.6	126.6 ± 50.2	0.469
eGFR, mL/min/1.73m ²	63.1 ± 28.8	61.1 ± 30.5	64.8 ± 27.5	0.528	60.8 ± 31.3	64.8 ± 27.1	0.501
Mediation at 24 hours:							
MRA, % - no	66.7% (N=70)	68.1% (N=32)	65.5% (N=38)	0.473	69.8% (N=30)	64.5% (N=40)	0.364
ACE-I, ARBs, ARNI, % - no	54.3% (N=57)	51.1% (N=24)	56.9% (N=33)	0.345	44.2% (N=19)	61.3% (N=38)	0.063

Beta-blockers, % - no	82.9% (N=87)	80.9% (N=38)	84.5% (N=49)	0.407	86.0% (N=37)	80.6% (N=50)	0.327
-----------------------	--------------	--------------	--------------	-------	--------------	--------------	-------

* N=2 patients had unchanged creatinine at 24 hours.

Results are presented using counts and percentages for categorical variables and mean \pm standard deviation for continuous variables. For NT-proBNP, results are presented as median [interquartile range (IQR)].

Abbreviations: ACEi=angiotensin converting enzyme, ARB=angiotensin receptor blocker, BMI=body mass index in kg/m², CVP=central venous pressure, eGFR= estimated glomerular filtration rate in mL/min/1.73m², calculated by the Modified Diet and Renal Disease equation, Discontinuous portal flow is defined by PVPI > 50%, NT-proBNP=N terminal pro-brain natriuretic peptide in pg/L, IRVF=intra renal venous flow, LVEF=left ventricular ejection fraction in %, MRA= mineralocorticoid receptor antagonist, MAP=mean arterial pressure, PASP=pulmonary artery systolic pressure in mmHg, PVPI=portal vein pulsatility index in %, TAPSE= tricuspid annular plane excursion in mm.

Table 3: Linear regression model for the prediction of changes in renal function after 24 hours of depletive therapy amongst the whole population (N=105), patients with preserved RV function (N=62) and patients with poor RV function (N=43)

Population	Variables	Regression coefficient (β)	p
Model 1 - All patients	Delta MAP	-0.262	0.009
	Delta CO	-0.230	0.021
	TAPSE	0.203	0.042
Model 2 - Preserved RV function	Delta TAM	-0.334	0.010
	Delta CO	-0.298	0.020
Model 3 – Poor RV function	TAPSE	0.337	0.044

The association was assessed using linear regression. Univariable then multivariable with variables selected using stepwise forward selection. All the following hemodynamic parameters were included in the models: delta MAP (change between 24 hours and baseline), delta CVP (change between 24 hours and baseline), delta CO (change between 24 hours and baseline) and TAPSE. Adjusted R² = 0.146 for Model 1, adjusted R² = 0.170 for Model 2 and adjusted R² = 0.088 for Model 3. Abbreviations: CO=cardiac output, CVP=central venous pressure, MAP=mean arterial pressure, RV=right ventricle, TAPSE= tricuspid annular plane excursion in mm.

Supplemental Tables

Supplemental Table S-1: Characteristics at discharge according to early changes in renal function and to baseline RV systolic function

Variables	All patients, (N=105)	IRF: Improvement in renal function at 24 hours, (N=47)	WRF: Deterioration or no change in renal function at 24 hours*, (N=58)	p	Poor RV function at baseline, (N=43)	Preserved RV function at baseline, (N=62)	p
Clinical characteristics:							
In-hospital changes in body weight, kg	-4.1 ± 4.1	-3.9 ± 3.3	-4.3 ± 4.6	0.594	-3.9 ± 4.3	-4.2 ± 4.0	0.733
Total Furosemide, mg	480 (290-820)	480 (300-1120)	450 (270-740)	0.411	520.0 (320.0-1200.0)	410.0 (240.0-740.0)	0.081
Hospital Length of stay, days	8.0 ± 7.1	7.9 ± 6.5	8.0 ± 7.7	0.640	10.0 ± 8.4	6.5 ± 5.8	0.023
Clinical assessment:							
CVP, cmH2O	8.4 ± 3.0	9.0 ± 3.2	8.0 ± 2.8	0.086	9.6 ± 3.4	7.6 ± 2.4	0.002
MAP, mmHg	84.6 ± 12.8	84.0 ± 14.4	85.1 ± 11.4	0.679	81.9 ± 13.8	86.5 ± 11.8	0.078
PP, mmHg	76.1 ± 13.1	75.1 ± 14.6	76.9 ± 12.2	0.501	72.4 ± 14.4	78.6 ± 11.9	0.021
Ultrasound assessments:							
CO, L/min	4.8 ± 1.3	4.8 ± 1.3	4.7 ± 1.3	0.888	4.7 ± 1.5	4.8 ± 1.2	0.507
LVEF, %	43.0 ± 15.9	41.4 ± 16.1	44.3 ± 15.8	0.369	40.5 ± 15.8	44.7 ± 15.9	0.182
TAPSE, mm	18.4 ± 6.1	17.1 ± 5.7	19.4 ± 6.2	0.057	13.8 ± 4.3	21.5 ± 5.0	<0.001
PASP, mmHg	41.9 ± 13.4	44.2 ± 15.1	40.2 ± 12.0	0.209	44.6 ± 11.3	39.9 ± 14.4	0.103
Discontinuous portal flow, % - no	26.2% (N=27)	39.1% (N=18)	15.8% (N=9)	0.007	45.2% (N=19)	13.1% (N=8)	<0.001
PVPI, %	35.4 ± 26.4	41.9 ± 27.3	30.1 ± 24.7	0.025	46.6 ± 30.7	27.7 ± 19.8	0.001
Discontinuous IRVF at discharge, % - no	44.9% (N=40)	60.0% (N=24)	32.7% (N=16)	0.009	67.6% (N=25)	28.8% (N=15)	<0.001
Laboratory findings:							

Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	137.1 \pm 58.4	138.5 \pm 62.1	135.9 \pm 55.7	0.824	146.5 \pm 57.2	130.5 \pm 58.7	0.167
eGFR, mL/min/1.73m ²	61.2 \pm 29.0	59.6 \pm 31.2	62.4 \pm 27.4	0.635	57.5 \pm 31.6	63.7 \pm 27.0	0.297
NT-proBNP, pg/L	3178.5 (1633.2-5662.0)	3841.0 (1781.2-5823.0)	2608.5 (1345.2-5464.0)	0.339	4785.0 (2109.0-6824.0)	2666.0 (1135.0-5190.0)	0.210
Medication at discharge:							
Loop Diuretics, % - no	92.4% (N=97)	95.7% (N=45)	89.7% (N=52)	0.214	93.0% (N=40)	91.9% (N=57)	0.573
Dose of loop diuretics, mg	75.1 \pm 63.9	81.9 \pm 64.7	69.6 \pm 63.2	0.332	75.8 \pm 67.9	74.6 \pm 61.5	0.930
MRA, % - no	73.1% (N=76)	73.9% (N=34)	72.4% (N=42)	0.522	73.8% (N=31)	72.6% (N=45)	0.537
ACE-I, ARBs, ARNI, % - no	55.8% (N=58)	50.0% (N=23)	60.3% (N=35)	0.196	45.2% (N=19)	62.9% (N=39)	0.057
Beta-blockers, % - no	84.6% (N=88)	89.1% (N=41)	81.0% (N=47)	0.195	85.7% (N=36)	83.9% (N=52)	0.514
Outcomes:							
All-cause deaths or hospitalization, % - no	76.2% (N=80)	83.0% (N=39)	70.7% (N=41)	---	86.0% (N=37)	69.4% (N=43)	---
All-cause deaths, % - no	28.6% (N=30)	34.0% (N=16)	24.1% (N=14)	---	44.2% (N=19)	17.7% (N=11)	---
All-cause hospitalization, % - no	68.6% (N=72)	74.5% (N=35)	63.8% (N=37)	---	72.1% (N=31)	66.1% (N=41)	---

* N=2 patients had unchanged creatinine at 24 hours.

Comparisons in rates of clinical events are not provided because of the differences in follow-up times.

Results are presented using counts and percentages for categorical variables and mean \pm standard deviation (SD) for continuous variables. For NT-proBNP and total furosemide, results are presented as median [interquartile range (IQR)].

Abbreviations: ACEi=angiotensin converting enzyme, ARB=angiotensin receptor blocker, BMI=body mass index in kg/m², CVP=central venous pressure, eGFR= estimated glomerular filtration rate in mL/min/1.73m², calculated by the Modified Diet and Renal Disease equation, Discontinuous portal flow is defined by PVPI > 50%, NT-proBNP=N terminal pro-brain natriuretic peptide in pg/L, IRVF=intra renal venous flow, LVEF=left ventricular ejection fraction in %, MRA= mineralocorticoid receptor antagonist, MAP=mean arterial pressure, PASP=pulmonary artery systolic pressure in mmHg, PVPI=portal vein pulsatility index in %, TAPSE= tricuspid annular plane excursion in mm.

Figures

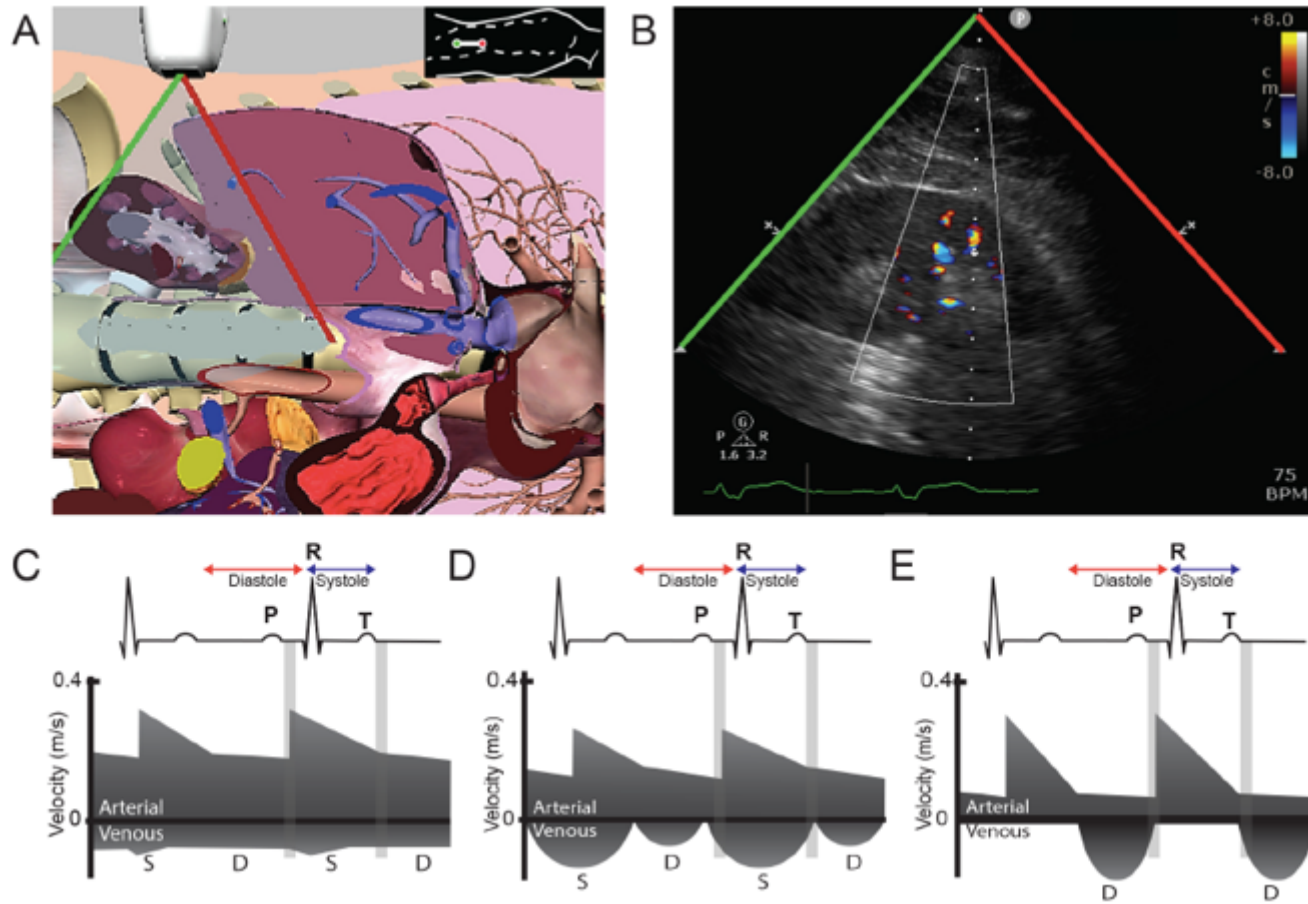


Figure 1

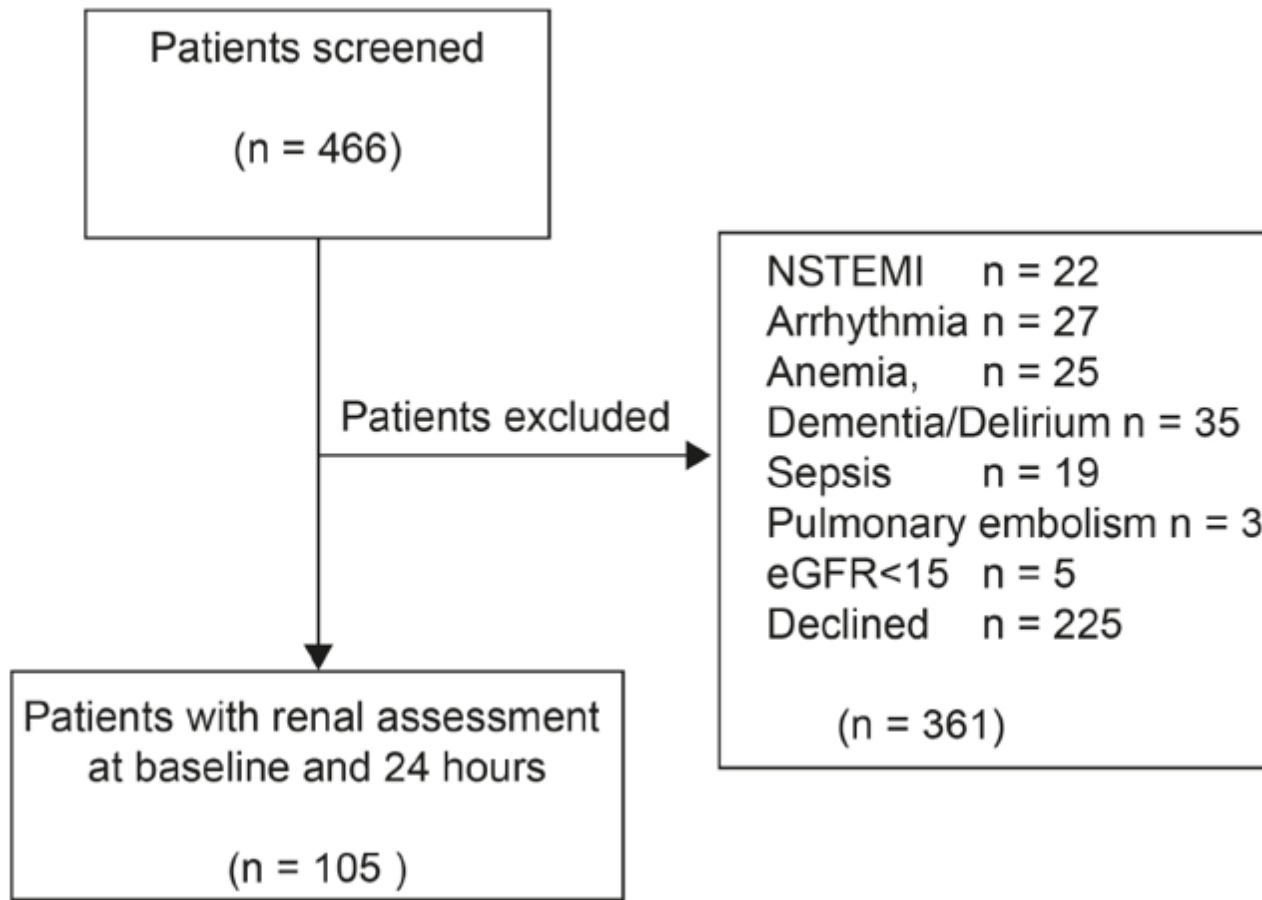


Figure 2

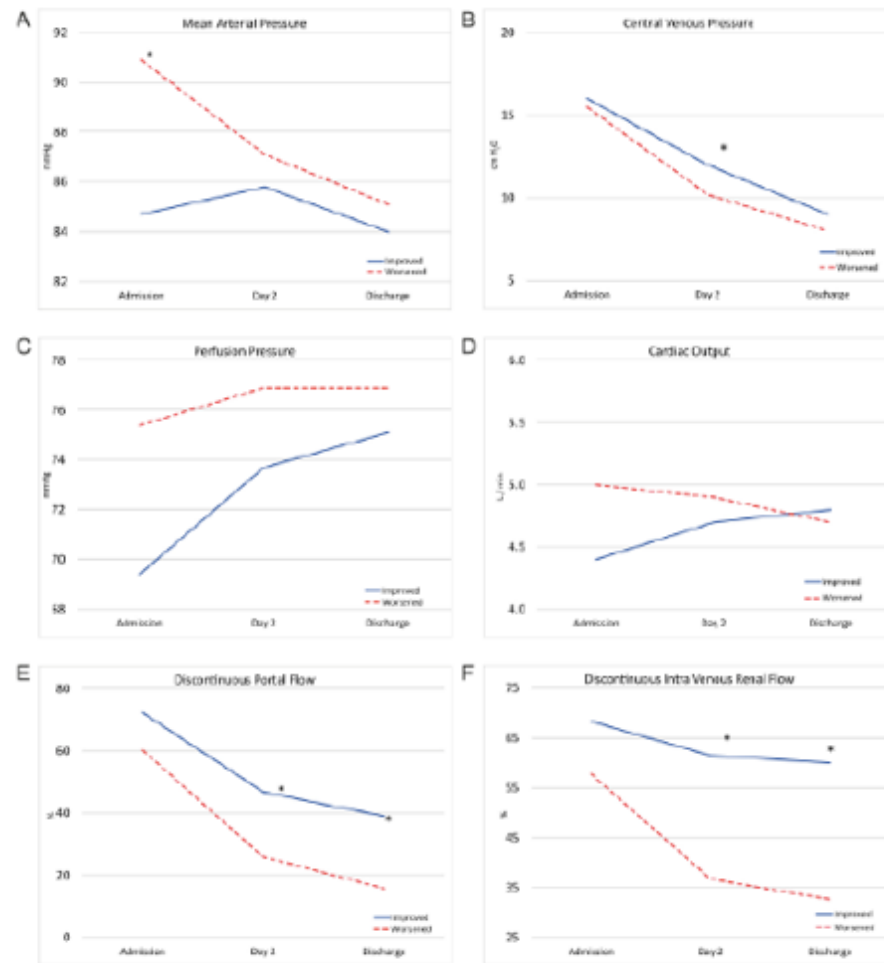


Figure 3

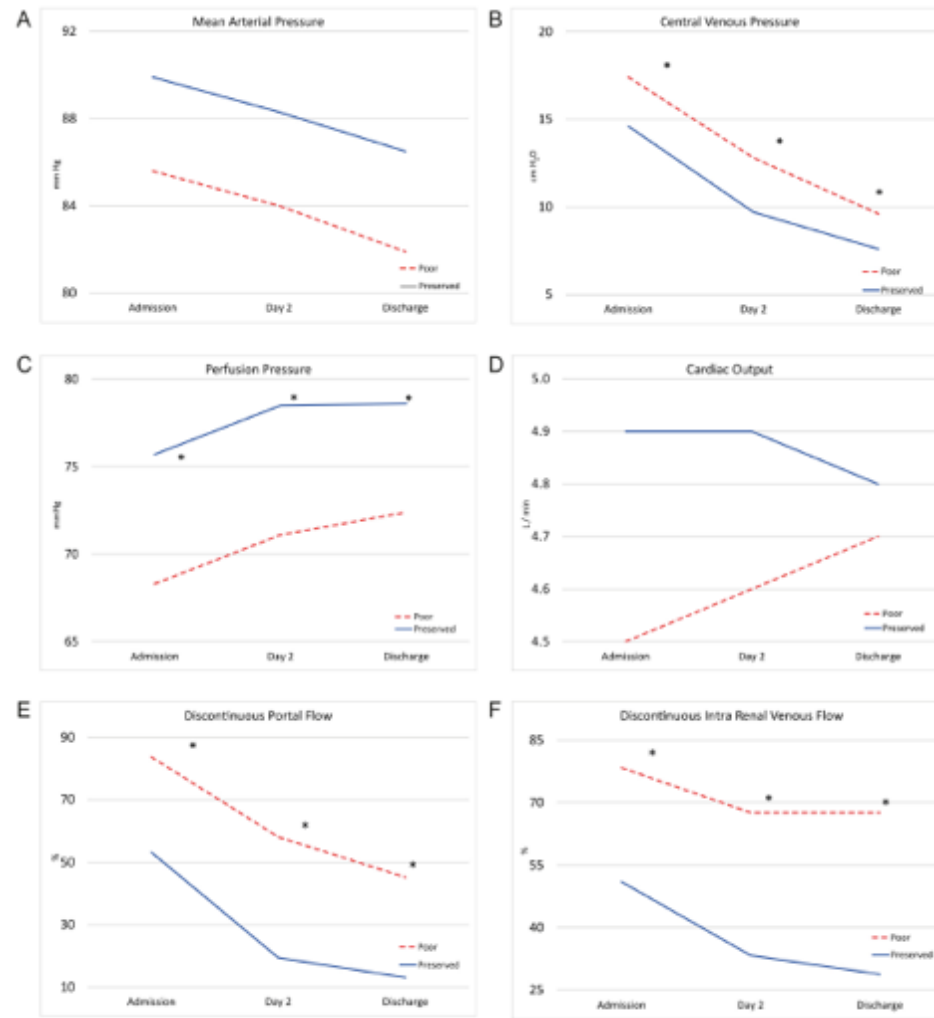
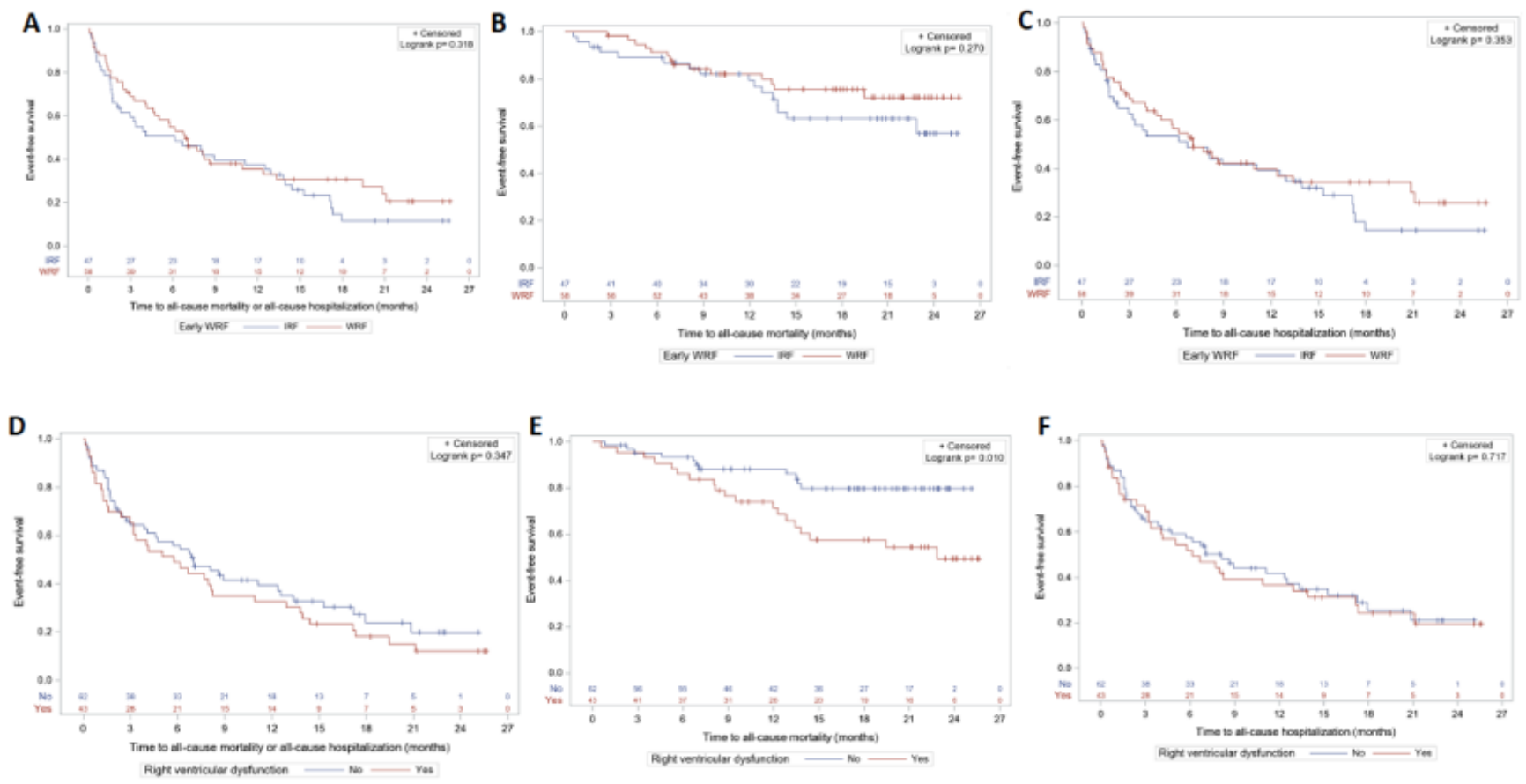


Figure 4



Supplemental Figure S-1

Nadia Bouabdallaoui

Thèse de Doctorat

La Congestion Veineuse comme Déterminant des Interactions Cardio-Rénales et Cardio-Intestinales en Insuffisance Cardiaque Aigue

Chapitre 8 : Manuscrit 2

8.1 Introduction

Dans ce deuxième travail, nous avons voulu décrire les différents profils observés lors de l'analyse du flux veineux portal obtenu grâce à l'étude Doppler dans une population de patients pris en charge pour ICA, et d'explorer l'association de ces profils avec le pronostic. Nous avons également comparé l'intérêt pronostique de ces marqueurs échographiques en comparaison avec des scores pronostiques validés en IC, tel que le score EVEREST. En effet, l'IC reste à ce jour la cause la plus fréquente d'hospitalisations chez les plus de 65 ans, et la décongestion incomplète est identifiée comme l'un des paramètres les plus importants associés à ces réadmissions. La caractérisation de marqueurs permettant de potentiellement mieux identifier les patients à risque de réhospitalisation permettrait d'améliorer leur prise en charge et de réduire les événements post-hospitalisation. Dans ce cadre, nous avons testé un marqueur échographique, la pulsatilité veineuse portale, dans une population de patients admis pour ICA. Les données échographiques ont été recueillies à l'admission, et au congé, lorsque les patients sont considérés comme euvolémiques par l'équipe traitante. Ce manuscrit est publié dans *Canadian Journal of Cardiology Open* (DOI :10.1016/j.cjco.2020.03.012).

8.2 Contributions des co-auteurs

<u>Auteurs</u>	<u>Affiliations</u>	<u>Contributions</u>
Nadia Bouabdallaoui	Département de médecine, Institut de Cardiologie de Montréal et Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada	Contribution substantielle à la conception de l'étude, au recrutement des participants, à la réalisation de toutes les explorations échographiques, à la collecte de données, à l'analyse et à l'interprétation des résultats; Rédaction du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit; Auteur correspondant, responsable des aspects liés à l'exactitude des données publiées et à l'intégrité du travail présenté.
William Beaubien-Souigny	Département de néphrologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada	Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
Essaïd Oussaïd	Département de pharmacogénomique, Institut de Cardiologie de Montréal et Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada	Révision critique de l'analyse statistique; Approbation de la version finale du manuscrit.
Christine Henri	Département de médecine, Institut de Cardiologie de Montréal et Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada	Révision du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
Normand Racine	Département de médecine, Institut de Cardiologie de Montréal et Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada	Révision du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
André Y. Denault	Département d'anesthésie et soins intensifs, Institut de Cardiologie de Montréal et Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada	Transmission de la technique échographique; Rédaction et révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.

Jean L. Rouleau	Département de médecine, Institut de Cardiologie de Montréal et Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada	Contribution à la conception de l'étude et à l'interprétation des résultats; Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
-----------------	--	--

8.3 Manuscrit

Titre: Assessing Splanchnic Compartment using Portal Venous Doppler and Impact of Adding it to the EVEREST score for Risk Assessment in Heart Failure

Auteurs: Nadia Bouabdallaoui MD, William Beaubien-Souligny MD, Essaïd Oussaïd MSc, Christine Henri MD, Normand Racine MD, André Y. Denault MD PhD and Jean L. Rouleau MD

Affiliations: From the Departments of medicine (NB, CH, NR and JLR), Pharmacogenomic center (EO) and Anesthesia and Critical Care Division (WBS, AYD) of the Montreal Heart Institute. Université de Montréal, Montreal, Québec, Canada

Abstract: **BACKGROUND:** The EVEREST score has proven useful for risk prediction in acute decompensated heart failure (ADHF). However, this score does not include the characterization of the splanchnic compartment, which has been involved in worsening heart failure. Refining this score by integrating an assessment of the splanchnic compartment would allow for a better risk assessment. Therefore, we aimed to: characterize the patterns of portal vein pulsatility (PVP), an ultrasound metric used for the assessment of splanchnic compartment and their determinants in patients with ADHF; to explore the relationships between abnormal patterns of PVP and outcomes; and to evaluate the added value of PVP to the EVEREST score for risk assessment in ADHF. **METHODS:** Portal vein flow was assessed prospectively on admission and at discharge in 95 patients with ADHF using pulsed-wave Doppler. Abnormal PVP was defined for values >50%. Cox proportional hazards models were used for the assessment of the relationship between PVP and outcomes. **RESULTS:** Overall, 64% of patients on admission and 24% at

discharge had abnormal PVP. PVP on admission was inversely correlated with right ventricular (RV) function (TAPSE, $\rho=-0.434$) and pulmonary pressure ($\rho=0.346$), $p<0.05$. Although PVP was associated with all-cause mortality (HR=1.028, $p<0.001$), the addition of this metric to the EVEREST score had little effect on its C-index (0.813 vs. 0.818) for risk assessment. CONCLUSIONS: Abnormal PVP is frequent and associated with RV dysfunction in ADHF. Although abnormal PVP identifies higher risk patients, this metric does not improve the performance of the EVEREST score for risk assessment.

Keywords: Acute Decompensated Heart Failure, Congestion, The EVEREST score, Outcomes.

Brief Summary: In patients with acute decompensated heart failure, abnormal portal vein pulsatility (PVP) assessed using pulsed-wave Doppler is highly prevalent at baseline, most closely associated with right ventricular dysfunction, and frequently responds to decongestive therapy. When reassessed at discharge, abnormal PVP is associated with a higher risk of all-cause mortality, but does not significantly improve the predictive value of the EVEREST score, a validated risk score in HF.

Introduction:

Heart failure (HF) is the leading cause of hospitalization in patients over 65 years of age in North America (1, 2), with up to 25% of decompensated patients being readmitted within the 30 days following discharge.(3) Signs and symptoms of congestion related to elevated filling pressure are the most common precipitants for decompensation (4, 5), and unresolved congestion after an episode of acute decompensated HF (ADHF) has been associated with an increased rate of readmissions.(6) Achieving effective decongestion

before discharge is thus a priority in this context.(7, 8) However, there is little agreement with regards to the optimal way of assessing effective decongestion during hospitalization and at discharge (9), and therapeutic management guided by signs and symptoms relief has shown a lack of accuracy in this setting. (10)

Recent data demonstrates that increased filling pressures may occur in the absence of weight gain (5, 11), suggesting a potential role for abnormal volume redistribution from the splanchnic reservoir as an important contributor to decompensation.(12) Moreover, persistent splanchnic congestion at discharge could contribute to rapid recurrent decompensation through volume redistribution.(13) Therefore, integrating the assessment of the splanchnic compartment into a comprehensive evaluation of volume status may allow for a better volume management in patients with ADHF.

Portal vein flow assessment using abdominal ultrasonography and pulsed-wave Doppler has been suggested to provide a non-invasive evaluation of portal hypertension and splanchnic compartment.(14, 15) A pulsatile pattern of portal venous flow is interpreted as the transmission of changes in right atrial pressure across the hepatic veins and the sinusoids to the portal vein. (16, 17) Abnormal portal vein pulsatility has been demonstrated to correlate with elevated right atrial pressures (18) and bowel edema in patients with HF (19), suggesting the potential use of this metric as a non-invasive tool for the assessment of splanchnic compartment. Notably, increased venous congestion along with severe tricuspid regurgitation related to right heart dysfunction, and altered compliance of the hepatic vascular bed are mechanisms suggested to result in portal hypertension and therefore lead to a markedly pulsatile portal flow.(16, 20, 21) This being said, the additive value of portal vein pulsatility (PVP) to the clinical assessment of

congestion using the EVEREST score, a validated clinical score of congestion (22), has never been evaluated in a population of patients with ADHF.

We hypothesize that integrating the assessment of splanchnic compartment using PVP to the EVEREST score would allow for a more accurate evaluation of volume status and a better post-discharge risk assessment. The objectives of the present work were to: 1- To characterize the patterns of PVP; an ultrasound metric used for the assessment of splanchnic compartment; and their determinants, in patients with ADHF; 2- To explore the relationships between abnormal pattern of PVP and outcomes; and 3- To evaluate the added value of PVP to the EVEREST score for risk assessment in ADHF.

Methods:

Patients selection

Patients with signs and symptoms of ADHF, New York Heart Association (NYHA) functional class II–IV symptoms, and clinical signs of venous congestion managed with intravenous (IV) diuretics at the Montreal Heart Institute from April 2017 to November 2018 were evaluated for the present study. Patients were excluded if they had one of the following: acute coronary syndrome, uncontrolled arrhythmias, severe chronic kidney disease (baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 15mL/min/1.73m² or chronic dialysis), severe anemia (defined as baseline hemoglobin values < 90 g/L), sepsis, pulmonary embolism and any condition potentially interfering with the ability of free consent such cognitive dysfunction or delirium. The study was approved by the institutional ethics board, and all patients provided written informed consent.

Study design

Medical history (cardiovascular risk factors, known cardiomyopathy, history of atrial fibrillation (AF), or myocardial infarction), clinical (symptoms of HF, signs of venous and/or pulmonary congestion, NYHA class, potential precipitating factors), biochemical (renal and hepatic functions, cardiac biomarkers) and echocardiographic and abdominal ultrasonographic measurements were obtained prospectively following enrolment, within the first 24 hours following admission, and again at discharge. Patients were discharged as per usual care, at a time at which they were considered as euvolemic by the treating team. Ultrasonographic (cardiac and extra cardiac) assessments were obtained in an independent fashion, the results of which were blinded from the treating team, and thus did not modify the treatment strategy. A single operator (NB), blinded to medical management, performed the ultrasound assessment. Echocardiographic assessment was performed at the bedside, according to current guidelines.(23) Left ventricular ejection fraction (LVEF) was assessed visually and using the Simpson's equation as per most recent guidelines, and right ventricular (RV) function was assessed using the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE).(23-26) The simplified Bernoulli equation ($P = 4 * [TR_{max}]^2 + \text{right atrial pressure (RAP) estimate}$) was used to calculate pulmonary artery systolic pressure (PASP) using peak tricuspid regurgitation (TR) velocity, and inferior vena cava collapsibility index as an estimate for RAP.(7, 26) Total diuretic dose was calculated in Furosemide-equivalent upon the whole hospital stay (20 mg IV furosemide = 40 mg oral furosemide).

Ultrasound protocol for the assessment of splanchnic compartment

Patterns of PVP were assessed using ultrasound interrogation of the portal vein, and were obtained at the bedside as previously described (27) using a Sparq system (Philips Healthcare, Amsterdam, Netherlands). Portal blood flow was measured from the right portal vein (extra hepatic site). For patients in AF, measures were recorded during 5 consecutive cardiac cycles, and mean values were considered for analysis. Pulsatility was measured as follows: $((V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max})$, where V_{\max} stands for peak velocity and V_{\min} for nadir velocity recorded during the cardiac cycle.(27) Data from our center with regards to inter and intra observer variability has been previously published, and has shown adequate interobserver agreement.(28) Figure 1 displays the ultrasound protocol for the assessment of splanchnic compartment using portal vein flow analysis.

Definitions

Patient weight was collected as per local practice as part of daily assessment. In-hospital changes in body weight were defined as the absolute difference between baseline (admission) and discharge in body weight (in kg). Although effective decongestion was defined by the treating team, the composite EVEREST score was assessed post hoc at admission and discharge. The EVEREST score (range 0-18) has been developed upon patients included in the EVEREST trial, and is based on the assessment of simple clinical parameters including dyspnea, orthopnea, JVD, rales, edema, and fatigue (22), these parameters being prospectively collected by the research team. An EVEREST score below 2 has been proposed as a decongestion target at discharge in patients admitted with ADHF.(22, 29) Persistent clinical congestion at discharge was thus defined as an EVEREST score > 2 in the present work. The EVEREST score is detailed in Supplemental Table S-1. Cardiac output (CO) was estimated using the following formula: $CO = 3.14 *$

LVOT-d2 / 4 * LVOT-VTI * HR (Heart rate (HR), left ventricular outflow tract diameter (LVOT-d, mm), LVOT velocity-time integral (LVOT-VTI, cm)). RV systolic dysfunction was defined for TAPSE values < 17 mm; as per guidelines.(23) In the present work, markedly increased pulsatility of portal venous flow was used for a surrogate of portal hypertension, and a high pulsatility of portal flow (> 50%) was considered as abnormal. Although debated, a pulsatility ratio of 50 and above has been suggested to provide the optimal balance between sensitivity and specificity for its association with elevated right atrial pressure.(20, 21)

Statistical analysis

Results are presented using counts and percentages for categorical variables and mean \pm standard deviation (SD) or median [interquartile range (IQR)] for continuous variables, where appropriate. In the present work, PVP is analyzed as continuous except for groups comparison and for the assessment of Kaplan-Meier curves where PVP is used as categorical (below vs. above 50%). In order to investigate the characteristics of patients according to their PVP at admission, patients were compared according to whether they had a PVP > or < 50% at baseline. The groups were compared using Chi-square or exact Fisher test for categorical variables, and Student-t tests or Mann-Whitney U tests for continuous variables, as appropriate. To elucidate the relationships between PVP and clinical, biological and ultrasound parameters, Spearman's correlations were assessed. The relationships between the EVEREST score, PVP at discharge, and clinical outcomes (all-cause mortality and all-cause hospitalization, all-cause mortality alone and all-cause hospitalization alone) were assessed using Cox proportional hazards models, adjustments being made for sex, age, left ventricular ejection fraction (LVEF) and creatinine. In

addition, C-indices were calculated to quantify the added value of PVP to the EVEREST score for risk assessment. The Kaplan–Meier method with the log-rank test was used to draw and compare the survival curves in patients with abnormal vs. normal PVP pattern after decongestive therapy. All analyses were conducted using SPSS version 24 (IBM, Armonk, NY) and p-values <0.05 were considered to be statistically significant.

Results:

Baseline characteristics

Baseline characteristics are detailed in Table 1. Of 466 patients screened, 95 patients had a systematic assessment of their splanchnic compartment on admission and again at discharge (Figure 2). Patients were predominantly male (73%) with a mean age of 74 years. They were mostly in NYHA functional class 3 (66%), and had signs of congestion on clinical exam (86% had peripheral edema and JVD was 16 cmH₂O). Creatinine was 129 µmol/L, NT-proBNP 4480 ng/L, and LVEF 41%. Mean TAPSE values were 17.5 ± 5.6 mm, PASP were 53 mmHg and 64% of patients displayed abnormal PVP.

Characteristics of patients according to portal vein pulsatility patterns

When compared to patients with normal portal vein pattern on hospital admission (i.e. PVP < 50%), those with PVP > 50% appeared to have more advanced cardiomyopathy with a more severe RV dysfunction (TAPSE 16mm vs. 20mm), more severe TR, and higher pulmonary pressures (PASP 58 mm Hg vs. 46 mm Hg), all p<0.05 (Table 1). They also had higher levels of circulating cardiac high-sensitivity troponin (hs-TnT, 58 ng/L vs. 35 ng/L) and bilirubin (24 µmol/L vs. 17 µmol/L) when compared with patients with normal

portal vein pattern, both $p < 0.05$ (Table 1). At discharge, 24% patients still had abnormal PVP. Again, patients with abnormal PVP at discharge had more RV dysfunction (TAPSE 13 vs. 19mm, $p < 0.001$) and more moderate-severe TR (83% vs. 33%, $p = 0.001$) when compared to patients with normal PVP pattern. Other characteristics are detailed in Table 2.

Determinants of abnormal portal vein pulsatility on admission and discharge

Abnormal PVP on admission was correlated with parameters of RV systolic function (TAPSE, $\rho = -0.434$, $p < 0.001$) and pulmonary pressure ($\rho = 0.346$, $p = 0.002$). TAPSE at discharge ($\rho = -0.401$, $p < 0.001$) was the only parameter significantly correlated with abnormal PVP at discharge. No significant association was demonstrated between PVP on admission or at discharge, and parameters of LV function including LVEF and cardiac output.

Abnormal portal vein pulsatility at discharge and clinical outcomes

Morbidity and mortality were high, with 70% (N=67) of patients dying or being hospitalized during a median [IQR] period of 174 [52-407] days of follow-up (Table 2). Patients with abnormal PVP at discharge had significantly higher rates of all-cause mortality when compared to those without (39% vs. 18%, $p = 0.024$ by the log-rank test) (Table 2). Patients with abnormal PVP at discharge did not have significantly higher rates of hospitalization or of the combination of hospitalization or mortality when compared with patients with normal PVP pattern at discharge (both $p > 0.05$ by the log-rank test). PVP was significantly associated with mortality (HR 1.028, 95% CI (1.012-1.044), $p < 0.001$ unadjusted, and HR 1.032, 95% CI (1.014-1.049), $p < 0.001$ adjusted for age, sex, LVEF

and creatinine) (Table 3 and Supplemental Table S-2). No significant association was found between abnormal PVP pattern at discharge and hospitalizations from all-causes nor with all-cause deaths or hospitalizations (Table 3 and Supplemental Table S-2).

EVEREST score, portal vein pulsatility at discharge and outcomes

The EVEREST score at discharge was associated (unadjusted and adjusted for age, sex, LVEF and creatinine) with the mortality (adjusted HR 1.694, 95% CI (1.362-2.106), $p < 0.001$) (Table 3 and Supplemental Table S-2), hospitalization (adjusted HR 1.220, 95% CI (1.055-1.411), $p = 0.007$) and the combination of mortality or hospitalization (adjusted HR 1.265, 95% CI (1.101-1.455), $p = 0.001$) (Table 3).

In a bivariate Cox model including the EVEREST score and PVP at discharge, PVP was no longer associated with mortality (HR 1.013 and $p = 0.114$) (Supplemental Table S-3). Adding PVP to the EVEREST score only had little impact on the C-index (0.813 vs. 0.818) for the prediction of all-cause mortality; and had no impact for the prediction of all-cause deaths or hospitalization (C-index 0.630 vs. 0.621), and all-cause hospitalization (C-index 0.617 vs. 0.613) (Supplemental Table S-4). Although there were significant differences in terms of survival (log-rank = 0.024) according to PVP pattern at discharge (Figure 3 – Panel B), survival curves according tended to separate late during follow-up (Figure 3 - Panels A-C).

Discussion:

This study finds that abnormal PVP pattern, defined as $PVP > 50\%$, is highly prevalent in a population of patients hospitalized with ADHF; and that it is most closely associated

with RV dysfunction. Following decongestive therapy, abnormal PVP at discharge is less frequent than an increased EVEREST score (> 2), and may occur in different patients. Patients with abnormal PVP at discharge may have poorer long-term clinical outcomes when compared to those with normal PVP pattern. Systematic assessment of PVP did not improve the discrimination of the EVEREST score, nor did adding it to the EVEREST score significantly improve its C-index for predicting all-cause mortality post-discharge in patients with ADHF (C-index 0.813 vs. 0.818).

Portal vein pulsatility on admission and discharge, and their determinants

In this study, we demonstrate that abnormal PVP is highly prevalent among patients admitted with ADHF with 64% of patients displaying features of abnormal PVP at hospital admission, which is in line with data from the literature.(19, 30) After decongestive therapy and at the time of hospital discharge, 24% still had abnormal PVP despite the clinical team having deemed the patient ready for discharge.

Measures of RV dysfunction were strongly correlated with abnormal PVP at admission, and again with abnormal PVP at discharge. RV function appears to be a key determinant of the interactions between the failing heart and the splanchnic circulation. RV dysfunction in patients with HF has notably been associated with poorer outcomes (31), and has shown to be a major predisposing factor to cardiac cachexia (32) and the cardio renal syndrome.(33) Notably, in patients with ADHF, recent data demonstrated similar hemodynamic features across the whole spectrum of LVEF with the role of the RV, when it comes to the acute impacts of congestion, proven to be independent of HF phenotype.(34)

These results reinforce the fact that deleterious effects of venous congestion may be exerted independently of other determinants of poor prognosis in HF (LVEF, comorbidities).(34)

Abnormal portal vein pulsatility at discharge and outcomes in ADHF

In this study, associations between PVP at discharge and outcomes were explored, and there was an association between all-cause mortality and abnormal PVP in this patient population. Splanchnic compartment has recently been demonstrated to be an important determinant of the abdominal contribution to cardio renal interactions, playing a major role in worsening renal function in patients with HF (33), as well as a key player in the increased inflammatory activation attributable to HF.(32) As such, the assessment of PVP patterns may potentially add novel insights into the comprehension of the complex pathophysiology underlying the transition process leading patients with HF from a compensated to a decompensated state, and improve our understanding of changes in splanchnic capacitance in patients with HF.(12) Moreover, this non-invasive technique may enrich the concept of abnormal fluid distribution as an important precipitating factor for decompensation in HF (12), and may help guide new therapeutic approaches in this setting.(35) Nevertheless, although abnormal PVP was associated with mortality, it was not significantly associated with either hospitalization or the combination of hospitalization and mortality suggesting that although important, it is only one part of a more complex syndrome in patients with ADHF. Furthermore, survival curves separate late, suggesting that abnormal PVP after decongestive therapy did not translate into a higher number of events during the short-term. Whether this observation describes a specific pathophysiological pattern by which portal hypertension may participate into the prognosis of HF remains unclear.

Portal vein pulsatility vs. the EVEREST score in predicting clinical outcomes in ADHF

In this study, despite the clinical team deeming the patients ready for hospital discharge, 70% of patients still had an EVEREST score of > 2 , indicating persistent congestion; while 24% had abnormal PVP. Considering the proven relationship between persistent congestion at discharge and poor outcomes, this finding suggests that the high morbidity and mortality of the patients included in this study is at least partially related to incomplete decongestive therapy. There was a poor correlation between PVP and the EVEREST score suggesting a loose relationship, meaning that an increase in one of these measurements can occur without the other and that more patients have an elevated EVEREST score at discharge than abnormal PVP. Nevertheless, despite both measures having predictive value for poor outcomes combining them does not appear to have additive value (in terms of discrimination) in predicting outcomes.

Limitations

The sample size and the number of events were limited which may limit the strength of our conclusions, however this is the largest study on the use of portal vein interrogation performed at admission and after decongestive therapy in 95 patients with ADHF. The most unstable patients requiring ICU admission or severe renal failure were not screened, as were patients with mild heart failure that were not admitted to hospital. Non-invasive assessment of LV filling pressure was not prospectively assessed in the present work. Using PVP assessment as a surrogate for portal hypertension and/or splanchnic congestion remains debated since pulsatility ratio might not only reflect volume status within splanchnic compartment, but also be influenced by splanchnic venous compliance and

intrahepatic pressure/resistance. Our definition of abnormal PVP used a cut-off of 50% as this value has been used in the most recent literature data, although various cut-off values have also been used in other settings. However, in assessing PVP's relationship with outcomes in this study, continuous values were used suggesting that the use of other cut-offs would have had limited impact on our findings.

Conclusion:

In patients with ADHF, we demonstrate that abnormal PVP is highly prevalent at hospital admission, most closely associated with RV dysfunction, and frequently responds to decongestive therapy. It is less frequently present at hospital discharge than an increased EVEREST score, and not always present in the same patients. Patients with abnormal PVP at discharge were at a higher risk for mortality, but the addition of PVP values did not significantly improve the predictive value of the EVEREST score for mortality nor was its predictive value as good as that of the EVEREST score.

Acknowledgment: The authors would like to thank Mr. Denis Babin for his technical support.

Conflict of interest statement: Dr Bouabdallaoui has been consultant for Astrazeneca (2019). Dr Denault is a speaker for CAE Healthcare (2010) Masimo (2017) and Edwards (2019), Equipment grant were obtained by Edwards (2019). Dr Rouleau is a consultant for Astrazeneca and Novartis.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

References:

1. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004;292(3):344-50.
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
3. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1418-28.
4. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzedine OF, et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail*. 2015;8(4):741-8.
5. Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, Cho YK, Adamson PB, Aaron MF, et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation*. 2008;118(14):1433-41.
6. Costanzo MR, Jessup M. Treatment of congestion in heart failure with diuretics and extracorporeal therapies: effects on symptoms, renal function, and prognosis. *Heart Fail Rev*. 2012;17(2):313-24.

7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
8. Writing Committee M, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-327.
9. Gheorghide M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(5):423-33.
10. Kociol RD, McNulty SE, Hernandez AF, Lee KL, Redfield MM, Tracy RP, et al. Markers of decongestion, dyspnea relief, and clinical outcomes among patients hospitalized with acute heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(2):240-5.
11. Androne AS, Hryniewicz K, Hudaihed A, Mancini D, Lamanca J, Katz SD. Relation of unrecognized hypervolemia in chronic heart failure to clinical status, hemodynamics, and patient outcomes. *Am J Cardiol*. 2004;93(10):1254-9.

12. Fudim M, Hernandez AF, Felker GM. Role of Volume Redistribution in the Congestion of Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8).
13. Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation. *Circ Heart Fail.* 2011;4(5):669-75.
14. Catalano D, Caruso G, DiFazzio S, Carpinteri G, Scalisi N, Trovato GM. Portal vein pulsatility ratio and heart failure. *J Clin Ultrasound.* 1998;26(1):27-31.
15. Styczynski G, Milewska A, Marczewska M, Sobieraj P, Sobczynska M, Dabrowski M, et al. Echocardiographic Correlates of Abnormal Liver Tests in Patients with Exacerbation of Chronic Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(2):132-9.
16. Wachsberg RH, Needleman L, Wilson DJ. Portal vein pulsatility in normal and cirrhotic adults without cardiac disease. *J Clin Ultrasound.* 1995;23(1):3-15.
17. Gallix BP, Taourel P, Dauzat M, Bruel JM, Lafortune M. Flow pulsatility in the portal venous system: a study of Doppler sonography in healthy adults. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169(1):141-4.
18. Hu JT, Yang SS, Lai YC, Shih CY, Chang CW. Percentage of peak-to-peak pulsatility of portal blood flow can predict right-sided congestive heart failure. *World J Gastroenterol.* 2003;9(8):1828-31.

19. Ikeda Y, Ishii S, Yazaki M, Fujita T, Iida Y, Kaida T, et al. Portal congestion and intestinal edema in hospitalized patients with heart failure. *Heart Vessels*. 2018;33(7):740-51.
20. Duerinckx AJ, Grant EG, Perrella RR, Szeto A, Tessler FN. The pulsatile portal vein in cases of congestive heart failure: correlation of duplex Doppler findings with right atrial pressures. *Radiology*. 1990;176(3):655-8.
21. Hosoki T, Arisawa J, Marukawa T, Tokunaga K, Kuroda C, Kozuka T, et al. Portal blood flow in congestive heart failure: pulsed duplex sonographic findings. *Radiology*. 1990;174(3 Pt 1):733-6.
22. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J*. 2013;34(11):835-43.
23. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.
24. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(20):e578-e622.

25. Lai WW, Gauvreau K, Rivera ES, Saleeb S, Powell AJ, Geva T. Accuracy of guideline recommendations for two-dimensional quantification of the right ventricle by echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(7):691-8.
26. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.
27. Denault AY, Beaubien-Souligny W, Elmi-Sarabi M, Eljaiek R, El-Hamamsy I, Lamarche Y, et al. Clinical Significance of Portal Hypertension Diagnosed With Bedside Ultrasound After Cardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2017;124(4):1109-15.
28. Beaubien-Souligny W, Benkreira A, Robillard P, Bouabdallaoui N, Chasse M, Desjardins G, et al. Alterations in Portal Vein Flow and Intrarenal Venous Flow Are Associated With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Prospective Observational Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(19):e009961.
29. Girerd N, Seronde MF, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F, et al. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC Heart Fail*. 2018;6(4):273-85.
30. Goncalvesova E, Lesny P, Luknar M, Solik P, Varga I. Changes of portal flow in heart failure patients with liver congestion. *Bratisl Lek Listy*. 2010;111(12):635-9.

31. Melenovsky V, Kotrc M, Borlaug BA, Marek T, Kovar J, Malek I, et al. Relationships between right ventricular function, body composition, and prognosis in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1660-70.
32. Valentova M, von Haehling S, Bauditz J, Doehner W, Ebner N, Bekfani T, et al. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1684-91.
33. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WH, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(6):485-95.
34. Van Aelst LNL, Arrigo M, Placido R, Akiyama E, Girerd N, Zannad F, et al. Acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction present with comparable haemodynamic congestion. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(4):738-47.
35. Fudim M, Jones WS, Boortz-Marx RL, Ganesh A, Green CL, Hernandez AF, et al. Splanchnic Nerve Block for Acute Heart Failure. *Circulation*. 2018;138(9):951-3.

Figures legends:

Figure 1: Bedside assessment of splanchnic compartment. Panel A: The cardiac probe is placed between the 9th and 11th intercostal right space (mid-axillary line, PV: portal vein, LPV: left portal vein, RPV: right portal vein). Panel B: Direct visualization of the portal vein in 2-D mode (PV: portal vein, HV: hepatic vein, IVC: inferior vena cava). Panel C: Normal portal venous flow is an anterograde flow, normally directed toward the liver, and continuous throughout the cardiac cycle. Panel D: In the setting of portal hypertension,

portal venous flow appears biphasic, with a marked pulsatility allowing for the calculation of a portal vein pulsatility ratio as follows: $((V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max})$, where V_{\max} stands for peak velocity and V_{\min} for nadir velocity recorded during the cardiac cycle. In the present work, a portal vein pulsatility ratio $> 50\%$ was considered as abnormal. PoVF: portal venous flow. (Reprinted with permission from Taylor and Francis Group, LLC, a division of Informa plc).

Figure 2: Selection process.

Figure 3: Panel A: Event-free survival for all-cause mortality and hospitalization according to high portal vein pulsatility at discharge. Log-rank 0.051. Panel B: Event-free survival for all-cause mortality according to high portal vein pulsatility at discharge. Log-rank 0.024. Panel C: Event-free survival for all-cause hospitalization according to congestion profiles at discharge for all-cause hospitalization alone. Log-rank 0.093.

Tables:

Table 1: Baseline characteristics according to portal vein profiles on hospital admission and at discharge

Variables	All patients, (N=95)	PVP < 50% at admission, (N=34)	PVP ≥ 50% at admission, (N=61)	p	PVP < 50% at discharge, (N=72)	PVP ≥ 50% at discharge, (N=23)	p
Demographics:							
Age	73.8 ± 11.5	73.5 ± 11.9	74.0 ± 11.4	0.857	74.3 ± 11.3	72.3 ± 12.5	0.516
Female - %, no	27.4% (N=26)	35.3% (N=12)	23% (N=14)	0.233	27.8% (N=20)	26.1% (N=6)	0.874
Hypertension - %, no	75.8% (N=72)	64.7% (N=22)	82.0% (N=50)	0.081	79.2% (N=57)	65.2% (N=15)	0.262
Diabetes - %, no	49.5% (N=47)	50.0% (N=17)	49.2% (N=30)	0.939	55.6% (N=40)	30.4% (N=7)	0.054
Atrial fibrillation - %, no	68.4% (N=65)	58.8% (N=20)	73.8% (N=45)	0.169	62.5% (N=45)	87.0% (N=20)	0.038
Medication at baseline:							
Beta-blockers - %, no	81.1% (N=77)	79.4% (N=27)	82.0% (N=50)	0.789	81.9% (N=59)	78.3% (N=18)	0.762
ACEi-ARB-ARNI - %, no	56.8% (N=54)	58.8% (N=20)	55.7% (N=34)	0.831	56.9% (N=41)	56.5% (N=13)	0.972
MRA - %, no	37.9% (N=36)	35.3% (N=12)	39.3% (N=24)	0.826	33.3% (N=24)	52.2% (N=12)	0.139
Loop diuretics - %, no	66.3% (N=63)	55.9% (N=19)	72.1% (N=44)	0.119	62.5% (N=45)	78.3% (N=18)	0.209
Dose of loop diuretics, mg per day	42.1 ± 50.5	25.0 ± 36.7	51.6 ± 54.8	0.006	39.0 ± 50.4	51.7 ± 50.6	0.133
Clinical characteristics at baseline:							
JVD, cmH ₂ O	15.8 ± 4.3	14.5 ± 4.8	16.5 ± 3.9	0.011	15.0 ± 4.0	18.1 ± 4.3	0.005
Peripheral edema - %, no	86.3% (N=82)	85.3% (N=29)	86.9% (N=53)	0.829	86.1% (N=62)	87.0% (N=20)	0.918
NYHA:							
2 - %, no	20.0% (N=19)	29.4% (N=10)	14.8% (N=9)	0.011	22.2% (N=16)	13.0% (N=3)	0.379
3 - %, no	66.3% (N=63)	47.1% (N=16)	77.0% (N=47)		62.5% (N=45)	78.3% (N=18)	
4 - %, no	13.7% (N=13)	23.5% (N=8)	8.2% (N=5)		15.3% (N=11)	8.7% (N=2)	
EVEREST score at baseline	11.3 ± 1.9	11.1 ± 2.4	11.4 ± 1.6	0.527	11.2 ± 2.0	11.5 ± 1.4	0.440
Laboratory findings at baseline:							

Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	128.7 \pm 45.7	118.4 \pm 41.4	134.4 \pm 47.3	0.033	127.7 \pm 46.5	131.7 \pm 44.2	0.495
eGFR, mL/min/1.73m ²	45.7 \pm 13.0	48.9 \pm 12.8	44.0 \pm 13.0	0.078	46.3 \pm 13.1	43.9 \pm 12.9	0.447
Hs-TnT, ng/mL	49.6 \pm 46.2	35.4 \pm 22.1	57.7 \pm 53.9	0.006	46.7 \pm 41.9	58.6 \pm 57.6	0.371
NT-proBNP, ng/L	4480.0 (2536.0-7536.0)	4375.0 (2083.0-6303.0)	4619.0 (2619.0-9523.0)	0.380	4366.0 (2515.0-7380.0)	5680.0 (2702.0-10676.0)	0.390
Bilirubin, mg/dL	20.9 \pm 14.3	16.5 \pm 10.7	23.5 \pm 15.6	0.015	18.5 \pm 11.3	28.4 \pm 19.5	0.010
Ultrasound findings at baseline:							
LVEF, %	40.5 \pm 16.3	43.6 \pm 18.9	38.7 \pm 14.5	0.195	41.0 \pm 16.8	38.9 \pm 14.7	0.564
LVEF > 50% - %, no	37.9% (N=36)	55.9% (N=19)	27.9% (N=17)	0.009	41.7% (N=30)	26.1% (N=6)	0.222
Cardiac output, l/min	4.5 \pm 1.8	4.7 \pm 1.6	4.5 \pm 1.8	0.548	4.5 \pm 1.7	4.5 \pm 1.3	0.880
Normal RV function, - %, no	57.0% (N=49)	82.8% (N=24)	43.9% (N=25)	0.001	67.2% (N=43)	27.3% (N=6)	0.002
TAPSE, mm	17.5 \pm 5.6	20.5 \pm 5.2	15.9 \pm 5.2	<0.001	18.8 \pm 5.2	13.4 \pm 5.0	<0.001
TR grade at admission:				0.002			0.001
0 - %, no	2.1% (N=2)	2.9% (N=1)	1.6% (N=1)		2.8% (N=2)	0	
1 - %, no	16.8% (N=16)	35.3% (N=12)	6.6% (N=4)		22.2% (N=16)	0	
2 - %, no	35.8% (N=34)	38.2% (N=13)	34.4% (N=21)		41.7% (N=30)	17.4% (N=4)	
3 - %, no	36.8% (N=35)	20.6% (N=7)	45.9% (N=28)		29.2% (N=21)	60.9% (N=14)	
4 - %, no	8.4% (N=8)	2.9% (N=1)	11.5% (N=7)		4.2% (N=3)	21.7% (N=5)	
IVC collapse > 50% - %, no	25.3% (N=24)	47.1% (N=16)	13.1% (N=8)	<0.001	31.9% (N=23)	4.3% (N=1)	0.006
PASP, mmHg	53.3 \pm 14.4	45.7 \pm 15.8	57.7 \pm 11.6	0.001	52.0 \pm 14.9	58.6 \pm 11.2	0.067
PVP, %	57.9 \pm 26.5	30.6 \pm 10.4	73.1 \pm 19.7	<0.001	49.4 \pm 22.3	84.6 \pm 20.4	<0.001
Abnormal PVP - %, no	64.2% (N=61)	0	100% (N=61)	---	52.8% (N=38)	100% (N=23)	<0.001

Results are presented using counts and percentages for categorical variables and mean \pm standard deviation (SD) for continuous variables. For NT-proBNP, results are presented as median [interquartile range (IQR)]. ACEi denotes angiotensin converting enzyme; ARB angiotensin receptor blocker; eGFR estimated glomerular filtration rate; NT-proBNP N terminal pro-brain natriuretic peptide; IVC inferior vena cava; JVD jugular venous distension; LVEF left ventricular ejection fraction; MRA mineralocorticoid receptor antagonist; PASP pulmonary artery systolic pressure; PVP portal vein pulsatility; TAPSE tricuspid annular plane excursion. The EVEREST score (range 0-18) is based on the assessment of simple clinical parameters including dyspnea, orthopnea, JVD, rales, edema, and fatigue. Normal RV systolic function relates to TAPSE values > 17 mm.

Table 2: In-hospital and discharge characteristics according to portal vein profiles on hospital admission and at discharge

Variables	All patients, (N=95)	PVP < 50% at admission, (N=34)	PVP ≥ 50% at admission, (N=61)	p	PVP < 50% at discharge, (N=72)	PVP ≥ 50% at discharge, (N=23)	p
In-hospital characteristics:							
Hospital length of stay, days	7.5 ± 7.2	6.7 ± 7.4	8.0 ± 7.1	0.413	7.2 ± 7.5	10.2 ± 3.5	0.193
Total Furosemide, mg	480.0 (280.0-960.0)	360.0 (240.0-645.0)	640.0 (320.0-1210.0)	0.012	400.0(240.0-720.0)	780.0 (400.0-1440.0)	0.008
In-hospital changes in body weight, Kg	-4.1 ± 4.2	-2.6 ± 2.7	-5.0 ± 4.7	0.004	-3.5 ± 3.3	-6.1 ± 5.8	0.047
Congestion at discharge:							
JVD, cm H ₂ O	8.1 ± 2.8	6.8 ± 1.8	8.8 ± 3.0	<0.001	7.4 ± 2.1	10.2 ± 3.5	0.002
EVEREST score	2.9 ± 2.3	2.6 ± 1.9	3.3 ± 2.5	0.026	2.5 ± 2.2	4.1 ± 2.5	0.011
EVEREST score ≥ 2 - %, no	69.5% (N=66)	50.0% (N=17)	77% (N=47)	0.039	62.5% (N=45)	91.3% (N=21)	0.009
Medication at discharge:							
Beta-blockers - %, no	84% (N=79)	82.4% (N=28)	85.0% (N=51)	0.774	84.7% (N=61)	81.8% (N=18)	0.745
ACEi-ARB-ARNI - %, no	58.5% (N=55)	61.8% (N=21)	56.7% (N=34)	0.669	59.7% (N=43)	54.5% (N=12)	0.805
MRA - %, no	73.7% (N=70)	73.5% (N=25)	73.8% (N=45)	0.980	76.4% (N=5)	65.2% (N=15)	0.292
Loop diuretics - %, no	93.7% (N=89)	94.1% (N=32)	93.4% (N=57)	0.897	94.4% (N=68)	91.3% (N=21)	0.630
Dose of loop diuretics - mg per day	76.1 ± 62.6	53.8 ± 44.4	88.5 ± 67.9	0.003	68.1 ± 58.5	100.8 ± 69.6	0.042
Laboratory findings at discharge:							
Creatinine, μmol/L	137.4 ± 53.3	124.2 ± 45.2	144.7 ± 56.3	0.056	136.9 ± 56.5	138.9 ± 42.5	0.355
eGFR, mL/min/1.73m ²	43.6 ± 14.5	45.9 ± 15.1	42.3 ± 14.1	0.259	44.3 ± 15.3	41.3 ± 11.6	0.317
NT-proBNP, ng/L	3368 (1544-5710)	2445 (1338-5190)	3790 (1792-5974)	0.199	2936 (1356-5614)	4940 (2064-6060)	0.210
Ultrasound assessment at discharge:							
LVEF, %	42.7 ± 15.6	45.3 ± 17.7	41.5 ± 14.6	0.318	42.3 ± 16.0	43.7 ± 14.9	0.698

Cardiac output, l/min	4.7 ± 1.3	4.8 ± 1.3	4.7 ± 1.3	0.815	4.8 ± 1.3	4.5 ± 1.3	0.319
Normal RV function - %, no	62.0% (N=57)	75.9% (N=22)	55.6% (N=35)	0.050	72.3% (N=47)	37.0% (N=10)	0.002
TAPSE, mm	18.3 ± 5.9	20.4 ± 5.6	17.4 ± 5.8	0.023	19.8 ± 5.3	14.8 ± 5.7	<0.001
TR grade at admission:				0.013			<0.001
0 - %, no	6.3% (N=6)	8.8% (N=3)	4.9% (N=3)		8.3% (N=6)	0	
1 - %, no	33.6% (N=32)	52.9% (N=18)	22.9% (N=14)		44.4% (N=32)	0	
2 - %, no	37.8% (N=36)	29.4% (N=10)	42.6% (N=26)		41.6% (N=30)	26.0% (N=6)	
3 - %, no	16.8% (N=16)	8.8% (N=3)	21.3% (N=13)		5.5% (N=4)	52.1% (N=12)	
4 - %, no	5.2% (N=5)	0	8.1% (N=5)		0	21.7% (N=5)	
IVC collapse > 50% - %, no	61.1% (N=58)	88.2% (N=30)	45.9% (N=28)	<0.001	75.0% (N=54)	17.4% (N=4)	<0.001
PASP, mmHg	42.33 ± 13.4	38.0 ± 13.1	44.5 ± 13.1	0.023	39.3 ± 12.5	50.8 ± 12.5	0.001
PVP, %	34.2% ± 25.7	16.8% ± 11.8	43.9% ± 26.9	<0.001	22.4% ± 13.5	71.3 ± 18.3	<0.001
Abnormal PVP - %, no	24.2% (N=23)	0	37.7% (N=23)	<0.001	---	---	---
Outcomes:							
All-cause deaths and all-cause hospitalizations - %, no	70.5% (N=67)	64.7% (N=22)	73.8% (N=45)	---	65.3% (N=47)	87.0% (N=20)	---
All-cause deaths - %, no	23.2% (N=22)	14.7% (N=5)	27.9% (N=17)	---	18.1% (N=13)	39.1% (N=9)	---
All-cause hospitalizations - %, no	65.3% (N=62)	61.8% (N=21)	67.2% (N=41)	---	61.1% (N=44)	78.3% (N=18)	---

Results are presented using counts and percentages for categorical variables and mean ± standard deviation (SD) for continuous variables. For NT-proBNP and total furosemide, results are presented as median [interquartile range (IQR)]. ACEi denotes angiotensin converting enzyme; ARB angiotensin receptor blocker; eGFR estimated glomerular filtration rate; IVC inferior vena cava; MRA mineralocorticoid receptor antagonist; NT-proBNP N left ventricular ejection fraction; PVP portal vein pulsatility. The EVEREST score (range 0-18) is based on the assessment of simple clinical parameters including dyspnea, orthopnea, JVD, rales, edema, and fatigue.

Table 3: Associations between congestion status at discharge and clinical outcomes

Outcomes	Unadjusted						Adjusted*					
	All-cause deaths and hospitalizations		All-cause deaths		All-cause hospitalizations		All-cause deaths and hospitalizations		All-cause deaths		All-cause hospitalizations	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
EVEREST at discharge	1.193 (1.091-1.305)	<0.001	1.591 (1.361-1.859)	<0.001	1.160 (1.053-1.278)	0.003	1.265 (1.101-1.455)	0.001	1.694 (1.362-2.106)	<0.001	1.220 (1.055-1.411)	0.007
PVP at discharge	1.009 (0.999-1.019)	0.071	1.028 (1.012-1.044)	<0.001	1.005 (0.994-1.016)	0.370	1.008 (0.998-1.019)	0.126	1.032 (1.014-1.049)	<0.001	1.004 (0.993-1.015)	0.488

*Adjusted for sex, age, LVEF, and creatinine.

CI denotes for confidence interval, HR for hazard ration, and PVP for portal vein pulsatility.

Supplemental Tables

Supplemental Table S-1: The EVEREST score

Dyspnea	0 = None 1 = Seldom 2 = Frequent 3 = Continuous
Orthopnea	0 = None 1 = Seldom 2 = Frequent 3 = Continuous
Fatigue	0 = None 1 = Seldom 2 = Frequent 3 = Continuous
Jugular vein distention (cm H₂O)	0 = ≤6 1 = 6–9 2 = 10–15 3 = ≥15
Rales	0 = None 1 = Bases 2 = Up to <50% 3 = >50%
Edema	0 = Absent/trace 1 = Slight 2 = Moderate 3 = Marked

JVD, jugular venous distension. Adapted with permission from Ambrosy et al.

Reference: Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J.* 2013;34(11):835-43.

Supplemental Table S-2: Associations between congestion status at discharge and clinical outcomes

	Unadjusted						Adjusted*					
	All-cause deaths and hospitalizations		All-cause deaths		All-cause hospitalizations		All-cause deaths and hospitalizations		All-cause deaths		All-cause hospitalizations	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
EVEREST at discharge \geq 2	2.348 (1.313-4.197)	0.004	11.031 (1.483-82.046)	0.019	2.095 (1.163-3.773)	0.014	2.224 (1.138-4.343)	0.019	6.286 (0.775-50.964)	0.085	2.039 (1.031-4.030)	0.040
PVPI at discharge \geq 50%	1.681 (0.991-2.851)	0.054	2.575 (1.099-6.035)	0.030	1.599 (0.919-2.781)	0.096	1.657 (0.964-2.848)	0.068	3.122 (1.291-7.550)	0.012	1.587 (0.899-2.801)	0.111

*Adjusted for sex, age, LVEF, and creatinine.

Supplemental Table S-3: Associations between the EVEREST score at discharge, PVP at discharge and all-cause deaths

Variable	HR (95% CI)	p
EVEREST within the bivariate model	1.532 (1.296-1.810)	<0.001
PVP within the bivariate model	1.013 (0.997-1.030)	0.114

Supplemental Table S-4: C-statistics for the EVEREST score, PVP at discharge and all-cause deaths or hospitalization and all-cause hospitalization

Variable	C-statistic for all-cause deaths or hospitalization	C-statistic for all-cause deaths	C-statistic for all-cause hospitalization
EVEREST alone	0.630	0.813	0.617
PVP alone	0.532	0.651	0.510
EVEREST and PVP within the bivariate model	0.621	0.818	0.613

Figures:

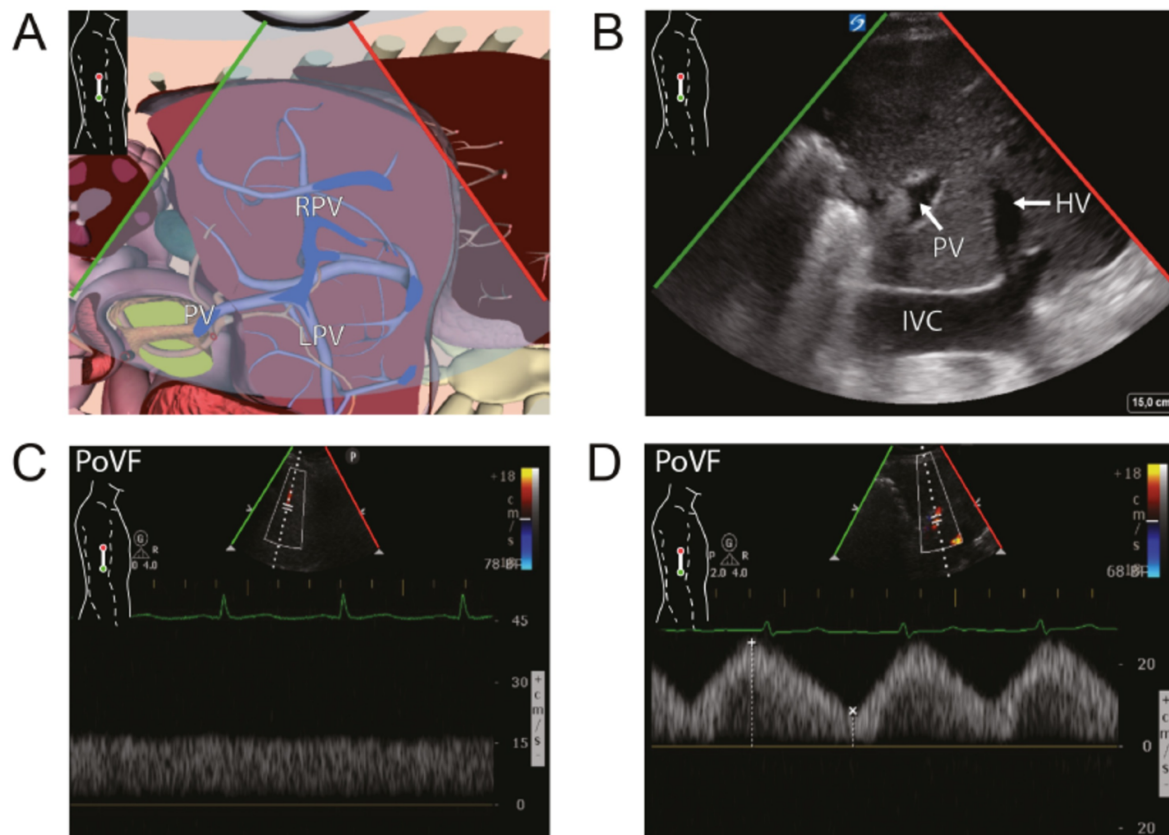


Figure 1

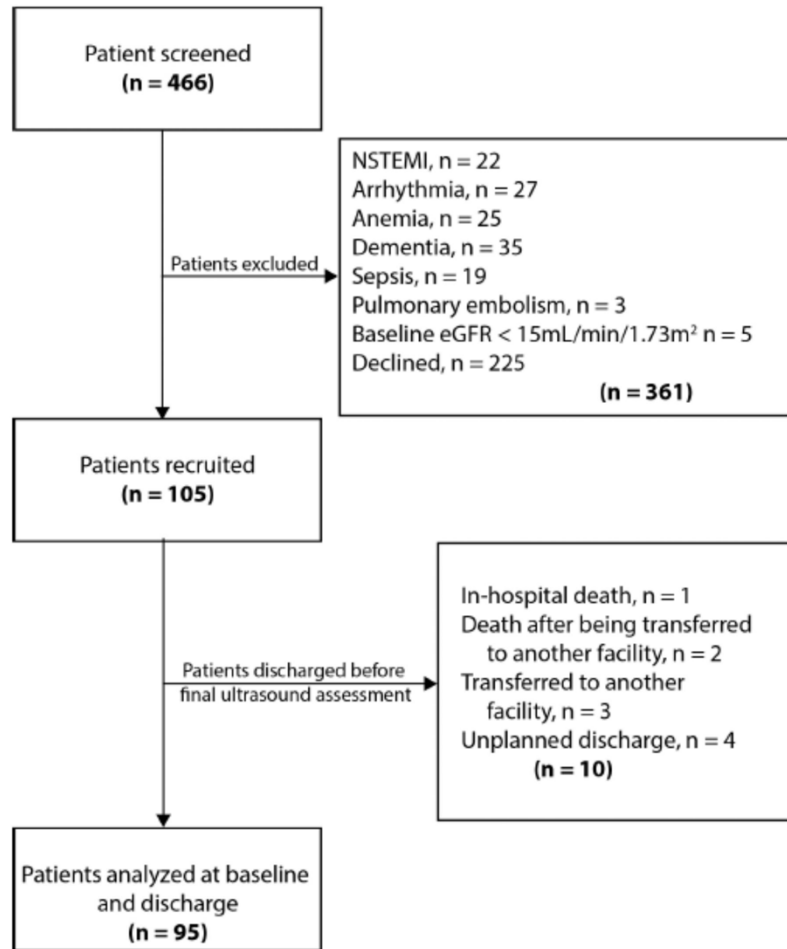


Figure 2

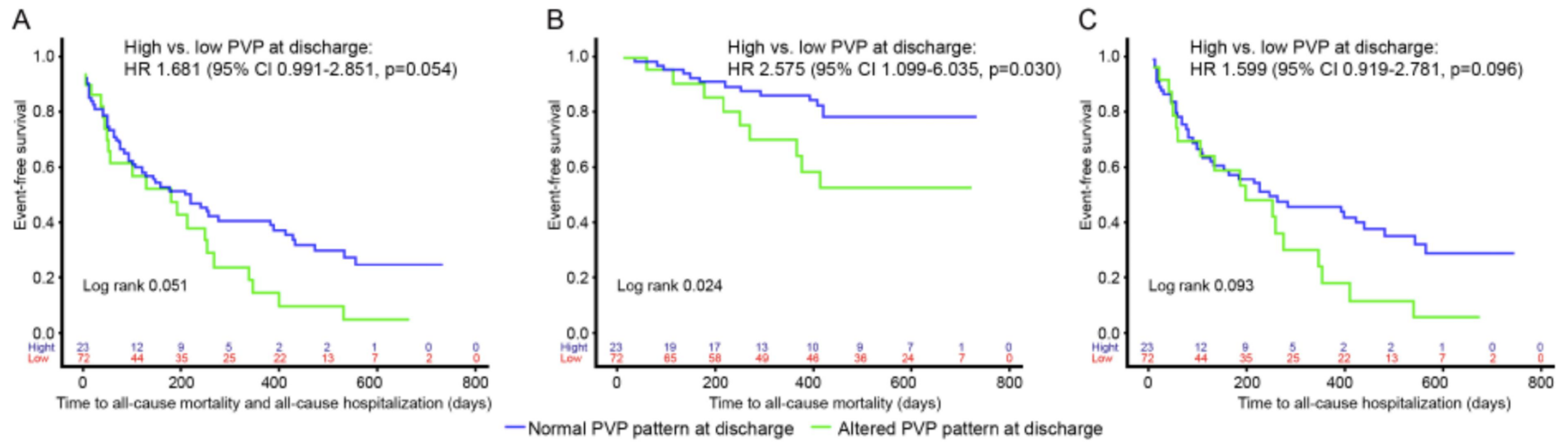


Figure 3

Nadia Bouabdallaoui

Thèse de Doctorat

La Congestion Veineuse comme Déterminant des Interactions Cardio-Rénales et Cardio-Intestinales en Insuffisance Cardiaque Aigue

Chapitre 9 : Manuscrit 3

9.1 Introduction

Ce troisième manuscrit s'est attardé à explorer l'association entre inflammation systémique et marqueurs échographiques d'hypertension portale. La congestion splanchnique est en effet un des mécanismes physiopathologiques proposés pour expliquer la lymphopénie et la redistribution des leucocytes en IC. Nous postulons qu'il existera une corrélation entre les anomalies du flux veineux portal (utilisés comme substitut d'hypertension portale) et le taux de lymphocytes. Dans le cadre de ce travail, nous avons voulu : caractériser les déterminants de la lymphopénie à l'admission, et au congé ; caractériser la relation entre la congestion splanchnique et la lymphopénie à l'admission et au congé ; et explorer la relation entre lymphopénie et survenue d'évènements cliniques. Ce manuscrit est publié dans le *Journal of Cardiac Failure* (DOI: **10.1016/j.cardfail.2020.07.001**).

9.2 Contributions des co-auteurs

<u>Auteurs</u>	<u>Affiliations</u>	<u>Contributions</u>
Nadia Bouabdallaoui	Département de médecine, Institut de Cardiologie de Montréal et Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada	Contribution substantielle à la conception de l'étude, au recrutement des participants, à la réalisation de toutes les explorations échographiques, à la collecte de données, à l'analyse et à l'interprétation des résultats; Rédaction et révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit; Auteur correspondant, responsable des aspects liées à l'exactitude des données publiées et à l'intégrité du travail présenté.
Martin G. Sirois	Département de pharmacologie et physiologie, Institut de Cardiologie de Montréal et Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada	Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
William Beaubien-Souigny	Département de néphrologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada	Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
André Y. Denault	Département d'anesthésie et soins intensifs, Institut de Cardiologie de Montréal et Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada	Contribution à la transmission de la technique échographique; Rédaction et révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
Jean L. Rouleau	Département de médecine, Institut de Cardiologie de Montréal et Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada	Contribution à la conception de l'étude et à l'interprétation des résultats; Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.

9.3 Manuscrit

Titre: Lymphocytopenia During Hospitalization for Acute Heart Failure and its Relationship with Portal Congestion and Right Ventricular Function

Auteurs: Nadia Bouabdallaoui MD, Martin G. Sirois PhD, William Beaubien-Souligny MD, André Y. Denault MD PhD, Jean L. Rouleau MD

Affiliations: From the Departments of medicine (NB and JLR), Pharmacology and Physiology (MGS), Anesthesia and Critical Care Division (AYD) of the Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, Québec, Canada and the Division of Nephrology (WBS), Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Québec, Canada

Abstract: Background: Lymphocytopenia is associated with mortality in acute heart failure (AHF), and portal congestion has been suggested to play a role in leukocyte distribution. The associations between lymphocytopenia and ultrasound surrogates for portal congestion have never been studied. We aimed to: characterize the determinants of lymphocytopenia; explore the associations between lymphocytopenia and portal congestion; and explore the relationships between lymphocytopenia and outcomes in AHF. Methods and Results: Patients were compared according to tertiles of lymphocyte count (very low, <0.87 ; low, $0.87-1.2$; normal, $>1.2 \times 10^9/L$). 103 patients with AHF were prospectively assessed at baseline and discharge. At baseline, 69% of patients had a lymphocyte count below the normal range. Patients with baseline very low lymphocyte count were older, had more advanced disease and higher PVPI when compared with those in the higher tertiles. Very low lymphocyte count at baseline was associated with age

(OR1.098), PVPI (OR1.026) and TAPSE (OR0.865, all $p < 0.05$). PVPI was the most powerful determinant of lymphocytopenia at discharge (OR1.033, $p < 0.05$). In a Cox model, lymphocytopenia at discharge was associated with mortality (HR4.796, $p < 0.05$).
Conclusions: In AHF, lymphocytopenia is associated with ultrasound surrogates for portal congestion and RV dysfunction. Whether these associations depict a potent pathophysiological pathway, or whether they only reflect a more advanced disease remains uncertain.

Key words: Acute heart failure, Systemic inflammation, Lymphocytes, Portal congestion.

Abbreviations:

AF: atrial fibrillation

AHF: acute heart failure

hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein

CVP: central venous pressure

eGFR: estimated glomerular filtration rate

HF: heart failure

HR: hazard ratio

IQR: interquartile range

LVEF: left ventricular ejection fraction

NYHA: New York Heart Association class

OR: odds ratio

PASP: Pulmonary artery systolic pressure

PVPI: portal vein pulsatility index

RV: right ventricle/ventricular

SD: Standard deviation

TAPSE: tricuspid annular plan systolic excursion

Introduction:

Recent data have provided novel insights into the role of the immune and inflammatory systems in the pathogenesis of heart failure (HF) (1), and low lymphocyte count has been proposed as a simple and easily obtained marker of systemic inflammation that has shown a significant association with poor outcomes in both chronic and AHF.(2, 3)

The specific pathophysiology underlying the occurrence of lymphocytopenia in HF remain incompletely understood.(4, 5) Various mechanistic pathways have been proposed, and portal congestion have been involved into impaired leukocyte distribution and altered lymphocyte behavior. Portal congestion is involved by allowing for systemic endotoxin translocation and thus cytokine release, which will ultimately lead to direct lymphocyte apoptosis. (4, 6-8) In addition, increased levels of endogenous cortisol, as a result of the physiologic stress accompanying HF (9), mediates a significant decrease on lymphocyte count and white blood cells redistribution (increase of both monocytes and neutrophils) in this setting.(10)

Doppler-derived portal vein pulsatility index (PVPI) is an ultrasound marker that has proven useful as a surrogate for portal congestion and right ventricular (RV) dysfunction in various clinical conditions.(11-15) A pulsatile pattern of portal venous flow has been interpreted as a retrograde transmission of changes in right atrial phasic pressure

across the hepatic veins to the portal vein (12, 16), with higher PVPI values being related to higher right atrial pressure and a more severe congestive HF (11, 16, 17) and with intestinal edema.(14) Its assessment is reproducible and can reliably be measured non-invasively at the bedside.(18)

We sought to test the involvement of the alterations in the portal circulation, assessed using bedside ultrasonography, into systemic inflammation throughout decongestive therapy in the context of AHF. Therefore, we aimed to: 1- characterize the clinical and biochemical variables associated with a low lymphocyte count on admission and at discharge in patients admitted with AHF; 2- specifically assess the potential associations between lymphocyte counts and other markers of systemic inflammation, and ultrasound surrogates for portal congestion; and 3- explore the relationships between lymphocyte count at discharge and long-term outcomes in AHF.

Methods:

Patients selection

This study was approved by the Montreal Heart Institute ethics board, and all patients provided written informed consent. Patients with signs and symptoms of AHF, New York Heart Association (NYHA) functional class II–IV symptoms managed with intravenous diuretics from April 2017 to November 2018 were evaluated for the present study. Exclusion criteria are presented in Supplemental Figure S-1.

Study design and ultrasound protocol for the assessment of portal congestion

Clinical, biological and ultrasound assessments were prospectively obtained at the time of hospital admission and again at discharge, after decongestive therapy. Jugular venous distension assessed by the treating team was used as a surrogate for CVP. Echocardiographic assessment was performed at the bedside, according to usual guidelines, and Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) was used as a marker for RV function.(19) Ultrasound assessment of portal congestion was performed at the bedside as previously described.(20) The PVPI was used as a surrogate for portal congestion and was assessed as follows (20): $PVPI = ((V_{max} - V_{min}) / V_{max})$, where V_{max} stands for peak velocity and V_{min} for nadir velocity recorded during the cardiac cycle.(21) For patients in atrial fibrillation (AF), measures were recorded during 5 consecutive cardiac cycles, and mean values were considered for analysis.

Lymphocyte count assessment

Laboratory testing was performed locally as per standard care. The absolute lymphocyte count was used as the main biomarker of systemic inflammation, and was assessed at baseline using the first blood sample following admission, and again, at discharge. Normal lymphocyte count in our laboratory ranges from 1.3 to 4.5x10⁹/L. In the present work, patients were arbitrarily divided into three groups according to tertiles of absolute lymphocyte count at the time of hospital admission, and described as follows: 1-tertile 1: very low lymphocyte count, i.e. absolute lymphocyte count < 0.87 x 10⁹/L; 2-tertile 2: low lymphocyte count, i.e. absolute lymphocyte count 0.87-1.2 x 10⁹/L; 3-tertile 3: normal or near normal lymphocyte count, i.e. absolute lymphocyte count > 1.2 x 10⁹/L. The absolute change in lymphocyte count was calculated as absolute lymphocyte count at

discharge – absolute lymphocyte count on hospital admission. Any increase in lymphocytes over the course of hospitalization was defined as an absolute change > 0 . Finally, lymphocytopenia was defined for all absolute lymphocyte counts below normal ranges as per local thresholds.

Statistical analysis

All continuous variables are reported as mean \pm standard deviation (SD) except for NT-proBNP which has been described using median (interquartile range). Categorical variables were expressed as number (%). In order to investigate the characteristics of patients according to their lymphocyte count at admission, patients were compared according to tertiles of absolute lymphocyte count at the time of hospital admission. The 3 groups were compared using exact Fisher test (for categorical variables), and one-way analysis of variance (ANOVA) or Kruskal-Wallis tests (for continuous variables), as appropriate. To elucidate the baseline determinants of low lymphocytes at the time of hospital admission, multinomial regression models were used using the following variables: age, CVP, TAPSE, left ventricular ejection fraction (LVEF) and PVPI. To test the associations between PVPI and various markers of systemic inflammation, Spearman correlations were assessed between PVPI, and various markers of inflammation (lymphocyte count, neutrophil count, and circulating levels of hs-CRP) at the time of hospital admission, and between all available markers of inflammation. To characterize the determinants of in-hospital changes in lymphocyte count, a multivariate regression model was used to assess the associations between persistent lymphocytopenia at discharge (i.e. lymphocytes below normal values at the time of discharge from the hospital), and the

following variables: age, CVP, TAPSE, LVEF and PVPI. Finally, adjusted and unadjusted Cox models were used to explore the relationship between persistent lymphocytopenia at discharge, and major clinical outcomes (all-cause mortality or all-cause hospitalization, all-cause mortality alone and all-cause hospitalization alone), adjustments being made for age, sex, LVEF and hemoglobin. Only the initial event was counted in the analyses of time to first event for the primary composite endpoint. All analyses were conducted using SPSS version 24 (IBM, Armonk, NY) and a significance level of 5%.

Results:

Baseline characteristics

From the 105 patients originally included, 2 were excluded because of extreme values of lymphocytes at baseline (known stable hemopathies), leaving 103 patients that were included in the present analysis (Supplemental Figure S-1). Notably, no patient was on long-term oral corticosteroids. Patients were male (73.8%) with a mean age of 74.0 ± 11.3 years. Half were diabetic, and 32.0% had ischemic cardiomyopathy (Table 1). Patients mostly presented in NYHA functional class III (N=67.0%, Table 1), and 57.3% had a LVEF > 40% (Table 2). Mean absolute lymphocytes count was $1.1 \pm 0.6 \times 10^9/L$ (Table 2). The majority of patients (69%, N=71) had a lymphocyte count below the normal range at the time of hospital admission, the mean count in the lowest tertile being $0.6 \pm 0.2 \times 10^9/L$, the middle tertile $1.0 \pm 0.1 \times 10^9/L$ and the highest tertile $1.9 \pm 0.6 \times 10^9/L$ (Table 2).

Clinical, laboratory and ultrasound characteristics according to tertiles of lymphocyte count at baseline

Patients with very low lymphocyte count on hospital admission (i.e. those in tertile 1) were older (age 77.7 ± 8.6 vs. 74.5 ± 11.1 vs. 69.7 ± 12.9 years for tertiles 1, 2 and 3 respectively, Table 1), they tended to have higher CVP (16.9 ± 4.5 vs. 15.8 ± 4.1 vs. 14.8 ± 4.1 , respectively, $p=0.058$, Table 1), and they had more advanced disease when compared with those in tertiles 2 and 3, as they had more AF (88.2 vs. 70.3 vs. 50.0%, respectively, Table 1), poorer renal function (eGFR 51.3 ± 22.9 vs. 66.8 ± 32.8 vs. 71.3 ± 31.1 mL/min/1.73m², respectively, Table 2), worse RV function (TAPSE 14.7 ± 4.6 vs. 19.3 ± 6.2 vs. 19.6 ± 5.5 mm, respectively, Table 2), higher pulmonary arterial pressure (PASP, 59.0 ± 11.9 vs. 53.8 ± 15.7 vs. 48.3 ± 15.0 , respectively, Table 2) and higher PVPI (70.3 ± 24.1 vs. 58.4 ± 25.8 vs. $50.0 \pm 26.5\%$, respectively, Table 2) (all $p<0.05$ unless otherwise specified). Notably, there were no differences in hs-CRP levels according to tertiles of lymphocytes ($p>0.05$) (Table 2).

Lymphocyte count at baseline: Determinants and Associations with other biomarkers of inflammation

In a multinomial regression model using the following variables: age, CVP, TAPSE, LVEF and PVPI, very low lymphocyte count at the time of hospital admission (i.e. tertile 1) was significantly associated with age (OR 1.098, 95% CI (1.032-1.167)), PVPI assessed on hospital admission (OR 1.026, 95% CI (1.000-1.052)), and RV function (TAPSE, OR 0.865, 95% CI (0.762-0.983)) (Table 3). These associations did not remain

statistically significant when exploring the determinants of low lymphocyte (i.e. tertile 2) count (vs. normal) within the same model (Supplemental Table S-1).

Spearman correlations were assessed between PVPI and biomarkers of inflammation. At the time of hospital admission, PVPI was significantly correlated with lymphocyte count ($\rho=-0.273$, $p=0.005$), and neutrophil count ($\rho=-0.200$, $p=0.043$). No significant correlation was demonstrated between PVPI and hs-CRP, nor between hs-CRP and lymphocyte count (both $p>0.05$) (Supplemental Table S-2).

In-hospital Changes in Lymphocyte Count and their Determinants

At hospital discharge, lymphocyte count was reassessed in 76 patients. Amongst these, 76.3% (N=58) had increased their lymphocytes (vs. baseline), while 52.6% (N=40) had persistent lymphocytopenia (i.e. lymphocyte count below normal values) at discharge (Supplemental Table S-3). Mean lymphocyte count was $1.2 \pm 0.7 \times 10^9/L$, and absolute in-hospital change in lymphocyte count was $+0.14 \pm 0.45 \times 10^9/L$ (Supplemental Table S-3). PVPI at discharge was the most powerful determinant of persistent lymphocytopenia in a multivariate model including age, CVP, TAPSE, LVEF and PVPI at discharge, such that PVPI was the only variable associated with low lymphocyte count at the time of hospital discharge (OR 1.033, 95% CI (1.012-1.054)).

Associations with outcomes

Overall, 30.3% (N=23) patients had died and 69.7% (N=53) had to be readmitted for any reason after a median follow-up of 188 (49-414) days (Supplemental Table S-2).

Exploratory univariate and multivariate Cox models demonstrated that both

lymphocytopenia on hospital admission and persistent lymphocytopenia at hospital discharge (vs. normal lymphocyte count) were strongly associated with all-cause mortality at last follow-up (unadjusted HRs 4.115, 95% CI (1.757-9.638) and 4.796, 95% CI (1.630-14.117), respectively. Table 4), this association being still significant after adjustment for age, sex, LVEF and hemoglobin (adjusted HRs 3.549 95% CI (1.434-8.782) and 4.761, 95% CI (1.562-14.516), respectively. Table 4). Low lymphocytes at hospital discharge were not associated with the composite of all-cause deaths or hospitalization and hospitalizations from all causes alone (all $p > 0.05$, Table 4).

Discussion:

The main original finding of the present work is the strong association linking low lymphocyte count, a marker of systemic inflammation, and Doppler-derived PVPI, a surrogate for portal congestion in AHF. This hypothesis-generating study provides novel insights into the abdominal contributions to systemic inflammation in AHF.

Low lymphocytes in HF

In this work, lymphocytopenia was a frequent feature in AHF occurring in almost two third of patients (69%); and advanced age, RV dysfunction and PVPI, were its most powerful determinants. Lymphocytopenia has shown to be a common finding during the systemic inflammatory response, particularly in the critically-ill.(22-24) In a post hoc analysis of 3117 patients from the EVEREST trial, in which patients with worsening HF and low LVEF were randomized to tolvaptan vs. placebo, one quarter demonstrated low lymphocytes at baseline (3); these patients displaying more comorbidities including more

diabetes, more AF and more renal failure.(3) These results appear to be generally in line with ours. However, one must note that our patient population is overall older and to a certain extent sicker than that studied in the EVEREST trial. This may explain the important prevalence of low and very low lymphocytes in the present work, since lymphocytopenia is an expected feature during the normal process of ageing in human.(25)

Although we demonstrated that lymphocytopenia was highly prevalent at the time of hospital admission, the majority of patients will demonstrate an increase in their lymphocyte count during their hospital course, such that, when reassessed at discharge, 76.3% of patients have increased their lymphocyte count vs. baseline. Whether these changes are related to a specific pathophysiological scheme where medical management of AHF, such as decongestion, may lead to an improvement in systemic inflammation cannot be asserted given the multiple causes of changes in hematological parameters frequently involved during the hospital course of AHF.(26, 27)

Abdominal contributions to systemic inflammation in HF

The mechanistic pathways linking systemic inflammation and HF is complex and remain poorly understood. Various mechanisms linking lymphocytopenia and altered abdominal compartment have been suggested, including abnormal endotoxin translocation into the systemic circulation, therefore leading to direct lymphocyte apoptosis.(4) This systemic release of cytokines, and particularly tumor necrosis factor alpha (TNF- α , (26, 28)), has been suggested to be facilitated by portal congestion, abnormal bowel wall thickness, and increased intestinal permeability in the setting of AHF.(6, 29, 30) Importantly, these specific changes within abdominal compartment and intestinal function

have been particularly demonstrated in patients with RV failure.(5, 31) Although previous works have reported a link between lymphocyte counts and higher CVP in HF (32), our study is the first to our knowledge to characterize the association between PVPI, an ultrasound marker of portal congestion, and lymphocyte count in AHF.

Other mechanisms have also been involved in the occurrence of lymphocytopenia in the setting of HF.(22) The increase in cortisol accompanying the stress response has traditionally been mentioned (22), thus inducing changes in leukocyte distribution.(33, 34) Furthermore, an abnormally activated sympathetic system (such as in HF) has been involved in lymphocytes retention within the lymph nodes as shown in animal models.(35, 36) In fact, variations in sympathetic modulation may have important impacts on circulating lymphocytes between the blood and the tissues in the setting of HF.(37) To this end, a small study published in 2009 showed differential profiles of white blood cells distribution in patients with HF, whether they were treated with beta-blockers or not, lymphocytopenia being more pronounced in beta-blocker naïve patients.(10) This being said, the individual contribution of each mechanism along with the potential involvement of other pathways into the pathological redistribution of white blood cells in HF remains unresolved.

Finally, we found no association between circulating levels of hs-CRP and PVPI, nor between circulating levels of hs-CRP and lymphocyte count. This poor correlation between hs-CRP and lymphocyte count was also demonstrated in data from Val-HeFT, where lymphocytes and monocytes were less correlated with CRP than neutrophils in patients with HF.(38) In the present work, these differences could be due to the small sample size,

or could suggest that the pathophysiological pathway involved in increased levels of hs-CRP in HF is independent from that of lymphocytopenia.

Associations between low lymphocytes and outcomes in HF

Although in an exploratory setting, associations between systemic inflammation and long-term mortality have been suggested in the present work, and persistent lymphocytopenia is suggested to carry a substantially higher risk compared with patients that normalized their lymphocyte count at discharge. Importantly, these associations remain after adjusting for age. Therefore, absolute lymphocyte count may allow for a simple and effective risk assessment in the context of AHF. These relationships between low lymphocytes and poor outcomes have also been demonstrated by others, in a variety of clinical settings and using various thresholds defining lymphocytopenia.(3, 26, 39, 40) As such, in AHF, the associations between low lymphocytes and poor outcomes have previously been demonstrated, such that lymphocytopenia was associated with poor outcomes post-discharge.(2, 41, 42) Low lymphocytes also appeared to be associated with higher risks of all-cause death in patients with chronic HF outside the setting of a recent hospitalization for decompensated HF (39, 43), and death or urgent transplantation.(22, 26) Notably, all these studies appear to be limited by small samples sizes and to be mainly observational. Finally, lymphocytopenia has also proven useful as a marker of bad outcomes outside of the context of HF, in a variety of critical conditions involving altered immune activation.(44) Again, whether these associations with poor outcomes are a direct consequence of the pathological involvement of immune and/or inflammatory pathways,

or whether the link between lymphocytopenia and mortality is simply associative in the setting of advanced age and more severe disease remains to be determined.

Limitations

The observational design of the study, the small number of patients in whom lymphocyte count was reassessed at discharge and the number of patients that have declined the study greatly limits generalizability of our conclusions. The high rate of mortality may indicate that patients included in the present analysis represent a specific subgroup at particular high-risk. Causes of death were not collected in the present work, which may limit the understanding of the pathophysiological link between inflammation and mortality. Various factors are known for playing a role in circulating lymphocyte count, including therapy, catecholamines and cortisol, and were not provided in this study. This study has only explored a crude number of lymphocytes, such that cells subpopulations as well as lymphocytes behavior were not specifically studied. Definition of absolute low lymphocyte count was based on local thresholds, and may differ from that of other publications.(45) Finally, results are mainly associative, and do not ascertain the potential role of portal congestion as a direct pathophysiological player in lymphocytopenia in AHF. Notwithstanding these limitations, this hypothesis-generating study is the first that has explored the relationships between markers of portal congestion and lymphocytopenia in AHF.

Conclusion:

Low lymphocyte count in patients hospitalized for AHF is associated with RV dysfunction and ultrasound markers of portal congestion. Whether this association supports the role of portal congestion as a pathophysiological mechanism directly involved in lymphocytopenia in AHF, or whether these two features only reflect a more advanced disease remains to be determined.

References:

1. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ Res.* 2015;116(7):1254-68.
2. Milo-Cotter O, Teerlink JR, Metra M, Felker GM, Ponikowski P, Voors AA, et al. Low lymphocyte ratio as a novel prognostic factor in acute heart failure: results from the Pre-RELAX-AHF study. *Cardiology.* 2010;117(3):190-6.
3. Vaduganathan M, Ambrosy AP, Greene SJ, Mentz RJ, Subacius HP, Maggioni AP, et al. Predictive value of low relative lymphocyte count in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial. *Circ Heart Fail.* 2012;5(6):750-8.
4. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet.* 1999;353(9167):1838-42.

5. Valentova M, von Haehling S, Krause C, Ebner N, Steinbeck L, Cramer L, et al. Cardiac cachexia is associated with right ventricular failure and liver dysfunction. *Int J Cardiol.* 2013;169(3):219-24.
6. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(16):1561-9.
7. Polsinelli VB, Sinha A, Shah SJ. Visceral Congestion in Heart Failure: Right Ventricular Dysfunction, Splanchnic Hemodynamics, and the Intestinal Microenvironment. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(6):519-28.
8. Aller MA, Arias JL, Cruz A, Arias J. Inflammation: a way to understanding the evolution of portal hypertension. *Theor Biol Med Model.* 2007;4:44.
9. Maisel AS, Knowlton KU, Fowler P, Rearden A, Ziegler MG, Motulsky HJ, et al. Adrenergic control of circulating lymphocyte subpopulations. Effects of congestive heart failure, dynamic exercise, and terbutaline treatment. *J Clin Invest.* 1990;85(2):462-7.
10. von Haehling S, Schefold JC, Jankowska E, Doehner W, Springer J, Strohschein K, et al. Leukocyte redistribution: effects of beta blockers in patients with chronic heart failure. *PLoS One.* 2009;4(7):e6411.
11. Duerinckx AJ, Grant EG, Perrella RR, Szeto A, Tessler FN. The pulsatile portal vein in cases of congestive heart failure: correlation of duplex Doppler findings with right atrial pressures. *Radiology.* 1990;176(3):655-8.

12. Gallix BP, Taourel P, Dauzat M, Bruel JM, Lafortune M. Flow pulsatility in the portal venous system: a study of Doppler sonography in healthy adults. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169(1):141-4.
13. Goncalvesova E, Lesny P, Luknar M, Solik P, Varga I. Changes of portal flow in heart failure patients with liver congestion. *Bratisl Lek Listy.* 2010;111(12):635-9.
14. Ikeda Y, Ishii S, Yazaki M, Fujita T, Iida Y, Kaida T, et al. Portal congestion and intestinal edema in hospitalized patients with heart failure. *Heart Vessels.* 2018;33(7):740-51.
15. Beaubien-Souligny W, Benkreira A, Robillard P, Bouabdallaoui N, Chasse M, Desjardins G, et al. Alterations in Portal Vein Flow and Intrarenal Venous Flow Are Associated With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Prospective Observational Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(19):e009961.
16. Wachsberg RH, Needleman L, Wilson DJ. Portal vein pulsatility in normal and cirrhotic adults without cardiac disease. *J Clin Ultrasound.* 1995;23(1):3-15.
17. Hosoki T, Arisawa J, Marukawa T, Tokunaga K, Kuroda C, Kozuka T, et al. Portal blood flow in congestive heart failure: pulsed duplex sonographic findings. *Radiology.* 1990;174(3 Pt 1):733-6.
18. Denault AY, Azzam MA, Beaubien-Souligny W. Imaging portal venous flow to aid assessment of right ventricular dysfunction. *Can J Anaesth.* 2018;65(11):1260-1.

19. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.
20. Denault AY, Beaubien-Souligny W, Elmi-Sarabi M, Eljaiek R, El-Hamamsy I, Lamarche Y, et al. Clinical Significance of Portal Hypertension Diagnosed With Bedside Ultrasound After Cardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2017;124(4):1109-15.
21. Beaubien-Souligny W, Eljaiek R, Fortier A, Lamarche Y, Liskowski M, Bouchard J, et al. The Association Between Pulsatile Portal Flow and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(4):1780-7.
22. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Thomson SP, Gibbons RJ. Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 1998;97(1):19-22.
23. Nunez J, Nunez E, Bodi V, Sanchis J, Minana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101(6):747-52.
24. Villosio P, Grimaldi D, Spadaro S, Shinotsuka CR, Fontana V, Scolletta S, et al. Lymphopaenia in cardiac arrest patients. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):85.

25. Martinet KZ, Bloquet S, Bourgeois C. Ageing combines CD4 T cell lymphopenia in secondary lymphoid organs and T cell accumulation in gut associated lymphoid tissue. *Immun Ageing*. 2014;11:8.
26. Huehnergath KV, Mozaffarian D, Sullivan MD, Crane BA, Wilkinson CW, Lawler RL, et al. Usefulness of relative lymphocyte count as an independent predictor of death/urgent transplant in heart failure. *Am J Cardiol*. 2005;95(12):1492-5.
27. Milo-Cotter O, Felker GM, Uriel N, Kaluski E, Edwards C, Rund MM, et al. Patterns of leukocyte counts on admissions for acute heart failure--presentation and outcome--results from a community based registry. *Int J Cardiol*. 2011;148(1):17-22.
28. Castro A, Bemer V, Nobrega A, Coutinho A, Truffa-Bachi P. Administration to mouse of endotoxin from gram-negative bacteria leads to activation and apoptosis of T lymphocytes. *Eur J Immunol*. 1998;28(2):488-95.
29. Peschel T, Schonauer M, Thiele H, Anker SD, Schuler G, Niebauer J. Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2003;5(5):609-14.
30. Krack A, Sharma R, Figulla HR, Anker SD. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2368-74.
31. Valentova M, von Haehling S, Bauditz J, Doehner W, Ebner N, Bekfani T, et al. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1684-91.

32. Battin DL, Ali S, Shahbaz AU, Massie JD, Munir A, Davis RC, Jr., et al. Hypoalbuminemia and lymphocytopenia in patients with decompensated biventricular failure. *Am J Med Sci.* 2010;339(1):31-5.
33. Thomson SP, McMahon LJ, Nugent CA. Endogenous cortisol: a regulator of the number of lymphocytes in peripheral blood. *Clin Immunol Immunopathol.* 1980;17(4):506-14.
34. Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science.* 2013;339(6116):161-6.
35. Nakai A, Hayano Y, Furuta F, Noda M, Suzuki K. Control of lymphocyte egress from lymph nodes through beta2-adrenergic receptors. *J Exp Med.* 2014;211(13):2583-98.
36. Suzuki K, Hayano Y, Nakai A, Furuta F, Noda M. Adrenergic control of the adaptive immune response by diurnal lymphocyte recirculation through lymph nodes. *J Exp Med.* 2016;213(12):2567-74.
37. Young AJ. The physiology of lymphocyte migration through the single lymph node in vivo. *Semin Immunol.* 1999;11(2):73-83.
38. Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation.* 2005;112(10):1428-34.

39. Acanfora D, Gheorghide M, Trojano L, Furgi G, Pasini E, Picone C, et al. Relative lymphocyte count: a prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2001;142(1):167-73.
40. Carubelli V, Bonadei I, Castrini AI, Gorga E, Ravera A, Lombardi C, et al. Prognostic value of the absolute lymphocyte count in patients admitted for acute heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2017;18(11):859-65.
41. Rudiger A, Burckhardt OA, Harpes P, Muller SA, Follath F. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long-term mortality in patients with acute heart failure. *Am J Emerg Med.* 2006;24(4):451-4.
42. Nunez J, Nunez E, Minana G, Sanchis J, Bodi V, Rumiz E, et al. Effectiveness of the relative lymphocyte count to predict one-year mortality in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2011;107(7):1034-9.
43. Ommen SR, Hammill SC, Gibbons RJ. The relative lymphocyte count predicts death in patients receiving implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25(10):1424-8.
44. Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, Fuller BM, Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock.* 2014;42(5):383-91.

45. Charach G, Grosskopf I, Roth A, Afek A, Wexler D, Sheps D, et al. Usefulness of total lymphocyte count as predictor of outcome in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2011;107(9):1353-6.

Legends:

Supplemental Figure S-1: Selection process.

Tables

Table 1: Clinical characteristics according to lymphocyte counts at baseline (N=103)

Variables	All patients, (N=103)	Very low lymphocyte count at baseline, (Tertile 1), <0.87 10 ⁹ /L, (N=34)	Low lymphocyte count at baseline, (Tertile 2), 0.87-1.2 10 ⁹ /L, (N=37)	Normal lymphocyte count at baseline, (Tertile 3), > 1,2 10 ⁹ /L, (N=32)	p
Age, years	74.0 ± 11.3	77.7 ± 8.6	74.5 ± 11.1	69.7 ± 12.9	0.005
Male sex - %, no	73.8% (N=76)	70.6% (N=24)	81.1% (N=30)	68.8% (N=22)	0.443
Diabetes - %, no	49.5% (N=51)	58.8% (N=20)	43.2% (N=16)	46.9% (N=15)	0.400
Hypertension - %, no	76.7% (N=79)	85.3% (N=29)	75.7% (N=28)	68.8% (N=22)	0.277
De novo HF - %, no	26.2% (N=27)	14.7% (N=5)	27.0% (N=10)	37.5% (N=12)	0.106
Ischemic HF - %, no	32.0% (N=33)	35.3% (N=12)	29.7% (N=11)	31.3% (N=10)	0.898
Atrial fibrillation - %, no	69.9% (N=72)	88.2% (N=30)	70.3% (N=26)	50.0% (N=16)	0.003
CVP at admission, cm H ₂ O	15.8 ± 4.3	16.9 ± 4.5	15.8 ± 4.1	14.8 ± 4.1	0.058
NYHA					0.840
2 - %, no	19.4% (N=20)	23.5% (N=8)	13.5% (N=5)	21.9% (N=7)	
3 - %, no	67.0% (N=69)	64.7% (N=22)	70.3% (N=26)	65.6% (N=21)	
4 - %, no	13.6% (N=14)	11.8% (N=4)	16.2% (N=6)	12.5% (N=4)	

Results are presented using counts and percentages for categorical variables and mean ± standard deviation for continuous variables. CVP = central venous pressure, HF = heart failure, NYHA = New York Heart Association class.

Table 2: Ultrasound assessments and laboratory findings according to lymphocyte counts at baseline (N=103)

Variables	All patients, (N=103)	Very low lymphocyte count at baseline, (Tertile 1), <0.87 10 ⁹ /L, (N=34)	Low lymphocyte count at baseline, (Tertile 2), 0.87-1.2 10 ⁹ /L, (N=37)	Normal lymphocyte count at baseline, (Tertile 3), > 1,2 10 ⁹ /L, (N=32)	p
Ultrasound assessments:					
LVEF, %	41.2 ± 16.4	39.7 ± 15.6	43.3 ± 16.8	40.4 ± 16.9	0.613
LVEF > 40% - %, no	57.3% (N=59)	61.8% (N=21)	62.2% (N=23)	46.9% (N=15)	0.390
TAPSE, mm	17.9 ± 5.9	14.7 ± 4.6	19.3 ± 6.2	19.6 ± 5.5	<0.001
PASP, mm Hg	53.8 ± 14.8	59.0 ± 11.9	53.8 ± 15.7	48.3 ± 15.0	0.005
PVPI, %	59.7 ± 26.6	70.3 ± 24.1	58.4 ± 25.9	50.0 ± 26.5	0.002
Laboratory findings:					
Lymphocyte count, x10 ⁹ /L	1.1 ± 0.6	0.6 ± 0.2	1.0 ± 0.1	1.9 ± 0.6	<0.001
Neutrophil count, x10 ⁹ /L	5.5 ± 2.0	4.6 ± 1.8	5.4 ± 2.0	5.6 ± 2.2	0.037
Platelet count, x10 ⁹ /L	179.0 ± 61.6	163.7 ± 58.4	169.3 ± 54.6	206.0 ± 65.4	0.008
Hemoglobin, g/L	122.4 ± 17.2	115.5 ± 14.2	122.7 ± 16.5	129.3 ± 18.5	0.001
Albumin, g/L	34.3 ± 4.3	34.2 ± 3.0	34.0 ± 4.0	34.7 ± 5.7	0.709
hs-CRP, mg/L	11.4 ± 17.2	15.5 ± 28.1	9.8 ± 7.4	9.0 ± 7.8	0.255
Creatinine, µmol/L	129.4 ± 48.6	137.5 ± 41.9	125.1 ± 47.3	125.8 ± 56.5	0.062
eGFR, mL/min/1.73m ²	63.0 ± 30.3	51.3 ± 22.9	66.8 ± 32.8	71.3 ± 31.1	0.005
NT-proBNP, ng/L	4619.0 (2418.0-7410.0)	4913.0 (2977.7-9280.0)	4619.0 (1903.5-7059.5)	4184.5 (1833.0-6621.7)	0.147

Results are presented using counts and percentages for categorical variables and mean \pm standard deviation for continuous variables. For NT-proBNP, results are presented as median [interquartile range (IQR)]. eGFR= estimated glomerular filtration rate in mL/min/1.73m² (eGFR was calculated by the Modified Diet and Renal Disease equation based on serum creatinine); hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein; NT-proBNP=N terminal pro-brain natriuretic peptide; LVEF=left ventricular ejection fraction; PASP=pulmonary artery systolic pressure; PVPI=portal vein pulsatility index; TAPSE= tricuspid annular plane excursion.

Table 3: Multinomial regression model characterizing the determinants of tertile 1 (vs. tertile 3) of lymphocyte count at the time of hospital admission (N=103)

Variables	OR (95% CI)	p
Age	1.098 (1.032-1.167)	0.003
CVP	1.030 (0.883-1.201)	0.711
TAPSE	0.865 (0.762-0.983)	0.026
LVEF	0.998 (0.964-1.034)	0.913
PVPI	1.026 (1.000-1.052)	0.050

CI=confidence interval, CVP= central venous pressure, LVEF=left ventricular ejection fraction; OR=odds ratio, PVPI=portal vein pulsatility index, TAPSE= tricuspid annular plane excursion in mm.

Table 4: Associations with outcomes (vs. normal lymphocyte count at discharge)

	Unadjusted						Adjusted*					
	All-cause deaths and hospitalizations		All-cause deaths		All-cause hospitalizations		All-cause deaths and hospitalizations		All-cause deaths		All-cause hospitalizations	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Low lymphocyte count at baseline (N=103)	1.217 (0.782-1.896)	0.384	4.115 (1.757-9.638)	0.001	1.055 (0.661-1.683)	0.823	1.193 (0.736-1.932)	0.474	3.549 (1.434-8.782)	0.006	1.061 (0.639-1.763)	0.819
Persistent lymphocytopenia at discharge (N=76)	1.395 (0.835-2.332)	0.204	4.796 (1.630-14.117)	0.004	1.138 (0.663-1.954)	0.639	1.556 (0.877-2.760)	0.131	4.761 (1.562-14.516)	0.006	1.306 (0.717-2.378)	0.382

CI=confidence interval, HR=hazards ratio.

*Adjusted for age, sex, LVEF and hemoglobin

Supplemental Tables

Supplemental Table S-1: Multinomial regression model characterizing the determinants of tertile 2 (vs. tertile 1) of lymphocyte count at the time of hospital admission (N=103)

Variables	OR (95% CI)	p
Age	1.042 (0.996-1.091)	0.075
CVP	1.057 (0.927-1.205)	0.406
TAPSE	1.032 (0.935-1.138)	0.534
LVEF	1.012 (0.980-1.044)	0.472
PVPI	1.019 (0.996-1.041)	0.103

CI=confidence interval, CVP= central venous pressure, LVEF=left ventricular ejection fraction; OR=odds ratio, PVPI=portal vein pulsatility index, TAPSE= tricuspid annular plane excursion in mm.

Supplemental Table S-2: Correlations between PVPI and markers of systemic inflammation

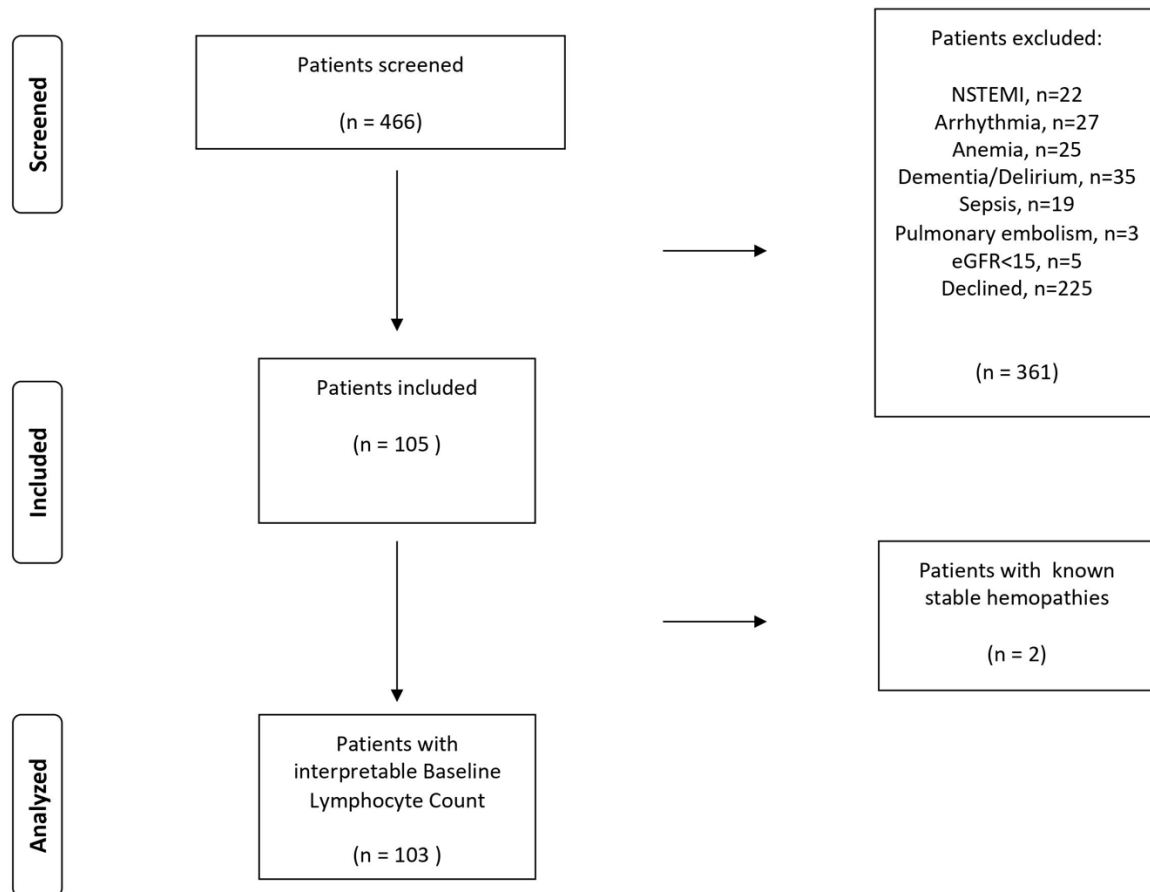
	PVPI	hs-CRP	Neutrophil count	Lymphocyte count
PVPI	---	$\rho=-0.113,$ $p=0.308$	$\rho=-0.200,$ $p=0.043$	$\rho=-0.273,$ $p=0.005$
hs-CRP	$\rho=-0.113,$ $p=0.308$	---	$\rho=0.199,$ $p=0.071$	$\rho=-0.043,$ $p=0.699$
Neutrophil count	$\rho=-0.200,$ $p=0.043$	$\rho=0.199,$ $p=0.071$	---	$\rho=0.256,$ $p=0.009$
Lymphocyte count	$\rho=-0.273,$ $p=0.005$	$\rho=-0.043,$ $p=0.699$	$\rho=0.256,$ $p=0.009$	---

hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein, PVPI=portal vein pulsatility index.

Supplemental Table S-3: In-hospital changes in lymphocyte count, PVPI and outcomes (=76)

Variables	All patients, (N=76)	Very low lymphocyte count at baseline, (Tertile 1), (N=27)	Low lymphocyte count at baseline, (Tertile 2), (N=26)	Normal lymphocyte count at baseline, (Tertile 3), (N=23)	p
Lymphocyte count at discharge, x10 ⁹ /L	1.2 ± 0.7	0.7 ± 0.3	1.1 ± 0.2	2.1 ± 0.8	<0.001
Increase in lymphocyte count at discharge (vs. admission) - %, no	76.3% (N=58)	81.5% (N=22)	73.1% (N=19)	73.9% (N=17)	0.732
Persistent lymphocytopenia at discharge - %, no	52.6% (N=40)	92.6% (N=25)	53.8% (N=14)	4.3% (N=1)	<0.001
Absolute change in lymphocyte count at discharge (vs. admission), x10 ⁹ /L	+0.14 ± 0.45	+0.15 ± 0.29	+0.10 ± 0.22	+0.18 ± 0.73	0.832
PVPI at discharge, %	36.3 ± 29.3	50.6 ± 29.6	33.8 ± 27.4	22.7 ± 24.3	0.001
Hospital length of stay, days	9.2 ± 7.4	10.3 ± 8.2	7.9 ± 6.0	9.3 ± 7.8	0.493
All-cause deaths or hospitalization - %, no	77.6% (N=59)	85.2% (N=23)	73.1% (N=19)	73.9% (N=17)	---
All-cause deaths - %, no	30.3% (N=23)	55.6% (N=15)	15.4% (N=4)	17.4% (N=4)	---
All-cause hospitalization - %, no	69.7% (N=53)	63.0% (N=17)	73.1% (N=19)	73.9% (N=17)	---

Results are presented using counts and percentages for categorical variables and mean ± standard deviation for continuous variables. PVPI=portal vein pulsatility index



Supplemental Figure S-1: Selection process

Chapitre 10 : Discussion

10.1 Mise en contexte

Tel que longuement décrit dans ce travail, la congestion veineuse joue un rôle majeur dans le développement d'une atteinte des organes cibles en IC, et participe à la progression de la maladie.(51) Néanmoins, les mécanismes précis sous-tendant les interactions entre cœur défaillant et organes périphériques restent à ce jour incomplètement élucidés ; comme le sont les phénomènes physiopathologiques expliquant que la susceptibilité aux variations volémiques puisse varier d'un patient défaillant à un autre, et que donc la survenue et la sévérité de ces dysfonctions diffèrent à travers le spectre de la maladie.

Les divers facteurs hémodynamiques qui interviennent dans la régulation de la pression de perfusion des organes périphériques (incluant l'augmentation de la PVC, la baisse du débit cardiaque et la mise en jeu des systèmes neuro hormonaux), associés à l'effet propre des comorbidités que sont le diabète, l'HTA ou l'obésité, sont actuellement considérés comme les déterminants les plus importants de la dysfonction des organes cibles en IC.(40) Les anomalies de distribution («compartmentalisation») de volume pourraient également participer, au moins en partie, à l'installation d'une dysfonction rénale chez le patient défaillant, et ce même en l'absence d'un tableau de rétention hydro sodée manifeste.(23) Cette notion est essentielle à prendre en compte, et une meilleure compréhension de la dynamique des interactions entre les compartiments interstitiel et intravasculaire, ainsi que les phénomènes de redistribution des fluides du lit vasculaire splanchnique vers la

circulation pulmonaire doivent désormais être considérés dans les stratégies de gestion de la volémie.

Dans ce cadre, le présent travail s'est attaché à évaluer l'impact de la congestion veineuse sur les interactions cardio-rénales et sur l'inflammation systémique en ICA. Il a également exploré l'utilité de marqueurs échographiques utilisés comme substituts de congestion d'organe (rénale ou portale) dans cette même population.

10.2 Résumé de la thèse

Le postulat de départ de ce travail a été d'aborder les interactions cardio-rénales et cardio-intestinales du point de vue du clinicien, en utilisant des données cliniques et paracliniques accessibles au chevet du patient.

Les objectifs généraux de cette thèse étaient d'identifier les déterminants cliniques, biochimiques et hémodynamiques associés à l'altération de la fonction rénale chez le patient pris en charge pour ICA ; d'évaluer l'intérêt en termes de prédiction des variations de fonction rénale et en termes de pronostic, de marqueurs échographiques de congestion d'organes ; et d'explorer l'association entre les marqueurs de congestion portale et ceux de l'inflammation systémique en ICA. Cette thèse repose sur trois manuscrits originaux. Un manuscrit associé est en **Annexe 1**.

Manuscrit #1 : Ce premier manuscrit a abordé la question des variations de la fonction rénale lors d'un épisode d'ICA dans le cadre duquel un traitement déplétif était entrepris, et l'impact différentiel de la congestion veineuse sur ces variations en fonction de l'existence ou pas d'une dysfonction VD. Dans ce travail, nous avons évalué prospectivement différentes variables hémodynamiques acquises de façon non invasive

comme déterminants potentiels de la trajectoire de la fonction rénale chez 105 patients hémodynamiquement stables (moyenne d'âge 76 ans, FEVG moyenne 40%). En plus des variables standard (PAM, PVC, pression de perfusion et débit cardiaque), nous avons également analysé deux marqueurs échographiques de congestion périphérique : le flux veineux portal et le flux veineux intra-rénal. Nous avons analysé deux groupes de patients en fonction des variations de fonction rénale entre leur admission à l'hôpital et les premières 24 heures de prise en charge. L'aggravation de la fonction rénale à 24 heures était définie comme toute augmentation de créatinine sérique entre 0 et 24 heures, et son amélioration comme toute baisse.

Les résultats étaient les suivants : sur les 105 patients inclus, 45% amélioraient leur fonction rénale à 24 heures. En comparaison au groupe altérant sa fonction rénale à 24 heures, le groupe de patients améliorant sa fonction rénale démontrait une IC plus avancée et ce en l'absence de différence significative en termes de niveau de congestion systémique (évaluée cliniquement) ou de niveau de congestion d'organe (évalué par échographie). Dans un modèle de régression linéaire multivariée, le TAPSE était le paramètre le plus puissamment corrélé aux changements précoces de la créatinine dans le groupe de patients ayant une dysfonction VD ($\beta = 0.337$), tandis que la PAM ($\beta = -0.334$) et le débit cardiaque ($\beta = -0.298$) étaient les seuls paramètres corrélés avec les variations de fonction rénale chez les patients avec fonction VD préservée (tous $p < 0.05$). Enfin, et dans un but exploratoire, nous avons analysé les associations entre la trajectoire de créatinine durant les 24 premières heures et le pronostic post-hospitalisation. Nous n'avons retrouvé aucune association entre aggravation précoce de la fonction rénale et survenue d'évènements cliniques post-hospitalisation (mortalité de toute-cause et hospitalisation de toute cause).

En résumé, l'existence d'une dysfonction VD semble modifier l'impact individuel de diverses variables hémodynamiques sur la trajectoire précoce de la fonction rénale dans l'ICA, même si cette trajectoire ne semble pas être liée au pronostic post-hospitalisation en ICA.

Manuscrit #2 : Ce deuxième manuscrit a abordé la question de la caractérisation du compartiment splanchnique en ICA à l'aide d'un marqueur échographique, le flux veineux portal, facilement accessible au chevet du patient ; et de son utilité pour l'affinement de la stratification du risque de survenue d'évènements cliniques post-hospitalisation en comparaison à des scores cliniques déjà validés. Nous avons dans ce cadre prospectivement évalué les différents profils de flux veineux portal obtenus en échographie, avant et après déplétion chez 95 patients admis pour ICA et ayant bénéficié d'un traitement déplétif. Le flux veineux portal était considéré comme altéré si la pulsatilité (mesurée par la formule $V_{max}-V_{min}/V_{max}$) était $\geq 50\%$.

Les principaux résultats sont résumés ici : 1- Une importante proportion (65%) de patients présentaient à l'admission une altération de leur flux veineux portal, et 24% gardaient une altération du flux veineux portal au congé (post-déplétion), alors qu'ils étaient considérés comme euvolemiques par l'équipe traitante. 2- Un profil veineux portal altéré était fortement corrélé aux marqueurs échographiques de dysfonction VD (évaluée dans notre travail grâce à une mesure échographique unique, le TAPSE : $\rho=-0.434$, $p<0.05$) et d'hypertension pulmonaire ($\rho=+0.346$, $p<0.05$). 3- Un profil veineux portal altéré était significativement associée à un sur-risque d'évènements cliniques post-hospitalisation (HR=1.028, $p<0.0001$) ; sans toutefois amener une valeur ajoutée au score

EVEREST, un score clinique d'évaluation de la congestion veineuse et systémique validé en ICA (C-index du score EVEREST passant de 0.813 à 0.818).

En résumé, l'altération du profil veineux portal est un élément fréquemment observé dans une population de patients pris en charge pour ICA, et est significativement associée aux paramètres de dysfonction VD. Même si un profil veineux portal altéré est significativement associé à un excès d'évènements cliniques post-hospitalisation, son association à un score de risque clinique validé n'améliore pas sa discrimination en termes de prédiction des évènements cliniques.

Manuscrit #3 : Enfin, ce troisième manuscrit a exploré plus spécifiquement le lien entre flux veineux portal, un marqueur échographique d'hypertension portale ; et le taux de lymphocytes circulants, un marqueur indirect d'inflammation systémique. En effet, l'existence d'une lymphopénie a été associée à un excès de mortalité dans différentes conditions cardiovasculaires, et particulièrement en IC. Le rôle de la congestion du compartiment splanchnique dans la redistribution anormale des cellules inflammatoires a été évoqué, mais aucun travail n'a à ce jour tenté d'évaluer l'association entre marqueurs échographiques de congestion portale et taux de lymphocytes en ICA.

Dans ce troisième travail, nous avons exploré l'association potentielle entre les profils veineux de la veine porte étudiés en échographie en mode Doppler et les taux absolus de lymphocytes circulants (seuils normaux $1.3-4.5 \times 10^9/L$). Nous avons arbitrairement choisi de répartir les patients en terciles, en fonction du niveau de lymphopénie à l'admission : Groupe 1 - très lymphopénique (taux de lymphocytes absolu $< 0.87 \times 10^9/L$),

Groupe 2 – lymphopénique (taux de lymphocytes absolu entre 0.87 et 1.2 x10⁹/L) et
Groupe 3 – Normal (taux de lymphocytes absolu > 1.2x10⁹/L).

Nos résultats étaient les suivants : sur les 103 patients pris en compte pour cette analyse, 69% présentaient un taux de lymphocytes à l'admission inférieur au seuil. Les patients très lymphopéniques (appartenant au premier tercile, taux de lymphocytes absolu < 0.87x10⁹/L) étaient plus âgés, avaient une IC plus avancée et un tableau de congestion portale plus marquée lorsqu'ils étaient comparés à ceux dans les terciles 2 et 3. Un taux de lymphocytes très abaissé à l'admission était associé avec l'âge (OR 1.098), le degré de congestion portale (PVPI, OR 1.026) et la fonction VD (TAPSE, OR 0.865), tous p<0.05. Le taux de lymphocytes était disponible chez 76 patients au congé. Parmi ceux-ci, 76% avaient une majoration de leur taux de lymphocytes circulants en comparaison au taux à l'admission, mais 52% gardaient un taux de lymphocytes inférieur au seuil (et donc avaient une lymphopénie persistante) au congé. Le degré de congestion portale était, dans ce travail, le déterminant le plus puissant de l'existence d'une lymphopénie au congé (OR 1.033, p<0.05). Enfin, et dans un but exploratoire, l'existence d'une lymphopénie au congé était significativement associée à la mortalité de toutes causes (HR 4.796, p<0.05).

En résumé, ce travail met en évidence deux éléments d'importance : 1- la lymphopénie, marqueur indirect d'une activation inflammatoire, est un élément fréquemment observé dans une population de patients défailants décompensés, qui ne régresse que partiellement après décongestion ; 2- la lymphopénie, à l'admission et au congé, est associée aux paramètres échographiques utilisés pour l'estimation de la congestion splanchnique dans cette population.

10.3 Discussion des résultats

10.3.1 Interactions cardio-rénales en insuffisance cardiaque aigue

La congestion veineuse comme déterminant des variations précoces de la fonction rénale au cours d'un épisode d'ICA : Le rôle essentiel du rein dans le maintien de l'homéostasie et la régulation du statut volémique en fait un acteur essentiel de la compréhension du syndrome IC.(56, 143) De plus, les variations des valeurs de créatinine sérique au cours d'un épisode d'ICA constituent un des éléments de la surveillance du patient défaillant, et ce en particulier lorsque les doses reçues de diurétiques de l'anse sont importantes, ou qu'il existe une insuffisance rénale associée.(81) De fait, l'identification de biomarqueurs permettant de prédire le sens des variations de la créatinine sérique chez un patient défaillant soumis à une diurèse agressive pourrait avoir un intérêt en pratique quotidienne, permettant de faciliter l'ajustement thérapeutique.

La congestion veineuse est impliquée dans la survenue du SCR de type 1, et les améliorations de fonction rénale chez les patients défaillants soumis à un traitement déplétif ont été expliquées au moins en partie par des phénomènes de décongestion du rein.(8) Dans ce travail, nous avons démontré que l'impact de la congestion veineuse sur les variations précoces de la fonction rénale chez les patients défaillants soumis à un traitement déplétif dépendait du statut du VD. Nos résultats sont en ligne avec ceux provenant d'autres équipes, et dans lesquels les patients détériorant précocement leur fonction rénale étaient également ceux avec la maladie la moins avancée (177, 178), le débit cardiaque le moins altéré et la meilleure fonction VD (317) en comparaison à ceux améliorant leur fonction rénale sous déplétion.

Il est important de noter que les tentatives d'approcher en recherche clinique les déterminants des variations intra-hospitalières de la fonction rénale ignorent systématiquement les changements hémodynamiques qui surviennent avant l'hospitalisation. Nous avons cité dans cette thèse les différentes étapes qui précédaient l'installation des symptômes en rapport avec la rétention hydro sodée, et qui sous-tendent la transition d'un état compensé vers un état décompensé. Ainsi, si il est actuellement impossible de déterminer avec exactitude le moment à partir duquel débute l'altération de la fonction rénale, plusieurs données suggèrent que, si les patients qui présentent une amélioration précoce de leur fonction rénale ont des chiffres de créatinine plus élevés à l'admission, c'est qu'ils ont détérioré leur fonction rénale de façon plus marquée durant les jours ou semaines précédant l'hospitalisation.(178) En se basant sur les observations issues de notre travail, nous allons plus loin et spéculons que la réduction de la PAM et jusqu'à certain degré celle du débit cardiaque et de la pression de perfusion rénale pourraient également avoir contribué à l'altération de la fonction rénale préadmission, et que l'amélioration de ces paramètres durant les premières 24 heures peut avoir contribué à expliquer les variations précoces observées dans les chiffres de fonction rénale. Dans notre travail, les patients ayant présenté une amélioration précoce de fonction rénale sont ceux ayant la fonction VD la plus anormale. Ces constatations pourraient suggérer une susceptibilité différente de ces patients aux effets de la rétention hydro sodée préadmission, en comparaison aux patients altérant leur fonction rénale sous traitement déplétif. Les éléments sous-tendant cette différence de susceptibilité sont à ce jour purement spéculatifs, mais pourraient correspondre à la participation de la congestion splanchnique et/ou l'inflammation systémique.(58)

Impact pronostique des variations précoces de la créatinine sérique au cours d'un épisode d'ICA : Nous avons longuement détaillé dans ce travail l'importance des variations des valeurs de créatinine sérique au cours d'un épisode d'ICA en termes de monitoring et de gestion des thérapies déplétives.(81) Néanmoins, il existe des données solides remettant en cause l'existence d'une association linéaire entre dégradation de la fonction per hospitalisation et pronostic à long terme dans ce cadre (16), et il apparait que les variations de fonction rénale durant la prise en charge d'une ICA ne sont pas toutes égales en termes d'association avec la survenue d'évènements cliniques post-hospitalisation.(15, 18) En effet, il est démontré que la persistance d'un tableau de congestion pèse beaucoup plus en termes de pronostic que le sens dans lequel a varié la créatinine durant un épisode d'ICA.(318)

Cette absence d'association entre aggravation de la fonction rénale per hospitalisation et pronostic est également retrouvée dans notre travail. Parmi les patients inclus dans le présent travail, la proportion d'amélioration vs. aggravation de la fonction rénale est quasiment similaire, les patients démontrant une amélioration précoce étant paradoxalement ceux ayant une maladie plus avancée. Néanmoins, quel que soit le sens du changement des taux de créatinine sérique à la 24ème heure de la prise en charge, nous n'avons retrouvé aucune association significative avec la survenue d'évènements cliniques à long terme dans la population étudiée. Ceci est en ligne avec un nombre important de données, amenant à considérer les variations précoces des chiffres de créatinine chez un patient défaillant comme le plus souvent purement cosmétiques et plutôt en rapport avec des modifications ponctuelles de l'hémodynamique intra-rénale sans réel retentissement durable sur la fonction de filtration glomérulaire.(20, 156) Ceci est conforté par le fait que

d'autres biomarqueurs utilisés comme substitut de l'efficacité de la décongestion (et particulièrement l'hémoconcentration) sont eux très fortement associés au pronostic post-hospitalisation.(313) De fait, le message essentiel qui ressort est qu'en l'absence d'altérations sévères de la fonction rénale ou la survenue de déséquilibres hydro électrolytiques profonds, la gestion du traitement déplétif ne devrait considérer qu'un seul objectif, celui du retour à l'euvolémie.(20, 90, 156, 313, 319) De plus, il apparaît que dans un grand nombre de cas, les patients ayant démontré une augmentation de créatinine sérique durant un épisode d'ICA et chez lesquels le traitement a permis une amélioration clinique retrouvent leur taux de créatinine de base en post-hospitalisation.(17) Ceci est d'autant plus vrai chez les patients soumis à une déplétion agressive. Dans une analyse rétrospective de l'essai CARRESS-HF publiée récemment, il apparaît que, chez les patients ayant développé un SCR de type 1, la déplétion agressive était associée à une augmentation des taux de créatinine sérique et de marqueurs d'atteinte tubulaire (NAG, NGAL et KIM-1) dans plus de la moitié des cas, mais que cette augmentation n'était pas associée à la fonction rénale à 60 jours qui était meilleure chez les patients ayant été bénéficié d'une décongestion agressive (vs. prise en charge standard).(172) En dehors des considérations précédemment citées, en ICA, il apparaît donc plus optimal de baser les ajustements thérapeutiques sur l'évolution du statut volémique, plutôt que sur les variations intra-hospitalières de biomarqueurs comme la créatinine sérique.

Quels biomarqueurs pour estimer la dysfonction rénale en ICA : Il apparaît que l'utilisation des variations transitoires de la créatinine sérique comme principale mesure de suivi du patient défaillant soumis à un régime déplétif agressif n'est pas toujours le reflet d'un changement durable dans la fonction de filtration glomérulaire, et pourrait pousser le

clinicien à opérer des ajustements thérapeutiques basés sur un biomarqueur inadapté. Lorsqu'un patient défaillant est soumis à un régime déplétif agressif, il convient de pouvoir dépister précocement l'installation (ou l'aggravation) d'une éventuelle défaillance rénale. Si la créatinine ne semble pas être le biomarqueur idéal, d'autres biomarqueurs de filtration glomérulaire, et en particulier la Cys C, ont démontré un certain intérêt en termes de prédiction du pronostic en IC.(161) Néanmoins, ces marqueurs n'ont pas toujours démontré une exacte concordance avec la créatinine, et n'ont toujours pas émergé dans la pratique clinique.(164) Les marqueurs de dysfonction tubulaire (de type NGAL, NAG ou KIM-1) pourraient également revêtir un certain intérêt, puisque la mise en évidence d'une atteinte tubulaire permettrait de différencier une véritable atteinte rénale au rapport avec l'existence d'une atteinte parenchymateuse associée vs. des variations «hémodynamiques» des taux de créatinine sérique, survenant en l'absence d'atteinte parenchymateuse.(144) Deux publications récentes viennent de démontrer que les choses étaient loin d'être aussi simples.(170, 172) Ainsi, Ahmad et al. ont démontré sur des données *post hoc* issues de l'essai ROSE-AHF l'absence d'association entre IRA et marqueurs d'atteinte tubulaire chez des patients soumis à une diurèse agressive, les patients démontrant des taux de NAG, NGAL ou KIM-1 augmentés ayant paradoxalement un meilleur pronostic post-hospitalisation.(170) Au contraire, Rao et al. ont démontré l'association entre ces mêmes marqueurs d'atteinte tubulaire et l'augmentation des taux sériques de créatinine dans une étude *post hoc* de l'essai CARRESS-HF. Ici, aussi, les patients étaient soumis à une déplétion agressive (UF vs. traitement médical). Cependant, les patients inclus dans CARRESS-HF avaient tous développé un SCR préalable à l'inclusion, cette différence pouvant expliquer la discordance avec les résultats précédents.(172)

10.3.2 Optimisation de la décongestion en ICA

Tel que décrit dans l'introduction de ce travail, l'IC est un syndrome généralement défini par l'association d'une rétention hydro sodée ayant pour conséquence une expansion liquidienne et une redistribution de volume dans différents compartiments (intravasculaire et interstitiel).(34) La baisse de la pression de perfusion rénale, à la fois liée à la baisse du débit cardiaque et à l'augmentation de la PVC; est associée à l'activation des barorécepteurs et à l'activation neuro hormonale; avec pour conséquence l'aggravation de la rétention hydro sodée et à l'aggravation du SCR.(34) Les mécanismes compensatoires mis en place pour le maintien de la perfusion périphérique sont donc rapidement dépassés, et l'accumulation progressive de fluide dans le compartiment interstitiel, à l'origine d'une augmentation de la pression interstitielle tissulaire et d'une congestion des organes périphériques, va de fait altérer encore plus la perfusion tissulaire locale.(34) Il s'agit d'un processus prolongé dans le temps, l'apparition des symptômes cliniques se faisant habituellement sur plusieurs semaines.(286) Il semble de ce fait illusoire de considérer qu'un traitement déplétif majoré de façon ponctuelle va permettre de résoudre entièrement et durablement le tableau de surcharge hydro sodée ayant amené à l'hospitalisation.(23, 320) En effet, le fait que les taux de réadmissions à 30 jours post-hospitalisation pour ICA ne se soient pas modifiés malgré le renforcement des systèmes de prise en charge post-hospitaliers (40) suggèrent que la stratégie intra-hospitalière est potentiellement inefficace (ou insuffisante) chez un nombre important de patients pour assurer une décongestion suffisante aux patients les plus à risque. Chez ces patients, accepter des durées de séjour hospitaliers significativement plus longues (moyenne de 5 jours dans notre travail, en ligne avec les données de la littérature) devrait pouvoir être considéré. Des données issues de

l'essai ASCEND-HF confirment que les réadmissions sont moins fréquentes lorsque les durées d'hospitalisation sont plus longues (durées de séjour allant de 4.9 à 14.6 jours).(321) De fait, et alors que près de la moitié des patients défailants pris en charge pour un tableau d'ICA quittent l'hôpital avec la persistance de signes congestifs, il semble important de déterminer si cette décongestion incomplète est liée à un traitement incomplet ou à son caractère réfractaire malgré une prise en charge optimale.(51)

Un des éléments mis en évidence dans le présent travail est le caractère fréquemment incomplet de la décongestion au congé. En effet, près de 70% des patients considérés dans ce travail sont encore considérés congestifs au congé sur la base d'un score clinique simple (le score EVEREST) calculé rétrospectivement. Les mesures obtenues grâce à la mesure de la pulsatilité veineuse portale n'ont amené aucune valeur ajoutée en termes d'identification du statut volémique au congé dans notre population. Aussi, l'utilisation d'un simple score clinique aurait permis une meilleure identification des patients encore congestifs, et de possiblement modifier la gestion du traitement déplétif. Ceci n'est pas nouveau, et il est déjà démontré l'inefficacité des éléments de l'examen physique usuels utilisés de façon isolée (distension jugulaire, variations pondérales, amélioration de la dyspnée) en termes d'identification du statut congestif.(257) Contrairement à notre hypothèse de départ, la technique échographique visant à une analyse ciblée du réseau portal dans ce cadre n'a donc pas démontré d'intérêt. Néanmoins, l'importante proportion de patients toujours congestifs au congé doit faire considérer nos résultats avec prudence, et il sera utile de tester une nouvelle fois l'intérêt potentiel de cette technique sur une population plus large dans laquelle le retour à l'euvolémie aura été obtenu dans des proportions satisfaisantes.

10.3.3 Rôle du compartiment splanchnique en ICA

Dans ce travail, nous avons répété le rôle potentiel du compartiment splanchnique dans la physiopathologie de la décompensation cardiaque, dans le développement du SCR et dans la progression de l'IC.(22, 23) Il existe de nombreuses données expérimentales étayant ce rôle.(23) Néanmoins, l'absence de modalité diagnostique simple permettant d'accéder à l'exploration non invasive de ce compartiment limite le potentiel d'étendre son étude à la pratique courante.

L'évaluation du flux veineux portal en échographie est une technique non invasive, applicable au chevet du patient, et dont l'utilisation a été suggérée pour l'analyse du compartiment splanchnique. Dans notre travail, nous n'avons cependant retrouvé aucune valeur ajoutée à l'interrogation systématique du flux veineux portal par rapport à une stratification clinique usuelle, en termes de prédiction du pronostic.

Dans ce travail, nous avons également détaillé la complexité des phénomènes physiopathologiques intervenant dans la transition d'un état compensé à un état décompensé (36), et discuté les spécificités des différents phénotypes d'IC, ainsi que le rôle de la redistribution de volume (plutôt que celui de l'expansion volémique) chez les patients présentant une FEVG conservée et une HTA à la présentation.(46) Nos données ne permettent néanmoins pas à ce stade d'affirmer l'utilité d'une évaluation systématique du degré de pulsatilité portale lors de la prise en charge d'un tableau d'ICA.

10.4 Limitations et perspectives futures

10.4.1 Principales limitations

Methodologie : Il s'agit de trois sous-études issues d'un travail mono centrique, ayant analysé un faible nombre de patients avec des durées de suivi variables, et dans lequel les mesures échographiques ont toutes été réalisées par le même opérateur sans évaluation de la reproductibilité. Ces importantes limitantes peuvent ensemble limiter la portée de nos conclusions. Le calcul de puissance a reposé sur des données rétrospectives issues de patients post-opératoires qui diffèrent beaucoup en termes de tableau clinique, d'évolution attendue, de thérapies administrées et d'atteinte rénale sous-jacente. Ceci pouvant expliquer au moins en partie un possible manque de puissance de nos analyses.

Seuils et définitions retenus : Les analyses ont concerné les variations de créatinine entre l'admission et les premières 24 heures, ce qui diffère de la définition usuellement admise d'aggravation de fonction rénale («*worsening of renal function*»). Néanmoins, s'agissant d'un travail qui s'est voulu adapté à la réalité du clinicien, les variations brutes de la valeur de créatinine constituent habituellement la méthode la plus fréquemment utilisée en pratique pour le suivi clinique du patient défaillant. Enfin, les nombreuses limites de l'évaluation hémodynamique non invasive, ainsi que le fait que seules 80% des mesures de flux veineux intra-rénal soient interprétables (vs. 100% des mesures du flux portal) peuvent encore plus limiter le potentiel de nos conclusions.

Concernant les mesures échographiques, nous nous sommes heurtés à un certain degré d'incertitude quant à la meilleure façon d'aborder les variables échographiques sur le plan statistique (continues vs. catégorielles). Les valeurs seuil pour définir des profils échographiques normaux (vs. altérés) restent en effet à déterminer, ces mesures n'étant pas encore utilisées à large échelle. Néanmoins, les analyses ont été réalisées avec les variables considérées comme continues ou dichotomiques, et la concordance des résultats nous

suggère donc que le seuil choisi dans cette population pour définir un flux veineux portal altéré est cohérent. Dans ce travail, nous avons largement associé hypertension (voire congestion) portale et anomalies du flux veineux portal. Néanmoins, il est important de noter que la précision avec laquelle cette technique mesure effectivement une surcharge de volume dans le compartiment splanchnique reste à déterminer. En effet, toutes les données sur lesquelles la validation de ces mesures repose sont observationnelles, et n'ont jamais été confrontées à des mesures de volume sanguin total par exemple. De fait, il n'est pas clair à ce stade de nos connaissances, si ce qui est mesuré à travers les profils de pulsativité veineuse portale correspond à de la surcharge liquidienne ou à des anomalies de compliance vasculaire ou une combinaison des deux. Enfin, le diagnostic de la dysfonction VD était principalement basée sur l'analyse d'un marqueur unique, le TAPSE, qui témoigne plutôt de la fonction systolique longitudinale du VD en ignorant les subtilités d'évaluation plus détaillée de la fonction droite.(322-324) Il est à noter cependant qu'une évaluation plus complète de la fonction VD n'aurait pu se faire dans les circonstances d'évaluation au chevet du malade.

Malgré ces limitations, nous pensons qu'il s'agit d'un travail original, premier du genre à tester prospectivement l'utilité de marqueurs échographiques extracardiaques dans une population de patients ICA, et à évaluer l'intérêt de ces marqueurs dans la prédiction du risque d'IRA. D'un point de vue pratique, une des principales leçons apprises au terme de ce travail concerne la difficulté d'obtenir une décongestion efficace, y compris lorsque la prise en charge des patients se fait par une équipe médicale expérimentée. Ceci pourrait éventuellement être modifié par l'utilisation de score cliniques validés, étant donné qu'à ce stade, l'utilisation d'un marqueur comme la pulsativité veineuse portale ne semble pas

amener d'informations supplémentaires en termes d'évaluation du statut volémique ou de stratification pronostique en ICA.

10.4.2 Pistes de réflexion autour du SCR

Les patients – mieux caractériser l'effet différentiel de la congestion en fonction du phénotype d'IC et de la fonction VD : Les spécificités des différents phénotypes d'IC, et particulièrement en ce qui concerne la présentation clinique et le rôle de la redistribution de volume ont été développés dans ce travail. Il apparaît donc nettement que les différents phénotypes d'IC, en particulier au cours d'un épisode de décompensation, devraient être considérés comme des entités indépendantes pour lesquelles des stratégies thérapeutiques spécifiques devraient être testées. Ainsi, dans TRUE-AHF (126) et BLAST-AHF (Biased Ligand of the Angiotensin Receptor Study in Acute Heart Failure) (325), les analyses de sous-groupes semblent démontrer un effet bénéfique des thérapeutiques vasodilatatrices pour les patients ayant une FEVG > 40% et une PAS élevée à la randomisation. Ces éléments suggèrent la nécessité d'envisager l'ensemble du tableau de décompensation cardiaque (allant de la cascade d'évènements hémodynamiques aboutissant à l'installation de signes cliniques, la prise en charge médicale et le suivi post-hospitalisation) de façon indépendante en fonction du phénotype d'IC. Sélectionner des populations de patients plus homogènes (en termes de FEVG et de fonction VD) pourrait permettre de potentialiser l'effet bénéfique de certaines thérapeutiques ciblant un processus physiopathologique spécifique.

Les Biomarqueurs – mieux définir les biomarqueurs des interactions cardio-rénales en ICA : Au terme de ce travail et en se basant sur les données de la littérature rappelées en introduction, il semble nécessaire d'élargir la réflexion autour des nouveaux biomarqueurs

de la filtration glomérulaire et de l'atteinte tubulaire en ICA. En effet, et comme précédemment discuté, le monitoring exclusivement basé sur les variations de créatinine sérique ne semble pas parfaitement adapté à la situation spécifique du patient défaillant soumis à une série de modifications thérapeutiques (incluant déplétion, vasodilatation, modulation des systèmes neuro hormonaux) dont l'effet aigu sur l'hémodynamique intrarénale (se traduisant donc par un changement du taux de créatinine sérique) n'est pas toujours corrélé à une réelle atteinte parenchymateuse dont le retentissement persistera à long terme. Si la Cys C (dont les variations sont plus précoces et moins dépendantes de facteurs confondants comme l'âge, le sexe et la masse musculaire en comparaison avec la créatinine) a initialement été considérée comme prometteuse en tant que marqueur de la fonction glomérulaire, elle n'a toujours pas été validée à large échelle, en particulier dans le SCR de type 1. Les marqueurs d'atteinte tubulaire semblent également prometteurs, les récentes discordances dans deux publications importantes devront néanmoins amener à une validation à plus large échelle. D'autres biomarqueurs, et en particulier les marqueurs échographiques de congestion rénale, pourraient également amener une information nouvelle non fournie par les biomarqueurs traditionnels de la fonction rénale. Mais ici encore, une validation à plus large échelle est nécessaire. Enfin, des données à ce jour très préliminaires suggèrent le rôle potentiel de l'analyse protéomique dans l'identification des différents sous-types de SCR.(326) Il apparait de façon intéressante que les processus moléculaires activés diffèrent en fonction de l'insulte initiale subie par le rein.(327)

10.4.3 Pistes de réflexion autour de l'étude du compartiment splanchnique

Nous avons détaillé dans ce travail l'importance des interactions cardio-abdominales dans la présentation clinique du tableau de décompensation, dans la progression de l'IC, et

dans le développement du SCR.(2, 23) Il apparaît néanmoins qu'une limitation majeure à l'exploration du compartiment splanchnique en pratique courante reste l'absence de technique d'exploration fiable et accessible en routine. Si la technique échographique développée dans cette thèse offre la possibilité d'une interrogation non-invasive du flux veineux portal (et splénique) au chevet du patient, elle manque de spécificité chez le patient défaillant. De plus, cette technique ignore les modifications du parenchyme hépatique qui peuvent accompagner le tableau d'IC chronique (328, 329), et qui pourraient potentiellement retentir sur l'interprétation des mesures échographiques.(330) Outre certaines méthodes historiques (la tonométrie gastrique, (331)) ou expérimentales (pléthysmographie, (251, 252)), la mesure invasive du gradient de pression porto-cave associée aux prélèvements sanguins dans la circulation sus-hépatique sont d'intérêt (213), mais d'application limitée en raison du caractère invasif de ces mesures.(332, 333) Une analyse à plus large échelle de l'utilité du flux Doppler portal chez le patient défaillant s'impose donc avant de concevoir l'inclusion de cette technique à la gestion quotidienne du patient en ICA. Cette technique pourrait par ailleurs s'enrichir d'une exploration plus large du compartiment abdominal, au-delà de la seule interrogation du flux veineux portal. Ainsi, des mesures locales de l'épaisseur de la paroi intestinale à la recherche d'œdème (3) associées à l'étude du flux artériel mésentérique (31) pourraient améliorer la spécificité de cette technique.

10.4.4 Exploration des nouvelles cibles thérapeutiques en insuffisance cardiaque

L'hypothèse inflammatoire en insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée :

L'IC est un syndrome complexe impliquant la mise en jeu de nombreuses voies physiopathologiques. La voie de l'inflammation a suscité un grand intérêt sur l'ensemble

des phénotypes d'IC, mais particulièrement en ICpEF, phénotype pour lequel les options thérapeutiques viables restent à ce jour limitées.(334) Les anomalies de la relaxation du VG sont un élément essentiel dans ce cadre, ces anomalies ayant été mises en rapport avec une altération de l'homéostasie de la membrane extracellulaire et une diminution de la signalisation de la voie du guanosine monophosphate cyclique / protéine kinase G.(335, 336) Dans le cadre de cette hypothèse, l'activation inflammatoire est placée au centre des altérations du remodelage ventriculaire, cette activation étant à l'origine des remaniements dans la matrice extracellulaire, faisant donc le lit de l'HVG et de la dysfonction diastolique.(337) Dans le cadre de cette hypothèse, les comorbidités, et particulièrement le diabète et l'obésité jouent un rôle essentiel dans l'exacerbation de la réaction inflammatoire pathologique.(271) De fait, différentes stratégies anti-inflammatoires ont été testées. L'utilisation d'immuno-modulateurs exerçant une inhibition spécifique de la voie de l'IL-1 β ont démontré des résultats prometteurs sur des modèles animaux d'IC.(338) Chez l'humain, l'effet de l'anakinra, un antagoniste du récepteur de l'IL-1 habituellement utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a été testé (contre placebo) dans le cadre de l'essai Diastolic Heart Failure–Anakinra Response Trial (D-HART), chez des patients avec ICpEF chronique et hs-CRP >2 mg/L. Quatorze jours de thérapie ont permis une amélioration du pic de VO₂, associée à une réduction significative des taux circulants de hs-CRP.(339) Ces résultats n'ont pas été concrétisés dans l'essai D-HART2 qui n'a pas démontré d'amélioration du pic de VO₂ après 12 semaines de traitements avec anakinra (vs. placebo), et ce malgré une réduction significative des taux circulants de hs-CRP et NT-proBNP, l'amélioration du temps d'exercice et de la qualité de vie sous anakinra (comparé au placebo).(340) Ces éléments militent cependant en faveur d'une évaluation plus poussée

de l'intérêt de la modulation de la voie de l'IL-1 β en ICpEF. Une partie de mon travail futur sera donc menée avec pour objectif de tenter de mieux caractériser l'hypothèse inflammatoire en ICFEP basée sur l'utilisation de colchicine. La colchicine est un des anti-inflammatoires les plus anciennement utilisés. Son mécanisme d'action majeur repose sur l'inhibition de la polymérisation des microtubules. La colchicine possède également un effet inhibiteur spécifique de la voie de l'IL-1 β .(341) Ce traitement a également démontré un effet sur la réduction de la synthèse de différents biomarqueurs inflammatoires (TNF- α et IL-6), avec comme conséquence la réduction de la sécrétion de métallo protéinases (matrix metalloproteinase-9, MMP9) circulantes, suggérant un effet sur le remodelage de la matrice extracellulaire.(342) Mon hypothèse est que la colchicine pourrait permettre de réduire les taux circulants de biomarqueurs de remodelage de la matrice extracellulaire en ICFEP. Si cette hypothèse est vérifiée, elle ouvrirait la voie à un essai de plus grande envergure dans lequel serait testé l'effet d'un traitement inhibant la voie de l'IL-1 β sur la réduction des événements cliniques, permettant d'aller au-delà des données récentes dans la maladie coronarienne (343, 344), et d'étendre le rôle des thérapeutiques anti-inflammatoires à d'autres segments du continuum cardiovasculaire. La bonne tolérance de cette molécule mise en évidence dans deux essais contemporains d'envergure dans le cadre de la maladie coronarienne ainsi que son faible coût en font un bon candidat pour l'exploration de l'inhibition de la voie de l'IL-1 β en ICpEF.

Les interactions hôte-microbiote intestinal comme possible nouvelle approche en recherche clinique en insuffisance cardiaque : Les données nouvelles autour de l'étude du microbiote intestinal permettent d'envisager un nouveau champ de stratégies thérapeutiques potentielles en IC. Les données animales semblent prometteuses, mais

l'extrapolation à l'humain est encore limitée. Des stratégies expérimentales ciblant la production de TMAO ont par exemple été testées chez l'animal, et semblent aller dans le sens d'une réduction du risque de développement de maladie athéromateuse chez des souris soumises à régime riche en choline et L-carnitine.(345) L'administration orale de probiotiques ou de vancomycine à des rats a démontré une réduction de la taille de la zone de myocarde infarci dans des modèles animaux d'ischémie-reperfusion, et semble participer à la limitation des phénomènes de remodelage post-infarctus.(346, 347) Chez l'homme, les données relatives aux effets thérapeutiques de la manipulation du microbiote sont quasi-inexistantes. Une étude pilote de 3 mois de traitement probiotique par *Saccharomyces boulardii* chez 7 patients défailants a démontré une amélioration des valeurs de la FEVG (39.0 vs. 45.6%) et une réduction de la taille de l'OG (44.9 vs. 42.0mm) post-traitement.(348) L'implication de ces résultats est encore loin d'être établie en pratique clinique. Enfin, un dernier champ de recherche pourrait correspondre à la caractérisation des réponses thérapeutiques différentielles en fonction de la diversité de la flore intestinale d'un patient défailant à un autre. Les nombreuses avancées dans le champ de la métagénomique offrent cette possibilité et ouvrent des perspectives nouvelles en termes d'évaluation plus approfondie de l'impact des manipulations directes ou indirectes du microbiote intestinal sur les fonctions biologiques de l'hôte.(349)

10.4.5 À la recherche du point d'euvolémie

Au terme de ce travail, et malgré les nombreuses opportunités de recherches offertes en rapport avec les diverses voies physiopathologiques impliquées dans le développement et la progression du syndrome IC, il semble qu'un point crucial reste difficile à atteindre. Il s'agit de la détermination précise du statut volémique du patient défailant.(350). Notre

travail met en exergue la divergence entre l'euvolémie définie cliniquement et les méthodes alternatives incluant l'utilisation de l'échographie extracardiaque. Les mesures de volume sanguin intravasculaire par méthode isotopique constituent la mesure-étalon pour la caractérisation du volume sanguin total d'un individu, mais sont difficilement applicables en routine.(351) En dehors des coûts et du risque lié à l'injection de radio-isotopes, ces techniques ne fournissent pas d'informations sur la distribution régionale du volume sanguin dans les différents compartiments, et sont donc d'une utilité limitée dans les cas de décompensation en rapport avec une prédominance de redistribution de volume à partir du compartiment splanchnique.(352) De plus, il est probable que les valeurs seuils considérées comme normales dans la population générale ne le soient pas en cas d'IC, l'utilisation de thérapeutiques vasodilatatrices augmentant le volume sanguin total mesuré par ses techniques en dehors de toute situation d'instabilité.(251) Enfin, les différentes méthodes de mesure de volume sanguin régional basées sur les techniques de bio-impédance ont également de nombreuses limites, n'en faisant pas des outils fiables pour une évaluation optimale du statut volémique. Il apparaît donc qu'aucune technique applicable en routine ne permet à ce jour de caractériser avec précision le statut volémique du patient défaillant.(245) Nous pourrions dans ce cas suggérer que dans l'attente du développement de techniques validées, fiables et applicables en routine visant à l'évaluation en routine la volémie, l'objectif du clinicien sera d'assurer la meilleure «décongestion» possible, en reconnaissant les limites de l'examen physique et des variations des chiffres de créatinine comme seuls indicateurs de l'ajustement du traitement déplétif chez le patient défaillant décompensé. Une évaluation multifactorielle combinant la clinique, l'utilisation de scores de congestion, les dosages des peptides natriurétiques et

l'utilisation de l'échographie extracardiaque pourrait permettre dans ce cadre d'assurer la meilleure décongestion possible.

Conclusion

La compréhension du rôle central des interactions entre la défaillance cardiaque et l'atteinte des organes cibles, en particulier le rein, dans le pronostic et la progression de l'insuffisance cardiaque a permis de modifier l'approche classique consistant à considérer chacun des organes de façon isolée. Approcher l'insuffisance cardiaque comme une atteinte multi organes permettrait d'améliorer la compréhension de l'implication de la dysfonction des organes cibles dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque. Ceci est particulièrement vérifié au niveau rénal et splanchnique, ces deux entités jouant un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie et la régulation du statut volémique. La congestion veineuse représente un des substrats physiopathologiques les plus puissamment impliqués dans la défaillance des organes cibles en insuffisance cardiaque, et l'inefficacité du traitement déplétif est un facteur de mauvais pronostic dans ce cadre, exposant un risque élevé d'évènements cliniques et à la pérennisation du tableau de congestion clinique. L'identification de biomarqueurs spécifiques de la congestion des organes cibles, indépendamment des biomarqueurs de la fonction de ces organes, permettrait une approche ciblant spécifiquement la dysfonction des organes cibles, et permettrait potentiellement de développer des thérapies sur mesure, adaptées à chaque situation clinique.

Références

1. Aronson D, Abassi Z, Allon E, Burger AJ. Fluid loss, venous congestion, and worsening renal function in acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(6):637-43.
2. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WH, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(6):485-95.
3. Valentova M, von Haehling S, Bauditz J, Doehner W, Ebner N, Bekfani T, et al. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(21):1684-91.
4. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiuade M. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. *J Card Fail.* 2005;11(3):200-5.
5. Adams KF, Jr., Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005;149(2):209-16.
6. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(13):1268-74.
7. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):582-8.
8. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):589-96.
9. Valentova M, von Haehling S, Krause C, Ebner N, Steinbeck L, Cramer L, et al. Cardiac cachexia is associated with right ventricular failure and liver dysfunction. *Int J Cardiol.* 2013;169(3):219-24.
10. Basile DP, Bonventre JV, Mehta R, Nangaku M, Unwin R, Rosner MH, et al. Progression after AKI: Understanding Maladaptive Repair Processes to Predict and Identify Therapeutic Treatments. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):687-97.
11. Chase SC, Wheatley CM, Olson LJ, Beck KC, Wentz RJ, Snyder EM, et al. Impact of chronic systolic heart failure on lung structure-function relationships in large airways. *Physiol Rep.* 2016;4(13).
12. Havakuk O, King KS, Grazette L, Yoon AJ, Fong M, Bregman N, et al. Heart Failure-Induced Brain Injury. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(12):1609-16.
13. Kociol RD, McNulty SE, Hernandez AF, Lee KL, Redfield MM, Tracy RP, et al. Markers of decongestion, dyspnea relief, and clinical outcomes among patients hospitalized with acute heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(2):240-5.
14. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(7):455-69.
15. Wattad M, Darawsha W, Solomonica A, Hijazi M, Kaplan M, Makhoul BF, et al. Interaction between worsening renal function and persistent congestion in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;115(7):932-7.
16. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, et al. Relevance of Changes in Serum Creatinine During a Heart Failure Trial of Decongestive Strategies: Insights From the DOSE Trial. *J Card Fail.* 2016;22(10):753-60.
17. Aronson D, Burger AJ. The relationship between transient and persistent worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2010;16(7):541-7.

18. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation*. 2010;122(3):265-72.
19. Beldhuis IE, Streng KW, Ter Maaten JM, Voors AA, van der Meer P, Rossignol P, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition, Worsening Renal Function, and Outcome in Heart Failure Patients With Reduced and Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis of Published Study Data. *Circ Heart Fail*. 2017;10(2).
20. Testani JM, Brisco-Bacik MA. Worsening Renal Function and Mortality in Heart Failure: Causality or Confounding? *Circ Heart Fail*. 2017;10(2).
21. Greenway CV, Lister GE. Capacitance effects and blood reservoir function in the splanchnic vascular bed during non-hypotensive haemorrhage and blood volume expansion in anaesthetized cats. *J Physiol*. 1974;237(2):279-94.
22. Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation. *Circ Heart Fail*. 2011;4(5):669-75.
23. Fudim M, Hernandez AF, Felker GM. Role of Volume Redistribution in the Congestion of Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8).
24. Fudim M, Ganesh A, Green C, Jones WS, Blazing MA, DeVore AD, et al. Splanchnic nerve block for decompensated chronic heart failure: splanchnic-HF. *Eur Heart J*. 2018;39(48):4255-6.
25. Shih CY, Yang SS, Hu JT, Lin CL, Lai YC, Chang CW. Portal vein pulsatility index is a more important indicator than congestion index in the clinical evaluation of right heart function. *World J Gastroenterol*. 2006;12(5):768-71.
26. Tremblay JA, Beaubien-Souligny W, Elmi-Sarabi M, Desjardins G, Denault AY. Point-of-Care Ultrasonography to Assess Portal Vein Pulsatility and the Effect of Inhaled Milrinone and Epoprostenol in Severe Right Ventricular Failure: A Report of 2 Cases. *A A Case Rep*. 2017;9(8):219-23.
27. Beaubien-Souligny W, Eljaiek R, Fortier A, Lamarche Y, Liszkowski M, Bouchard J, et al. The Association Between Pulsatile Portal Flow and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(4):1780-7.
28. Denault AY, Azzam MA, Beaubien-Souligny W. Imaging portal venous flow to aid assessment of right ventricular dysfunction. *Can J Anaesth*. 2018;65(11):1260-1.
29. Beaubien-Souligny W, Benkreira A, Robillard P, Bouabdallaoui N, Chasse M, Desjardins G, et al. Alterations in Portal Vein Flow and Intrarenal Venous Flow Are Associated With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Prospective Observational Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(19):e009961.
30. Goncalvesova E, Lesny P, Luknar M, Solik P, Varga I. Changes of portal flow in heart failure patients with liver congestion. *Bratisl Lek Listy*. 2010;111(12):635-9.
31. Ikeda Y, Ishii S, Yazaki M, Fujita T, Iida Y, Kaida T, et al. Portal congestion and intestinal edema in hospitalized patients with heart failure. *Heart Vessels*. 2018;33(7):740-51.
32. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Pina IL, Konstam MA, et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation*. 2005;112(25):3958-68.
33. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
34. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):1-20.
35. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2788-96.
36. Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, Cho YK, Adamson PB, Aaron MF, et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation*. 2008;118(14):1433-41.
37. Stevenson LW. Design of therapy for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(3):323-31.
38. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA*. 2002;287(5):628-40.
39. Thibodeau JT, Drazner MH. The Role of the Clinical Examination in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6(7):543-51.

40. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1123-33.
41. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
42. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):368-76.
43. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, Clare R, Gattis Stough W, Gheorghiade M, et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*. 2008;156(4):662-73.
44. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parissis JT, Porcher R, Gayat E, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med*. 2011;37(4):619-26.
45. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(11):998-1005.
46. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
47. Williams BA, Doddamani S, Troup MA, Mowery AL, Kline CM, Gerringer JA, et al. Agreement between heart failure patients and providers in assessing New York Heart Association functional class. *Heart Lung*. 2017;46(4):293-9.
48. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am Heart J*. 2006;151(2):444-50.
49. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194-202.
50. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355(3):260-9.
51. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med*. 2006;119(12 Suppl 1):S3-S10.
52. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Swennen Q, Tang WH, et al. The kidney in congestive heart failure: 'are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?'. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(2):133-42.
53. Firth JD, Raine AE, Ledingham JG. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet*. 1988;1(8593):1033-5.
54. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(5):423-33.
55. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527-39.
56. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010;31(6):703-11.

57. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, Seronde MF, Kivikko M, Laribi S, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34(10):742-9.
58. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Chioncel O, et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2017;19(7):821-36.
59. Melenovsky V, Andersen MJ, Andress K, Reddy YN, Borlaug BA. Lung congestion in chronic heart failure: haemodynamic, clinical, and prognostic implications. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(11):1161-71.
60. Doehner W, Ural D, Haeusler KG, Celutkiene J, Bestetti R, Cavusoglu Y, et al. Heart and brain interaction in patients with heart failure: overview and proposal for a taxonomy. A position paper from the Study Group on Heart and Brain Interaction of the Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(2):199-215.
61. Benkreira A, Beaubien-Souligny W, Mailhot T, Bouabdallaoui N, Robillard P, Desjardins G, et al. Portal Hypertension Is Associated With Congestive Encephalopathy and Delirium After Cardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2019.
62. Honda S, Nagai T, Sugano Y, Okada A, Asaumi Y, Aiba T, et al. Prevalence, determinants, and prognostic significance of delirium in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2016;222:521-7.
63. Parrinello G, Greene SJ, Torres D, Alderman M, Bonventre JV, Di Pasquale P, et al. Water and sodium in heart failure: a spotlight on congestion. *Heart Fail Rev*. 2015;20(1):13-24.
64. Rubboli A, Sobotka PA, Euler DE. Effect of acute edema on left ventricular function and coronary vascular resistance in the isolated rat heart. *Am J Physiol*. 1994;267(3 Pt 2):H1054-61.
65. Peacock WFT, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2117-26.
66. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52.
67. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776-803.
68. Nijst P, Verbrugge FH, Grieten L, Dupont M, Steels P, Tang WHW, et al. The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(4):378-88.
69. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1872-82.
70. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002;82(2):149-58.
71. Faris R, Flather MD, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2006(1):CD003838.
72. Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Dupont M, Mullens W. Changes in Loop Diuretic Dose and Outcome After Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and Reduced Left Ventricular Ejection Fractions. *Am J Cardiol*. 2017;120(2):267-73.
73. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2017;33(11):1342-433.
74. Wan SH, Vogel MW, Chen HH. Pre-clinical diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(5):407-16.
75. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4(6):464-72.

76. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137-55.
77. Fonarow GC, Corday E, Committee ASA. Overview of acutely decompensated congestive heart failure (ADHF): a report from the ADHERE registry. *Heart Fail Rev.* 2004;9(3):179-85.
78. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med.* 1998;339(6):387-95.
79. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology.* 2001;96(3-4):132-43.
80. Sica DA. Pharmacotherapy in congestive heart failure: drug absorption in the management of congestive heart failure: loop diuretics. *Congest Heart Fail.* 2003;9(5):287-92.
81. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1964-75.
82. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364(9):797-805.
83. Matsue Y, Damman K, Voors AA, Kagiya N, Yamaguchi T, Kuroda S, et al. Time-to-Furosemide Treatment and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(25):3042-51.
84. Valente MA, Voors AA, Damman K, Van Veldhuisen DJ, Massie BM, O'Connor CM, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J.* 2014;35(19):1284-93.
85. ter Maaten JM, Dunning AM, Valente MA, Damman K, Ezekowitz JA, Califf RM, et al. Diuretic response in acute heart failure-an analysis from ASCEND-HF. *Am Heart J.* 2015;170(2):313-21.
86. Kramer BK, Schweda F, Riegger GA. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med.* 1999;106(1):90-6.
87. Taylor SH. Diuretic therapy in congestive heart failure. *Cardiol Rev.* 2000;8(2):104-14.
88. Ter Maaten JM, Rao VS, Hanberg JS, Perry Wilson F, Bellumkonda L, Assefa M, et al. Renal tubular resistance is the primary driver for loop diuretic resistance in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(8):1014-22.
89. Singh D, Shrestha K, Testani JM, Verbrugge FH, Dupont M, Mullens W, et al. Insufficient natriuretic response to continuous intravenous furosemide is associated with poor long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2014;20(6):392-9.
90. Testani JM, Brisco MA, Turner JM, Spatz ES, Bellumkonda L, Parikh CR, et al. Loop diuretic efficiency: a metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail.* 2014;7(2):261-70.
91. Voors AA, Davison BA, Teerlink JR, Felker GM, Cotter G, Filippatos G, et al. Diuretic response in patients with acute decompensated heart failure: characteristics and clinical outcome--an analysis from RELAX-AHF. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(11):1230-40.
92. Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney Int.* 1989;36(4):682-9.
93. Brater DC, Seiwell R, Anderson S, Burdette A, Dehmer GJ, Chennavasani P. Absorption and disposition of furosemide in congestive heart failure. *Kidney Int.* 1982;22(2):171-6.
94. von Lueder TG, Kotecha D, Atar D, Hopper I. Neurohormonal Blockade in Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):19-24.
95. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(16):e840-e78.
96. Brater DC, Day B, Burdette A, Anderson S. Bumetanide and furosemide in heart failure. *Kidney Int.* 1984;26(2):183-9.
97. Brater DC. Resistance to loop diuretics. Why it happens and what to do about it. *Drugs.* 1985;30(5):427-43.

98. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis. *J Crit Care.* 2014;29(2):253-9.
99. Aronson D. The complexity of diuretic resistance. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(8):1023-6.
100. Kaissling B, Bachmann S, Kriz W. Structural adaptation of the distal convoluted tubule to prolonged furosemide treatment. *Am J Physiol.* 1985;248(3 Pt 2):F374-81.
101. Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med.* 1991;114(10):886-94.
102. Kim GH. Long-term adaptation of renal ion transporters to chronic diuretic treatment. *Am J Nephrol.* 2004;24(6):595-605.
103. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(9):1062-73.
104. Kimberly RP, Plotz PH. Aspirin-induced depression of renal function. *N Engl J Med.* 1977;296(8):418-24.
105. Wilcox CS, Mitch WE, Kelly RA, Skorecki K, Meyer TW, Friedman PA, et al. Response of the kidney to furosemide. I. Effects of salt intake and renal compensation. *J Lab Clin Med.* 1983;102(3):450-8.
106. Sagar S, Sharma BK, Sharma PL, Wahi PL. A comparative randomized double-blind clinical trial of bumetanide and furosemide in congestive cardiac failure and other edema states. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1984;22(9):473-8.
107. Tager T, Frohlich H, Grundtvig M, Seiz M, Schellberg D, Goode K, et al. Comparative effectiveness of loop diuretics on mortality in the treatment of patients with chronic heart failure - A multicenter propensity score matched analysis. *Int J Cardiol.* 2019;289:83-90.
108. Gilotra NA, Princewill O, Marino B, Okwuosa IS, Chasler J, Almansa J, et al. Efficacy of Intravenous Furosemide Versus a Novel, pH-Neutral Furosemide Formulation Administered Subcutaneously in Outpatients With Worsening Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2018;6(1):65-70.
109. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(13):1476-88.
110. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(19):1527-34.
111. Brisco-Bacik MA, Ter Maaten JM, Houser SR, Vedage NA, Rao V, Ahmad T, et al. Outcomes Associated With a Strategy of Adjuvant Metolazone or High-Dose Loop Diuretics in Acute Decompensated Heart Failure: A Propensity Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(18):e009149.
112. Trullas JC, Morales-Rull JL, Casado J, Freitas Ramirez A, Manzano L, Formiga F, et al. Rationale and Design of the "Safety and Efficacy of the Combination of Loop with Thiazide-type Diuretics in Patients with Decompensated Heart Failure (CLOROTIC) Trial:" A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Determine the Effect of Combined Diuretic Therapy (Loop Diuretics With Thiazide-Type Diuretics) Among Patients With Decompensated Heart Failure. *J Card Fail.* 2016;22(7):529-36.
113. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA, et al. Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure: The ATHENA-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(9):950-8.
114. Martens P, Nijst P, Mullens W. Current Approach to Decongestive Therapy in Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2015;12(6):367-78.
115. Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP, Voors AA, Cleland JG, Anker SD, et al. Decongestion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(5):471-82.

116. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(24):2296-304.
117. Puttagunta H, Holt SG. Peritoneal Dialysis for Heart Failure. *Perit Dial Int*. 2015;35(6):645-9.
118. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007;297(12):1319-31.
119. Pang PS, Konstam MA, Krasa HB, Swedberg K, Zannad F, Blair JE, et al. Effects of tolvaptan on dyspnoea relief from the EVEREST trials. *Eur Heart J*. 2009;30(18):2233-40.
120. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1399-406.
121. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, Dhingra R, Mody FV, Eisen H, et al. Short-Term Effects of Tolvaptan in Patients With Acute Heart Failure and Volume Overload. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1409-19.
122. Liu LC, Voors AA, Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, et al. Effects of serelaxin in acute heart failure patients with renal impairment: results from RELAX-AHF. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(9):727-37.
123. Metra M, Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, et al. Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;381(8):716-26.
124. Jensen KT, Carstens J, Pedersen EB. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans. *Am J Physiol*. 1998;274(1):F63-72.
125. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365(1):32-43.
126. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, Wittes J, Abraham WT, Anker SD, et al. Effect of Ularitide on Cardiovascular Mortality in Acute Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1956-64.
127. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med*. 1991;325(21):1468-75.
128. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Jr., Benza R, Bourge R, Colucci WS, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287(12):1541-7.
129. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA*. 2013;310(23):2533-43.
130. Chen HH, AbouEzzeddine OF, Anstrom KJ, Givertz MM, Bart BA, Felker GM, et al. Targeting the kidney in acute heart failure: can old drugs provide new benefit? Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure (ROSE AHF) trial. *Circ Heart Fail*. 2013;6(5):1087-94.
131. Martens P, Mathieu C, Verbrugge FH. Promise of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: Diabetes and Beyond. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(3):23.
132. Kuriyama S. A Potential Mechanism of Cardio-Renal Protection with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Amelioration of Renal Congestion. *Kidney Blood Press Res*. 2019:1-8.
133. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019.
134. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020.
135. Rickenbacher P, Pfisterer M, Burkard T, Kiowski W, Follath F, Burckhardt D, et al. Why and how do elderly patients with heart failure die? Insights from the TIME-CHF study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(11):1218-29.
136. Arora S, Patel P, Lahewala S, Patel N, Patel NJ, Thakore K, et al. Etiologies, Trends, and Predictors of 30-Day Readmission in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2017;119(5):760-9.
137. Ahmed A, Allman RM, Fonarow GC, Love TE, Zannad F, Dell'italia LJ, et al. Incident heart failure hospitalization and subsequent mortality in chronic heart failure: a propensity-matched study. *J Card Fail*. 2008;14(3):211-8.

138. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(10):1797-804.
139. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC, Committee ASA, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):76-84.
140. Costanzo MR, Jessup M. Treatment of congestion in heart failure with diuretics and extracorporeal therapies: effects on symptoms, renal function, and prognosis. *Heart Fail Rev.* 2012;17(2):313-24.
141. Cases and Observations Illustrative of Renal Disease, Accompanied with the Secretion of Albuminous Urine. *Med Chir Rev.* 1836;25(49):23-35.
142. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J.* 2015;36(23):1437-44.
143. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(12):1031-42.
144. Damman K, Tang WH, Testani JM, McMurray JJ. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur Heart J.* 2014;35(48):3413-6.
145. Merrill AJ. Edema and Decreased Renal Blood Flow in Patients with Chronic Congestive Heart Failure: Evidence of "Forward Failure" as the Primary Cause of Edema. *J Clin Invest.* 1946;25(3):389-400.
146. Ichikawa I, Pfeffer JM, Pfeffer MA, Hostetter TH, Brenner BM. Role of angiotensin II in the altered renal function of congestive heart failure. *Circ Res.* 1984;55(5):669-75.
147. Damman K, Navis G, Smilde TD, Voors AA, van der Bij W, van Veldhuisen DJ, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(9):872-8.
148. Gheorghide M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):557-73.
149. Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, Darabian S, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(2):99-111.
150. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(3):300-6.
151. Haase M, Muller C, Damman K, Murray PT, Kellum JA, Ronco C, et al. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2013;182:99-116.
152. Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, Dahlmann A, Tammela T, Machura K, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med.* 2009;15(5):545-52.
153. Virzi GM, Torregrossa R, Cruz DN, Chionh CY, de Cal M, Soni SS, et al. Cardiorenal Syndrome Type 1 May Be Immunologically Mediated: A Pilot Evaluation of Monocyte Apoptosis. *Cardiorenal Med.* 2012;2(1):33-42.
154. Dole WP. Autoregulation of the coronary circulation. *Prog Cardiovasc Dis.* 1987;29(4):293-323.
155. Toth P, Tarantini S, Csiszar A, Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;312(1):H1-H20.
156. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail.* 2012;5(1):54-62.
157. Iida N, Seo Y, Sai S, Machino-Ohtsuka T, Yamamoto M, Ishizu T, et al. Clinical Implications of Intrarenal Hemodynamic Evaluation by Doppler Ultrasonography in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4(8):674-82.

158. Nijst P, Martens P, Dupont M, Tang WHW, Mullens W. Intrarenal Flow Alterations During Transition From Euvolemia to Intravascular Volume Expansion in Heart Failure Patients. *JACC Heart Fail.* 2017;5(9):672-81.
159. Husain-Syed F, McCullough PA, Birk HW, Renker M, Brocca A, Seeger W, et al. Cardio-Pulmonary-Renal Interactions: A Multidisciplinary Approach. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(22):2433-48.
160. Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Jenny NS, Stehman-Breen C, Newman AB, et al. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(2):268-71.
161. Arimoto T, Takeishi Y, Niizeki T, Takabatake N, Okuyama H, Fukui A, et al. Cystatin C, a novel measure of renal function, is an independent predictor of cardiac events in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2005;11(8):595-601.
162. Lassus J, Harjola VP, Sund R, Siirila-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K, et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. *Eur Heart J.* 2007;28(15):1841-7.
163. Manzano-Fernandez S, Boronat-Garcia M, Albaladejo-Oton MD, Pastor P, Garrido IP, Pastor-Perez FJ, et al. Complementary prognostic value of cystatin C, N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide and cardiac troponin T in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2009;103(12):1753-9.
164. Dupont M, Shrestha K, Singh D, Finucan M, Tang WH. Lack of concordance in defining worsening renal function by rise in creatinine vs rise in cystatin C. *Congest Heart Fail.* 2013;19(4):E17-21.
165. Masson S, Latini R, Milani V, Moretti L, Rossi MG, Carbonieri E, et al. Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure trial. *Circ Heart Fail.* 2010;3(1):65-72.
166. Perazella MA, Coca SG, Hall IE, Iyanam U, Koraihy M, Parikh CR. Urine microscopy is associated with severity and worsening of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(3):402-8.
167. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, Group NM-aI. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1012-24.
168. Mortara A, Bonadies M, Mazzetti S, Fracchioni I, Delfino P, Chioffi M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts worsening of renal function in acute heart failure: methodological and clinical issues. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2013;14(9):629-34.
169. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2006;105(3):485-91.
170. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen HH, et al. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury. *Circulation.* 2018;137(19):2016-28.
171. Legrand M, De Berardinis B, Gaggin HK, Magrini L, Belcher A, Zanca B, et al. Evidence of uncoupling between renal dysfunction and injury in cardiorenal syndrome: insights from the BIONICS study. *PLoS One.* 2014;9(11):e112313.
172. Rao VS, Ahmad T, Brisco-Bacik MA, Bonventre JV, Wilson FP, Siew ED, et al. Renal Effects of Intensive Volume Removal in Heart Failure Patients With Preexisting Worsening Renal Function. *Circ Heart Fail.* 2019;12(6):e005552.
173. Beigel R, Cercek B, Siegel RJ, Hamilton MA. Echo-Doppler hemodynamics: an important management tool for today's heart failure care. *Circulation.* 2015;131(11):1031-4.
174. Puzzovivo A, Monitillo F, Guida P, Leone M, Rizzo C, Grande D, et al. Renal Venous Pattern: A New Parameter for Predicting Prognosis in Heart Failure Outpatients. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2018;5(4).
175. Karabulut N, Baki Yagci A, Karabulut A. Renal vein Doppler ultrasound of maternal kidneys in normal second and third trimester pregnancy. *Br J Radiol.* 2003;76(907):444-7.
176. Faubel S, Patel NU, Lockhart ME, Cadnapaphornchai MA. Renal relevant radiology: use of ultrasonography in patients with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(2):382-94.

177. Testani JM, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Characteristics of patients with improvement or worsening in renal function during treatment of acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2010;106(12):1763-9.
178. Testani JM, McCauley BD, Chen J, Coca SG, Cappola TP, Kimmel SE. Clinical characteristics and outcomes of patients with improvement in renal function during the treatment of decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2011;17(12):993-1000.
179. Testani JM, Coca SG, McCauley BD, Shannon RP, Kimmel SE. Impact of changes in blood pressure during the treatment of acute decompensated heart failure on renal and clinical outcomes. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(8):877-84.
180. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coca SG. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2011;4(6):685-91.
181. Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E, Heart Failure Clinical Research Network I. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? *Circ Heart Fail.* 2009;2(1):56-62.
182. Mentz RJ, Stevens SR, DeVore AD, Lala A, Vader JM, AbouEzzeddine OF, et al. Decongestion strategies and renin-angiotensin-aldosterone system activation in acute heart failure. *JACC Heart Fail.* 2015;3(2):97-107.
183. Grodin JL, Stevens SR, de Las Fuentes L, Kiernan M, Birati EY, Gupta D, et al. Intensification of Medication Therapy for Cardiorenal Syndrome in Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail.* 2016;22(1):26-32.
184. Palazzuoli A, Pellegrini M, Ruocco G, Martini G, Franci B, Campagna MS, et al. Continuous versus bolus intermittent loop diuretic infusion in acutely decompensated heart failure: a prospective randomized trial. *Crit Care.* 2014;18(3):R134.
185. Giamouzis G, Butler J, Starling RC, Karayannis G, Nastas J, Parisi C, et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial. *J Card Fail.* 2010;16(12):922-30.
186. Triposkiadis FK, Butler J, Karayannis G, Starling RC, Filippatos G, Wolski K, et al. Efficacy and safety of high dose versus low dose furosemide with or without dopamine infusion: the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II (DAD-HF II) trial. *Int J Cardiol.* 2014;172(1):115-21.
187. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, Anand I, Olivari MT, Kraemer M, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(11):2043-6.
188. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(6):675-83.
189. Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M, Teerlink JR, Sobotka PA, Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure I. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *J Card Fail.* 2010;16(4):277-84.
190. Grodin JL, Carter S, Bart BA, Goldsmith SR, Drazner MH, Tang WHW. Direct comparison of ultrafiltration to pharmacological decongestion in heart failure: a per-protocol analysis of CARRESS-HF. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(7):1148-56.
191. Costanzo MR, Kazory A. Better late than never: the true results of CARRESS-HF. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(7):1157-9.
192. Costanzo MR, Negoianu D, Jaski BE, Bart BA, Heywood JT, Anand IS, et al. Aquapheresis Versus Intravenous Diuretics and Hospitalizations for Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4(2):95-105.
193. Mark DB, O'Connor CM. When Business and Science Clash, How Can We Avoid Harming Patients?: The Case of AVOID-HF. *JACC Heart Fail.* 2016;4(2):106-8.
194. Jard S. Mechanisms of action of vasopressin and vasopressin antagonists. *Kidney Int Suppl.* 1988;26:S38-42.

195. Gheorghiadu M, Konstam MA, Burnett JC, Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA*. 2007;297(12):1332-43.
196. Metra M, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(2):196-206.
197. Hasenfuss G, Teerlink JR. Cardiac inotropes: current agents and future directions. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1838-45.
198. Wan SH, Stevens SR, Borlaug BA, Anstrom KJ, Deswal A, Felker GM, et al. Differential Response to Low-Dose Dopamine or Low-Dose Nesiritide in Acute Heart Failure With Reduced or Preserved Ejection Fraction: Results From the ROSE AHF Trial (Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure). *Circ Heart Fail*. 2016;9(8).
199. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(16):1561-9.
200. Pasini E, Aquilani R, Testa C, Baiardi P, Angioletti S, Boschi F, et al. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(3):220-7.
201. Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Serov RA, Rylova NV, Bylova NA. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2008;125(2):240-5.
202. Colombo PC, Ganda A, Lin J, Onat D, Harxhi A, Iyasere JE, et al. Inflammatory activation: cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome. *Heart Fail Rev*. 2012;17(2):177-90.
203. Sandek A, Swidsinski A, Schroedl W, Watson A, Valentova M, Herrmann R, et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: a link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(11):1092-102.
204. Solis-Herruzo JA, Duran A, Favela V, Castellano G, Madrid JL, Munoz-Yague MT, et al. Effects of lumbar sympathetic block on kidney function in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 1987;5(2):167-73.
205. Poelzl G, Ess M, Von der Heide A, Rudnicki M, Frick M, Ulmer H. Concomitant renal and hepatic dysfunctions in chronic heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Intern Med*. 2013;24(2):177-82.
206. Milo-Cotter O, Teerlink JR, Metra M, Felker GM, Ponikowski P, Voors AA, et al. Low lymphocyte ratio as a novel prognostic factor in acute heart failure: results from the Pre-RELAX-AHF study. *Cardiology*. 2010;117(3):190-6.
207. Vaduganathan M, Ambrosy AP, Greene SJ, Mentz RJ, Subacius HP, Maggioni AP, et al. Predictive value of low relative lymphocyte count in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial. *Circ Heart Fail*. 2012;5(6):750-8.
208. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ Res*. 2015;116(7):1254-68.
209. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet*. 1999;353(9167):1838-42.
210. Sandek A, Bjarnason I, Volk HD, Crane R, Meddings JB, Niebauer J, et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2012;157(1):80-5.
211. Krack A, Richartz BM, Gastmann A, Greim K, Lotze U, Anker SD, et al. Studies on intragastric PCO₂ at rest and during exercise as a marker of intestinal perfusion in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(4):403-7.
212. Krack A, Sharma R, Figulla HR, Anker SD. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2368-74.
213. Peschel T, Schonauer M, Thiele H, Anker SD, Schuler G, Niebauer J. Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2003;5(5):609-14.
214. Floch MH. Intestinal microecology in health and wellness. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45 Suppl:S108-10.

215. Kamo T, Akazawa H, Suda W, Saga-Kamo A, Shimizu Y, Yagi H, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174099.
216. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016;14(8):e1002533.
217. Phillips Campbell RB, Duffourc MM, Schoborg RV, Xu Y, Liu X, KenKnight BH, et al. Aberrant fecal flora observed in guinea pigs with pressure overload is mitigated in animals receiving vagus nerve stimulation therapy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;311(4):G754-G62.
218. Shi K, Wang F, Jiang H, Liu H, Wei M, Wang Z, et al. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients. *Dig Dis Sci*. 2014;59(9):2109-17.
219. Luedde M, Winkler T, Heinsen FA, Ruhlemann MC, Spehlmann ME, Bajrovic A, et al. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. *ESC Heart Fail*. 2017;4(3):282-90.
220. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323(4):236-41.
221. Milani RV, Mehra MR, Endres S, Eigler A, Cooper ES, Lavie CJ, Jr., et al. The clinical relevance of circulating tumor necrosis factor-alpha in acute decompensated chronic heart failure without cachexia. *Chest*. 1996;110(4):992-5.
222. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102(25):3060-7.
223. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001;103(16):2055-9.
224. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2369-79.
225. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143(4):913-6 e7.
226. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GD, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016;65(2):330-9.
227. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-31.
228. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(10):3698-703.
229. Xie G, Zhang S, Zheng X, Jia W. Metabolomics approaches for characterizing metabolic interactions between host and its commensal microbes. *Electrophoresis*. 2013;34(19):2787-98.
230. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1575-84.
231. Tang WH, Wang Z, Fan Y, Levison B, Hazen JE, Donahue LM, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(18):1908-14.
232. Schroeder BO, Backhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med*. 2016;22(10):1079-89.
233. Senthong V, Wang Z, Fan Y, Wu Y, Hazen SL, Tang WH. Trimethylamine N-Oxide and Mortality Risk in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(10).
234. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57-63.
235. Tang WH, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4204-11.

236. Troseid M, Ueland T, Hov JR, Svardal A, Gregersen I, Dahl CP, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *J Intern Med.* 2015;277(6):717-26.
237. Tang WH, Wang Z, Shrestha K, Borowski AG, Wu Y, Troughton RW, et al. Intestinal microbiota-dependent phosphatidylcholine metabolites, diastolic dysfunction, and adverse clinical outcomes in chronic systolic heart failure. *J Card Fail.* 2015;21(2):91-6.
238. Suzuki T, Heaney LM, Bhandari SS, Jones DJ, Ng LL. Trimethylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure. *Heart.* 2016;102(11):841-8.
239. Polsinelli VB, Sinha A, Shah SJ. Visceral Congestion in Heart Failure: Right Ventricular Dysfunction, Splanchnic Hemodynamics, and the Intestinal Microenvironment. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(6):519-28.
240. Koyama S, Nishida K, Terada N, Shiojima Y, Takeuchi T. Reflex renal vasoconstriction on portal vein distension. *Jpn J Physiol.* 1986;36(3):441-50.
241. Rzouq F, Alahdab F, Olyae M. New insight into volume overload and hepatorenal syndrome in cirrhosis, "the hepatorenal reflex hypothesis". *Am J Med Sci.* 2014;348(3):244-8.
242. Hamza SM, Kaufman S. Role of spleen in integrated control of splanchnic vascular tone: physiology and pathophysiology. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009;87(1):1-7.
243. Frank Peacock W, Soto KM. Current technique of fluid status assessment. *Congest Heart Fail.* 2010;16 Suppl 1:S45-51.
244. Schmitt M, Blackman DJ, Middleton GW, Cockcroft JR, Frenneaux MP. Assessment of venous capacitance. Radionuclide plethysmography: methodology and research applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(6):565-76.
245. Engineer RS, Benoit JL, Hicks CW, Kolattukudy SJ, Burkhoff D, Peacock WF. Hemodynamic changes as a diagnostic tool in acute heart failure--a pilot study. *Am J Emerg Med.* 2012;30(1):174-80.
246. Bolognesi M, Quaglio C, Bombonato G, Gaiani S, Pesce P, Bizzotto P, et al. Splenic Doppler impedance indices estimate splenic congestion in patients with right-sided or congestive heart failure. *Ultrasound Med Biol.* 2012;38(1):21-7.
247. Beaubien-Souligny W, Bouchard J, Desjardins G, Lamarche Y, Liszkowski M, Robillard P, et al. Extracardiac Signs of Fluid Overload in the Critically Ill Cardiac Patient: A Focused Evaluation Using Bedside Ultrasound. *Can J Cardiol.* 2017;33(1):88-100.
248. Styczynski G, Milewska A, Marczevska M, Sobieraj P, Sobczynska M, Dabrowski M, et al. Echocardiographic Correlates of Abnormal Liver Tests in Patients with Exacerbation of Chronic Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(2):132-9.
249. Beaubien-Souligny W BA, Robillard P, Bouaddallaoui N, Chassé M, Desjardins G, Lamarche Y, White M, Bouchard J, Denault A. Alterations in Portal Vein Flow and Intra-Renal Venous Flow are Associated With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Prospective Observational Cohort Study. *JAHA.* 2018.
250. Cops J, Mullens W, Verbrugge FH, Swennen Q, Reynders C, Penders J, et al. Selective abdominal venous congestion to investigate cardiorenal interactions in a rat model. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197687.
251. Manyari DE, Wang Z, Cohen J, Tyberg JV. Assessment of the human splanchnic venous volume-pressure relation using radionuclide plethysmography. Effect of nitroglycerin. *Circulation.* 1993;87(4):1142-51.
252. Wang SY, Manyari DE, Scott-Douglas N, Smiseth OA, Smith ER, Tyberg JV. Splanchnic venous pressure-volume relation during experimental acute ischemic heart failure. Differential effects of hydralazine, enalaprilat, and nitroglycerin. *Circulation.* 1995;91(4):1205-12.
253. Fujita Y. Splanchnic circulation following coeliac plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1988;32(4):323-7.
254. Fudim M, Jones WS, Boortz-Marx RL, Ganesh A, Green CL, Hernandez AF, et al. Splanchnic Nerve Block for Acute Heart Failure. *Circulation.* 2018;138(9):951-3.
255. Zile MR, Abraham WT, Lindenfeld J, Weaver FA, Zannad F, Graves T, et al. First granted example of novel FDA trial design under Expedited Access Pathway for premarket approval: BeAT-HF. *Am Heart J.* 2018;204:139-50.

256. Schiff GD, Fung S, Speroff T, McNutt RA. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med.* 2003;114(8):625-30.
257. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzeddine OF, et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail.* 2015;8(4):741-8.
258. Greene SJ, Gheorghide M, Vaduganathan M, Ambrosy AP, Mentz RJ, Subacius H, et al. Haemoconcentration, renal function, and post-discharge outcomes among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(12):1401-11.
259. Martens P, Mullens W. How to tackle congestion in acute heart failure. *Korean J Intern Med.* 2018;33(3):462-73.
260. Rowell LB. Reflex control of regional circulations in humans. *J Auton Nerv Syst.* 1984;11(2):101-14.
261. Miller WL. Fluid Volume Overload and Congestion in Heart Failure: Time to Reconsider Pathophysiology and How Volume Is Assessed. *Circ Heart Fail.* 2016;9(8):e002922.
262. Pellicori P, Kaur K, Clark AL. Fluid Management in Patients with Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2015;1(2):90-5.
263. Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiology.* 2008;108(4):735-48.
264. Greenway CV. Role of splanchnic venous system in overall cardiovascular homeostasis. *Fed Proc.* 1983;42(6):1678-84.
265. Greenway CV, Lautt WW. Blood volume, the venous system, preload, and cardiac output. *Can J Physiol Pharmacol.* 1986;64(4):383-7.
266. Barnes RJ, Bower EA, Rink TJ. Haemodynamic responses to stimulation of the splanchnic and cardiac sympathetic nerves in the anaesthetized cat. *J Physiol.* 1986;378:417-36.
267. Burkhoff D, Tyberg JV. Why does pulmonary venous pressure rise after onset of LV dysfunction: a theoretical analysis. *Am J Physiol.* 1993;265(5 Pt 2):H1819-28.
268. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, Hastings JL, Shafer KM, Bhella PS, et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation.* 2013;127(1):55-62.
269. Andersen MJ, Hwang SJ, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP, Fetterly K, et al. Enhanced pulmonary vasodilator reserve and abnormal right ventricular: pulmonary artery coupling in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2015;8(3):542-50.
270. Ogilvie RI, Zborowska-Sluis D. Effect of chronic rapid ventricular pacing on total vascular capacitance. *Circulation.* 1992;85(4):1524-30.
271. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-71.
272. Balmain S, Padmanabhan N, Ferrell WR, Morton JJ, McMurray JJ. Differences in arterial compliance, microvascular function and venous capacitance between patients with heart failure and either preserved or reduced left ventricular systolic function. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(9):865-71.
273. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation.* 2007;116(14):1549-54.
274. Hainsworth R. Vascular capacitance: its control and importance. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1986;105:101-73.
275. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(5):375-85.
276. Creager MA, Hirsch AT, Dzau VJ, Nabel EG, Cutler SS, Colucci WS. Baroreflex regulation of regional blood flow in congestive heart failure. *Am J Physiol.* 1990;258(5 Pt 2):H1409-14.
277. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(5):442-51.

278. Verhaert D, Mullens W, Borowski A, Popovic ZB, Curtin RJ, Thomas JD, et al. Right ventricular response to intensive medical therapy in advanced decompensated heart failure. *Circ Heart Fail*. 2010;3(3):340-6.
279. Borlaug BA. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J*. 2014;78(1):20-32.
280. Van Aelst LNL, Arrigo M, Placido R, Akiyama E, Girerd N, Zannad F, et al. Acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction present with comparable haemodynamic congestion. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(4):738-47.
281. Miller WL, Mullan BP. Understanding the heterogeneity in volume overload and fluid distribution in decompensated heart failure is key to optimal volume management: role for blood volume quantitation. *JACC Heart Fail*. 2014;2(3):298-305.
282. Ambrosy AP, Cerbin LP, Armstrong PW, Butler J, Coles A, DeVore AD, et al. Body Weight Change During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Patient Characteristics, Markers of Congestion, and Outcomes: Findings From the ASCEND-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2017;5(1):1-13.
283. Lewin J, Ledwidge M, O'Loughlin C, McNally C, McDonald K. Clinical deterioration in established heart failure: what is the value of BNP and weight gain in aiding diagnosis? *Eur J Heart Fail*. 2005;7(6):953-7.
284. Adamson PB, Zile MR, Cho YK, Bennett TD, Bourge RC, Aaron MF, et al. Hemodynamic factors associated with acute decompensated heart failure: part 2--use in automated detection. *J Card Fail*. 2011;17(5):366-73.
285. Zile MR, Adamson PB, Cho YK, Bennett TD, Bourge RC, Aaron MF, et al. Hemodynamic factors associated with acute decompensated heart failure: part 1--insights into pathophysiology. *J Card Fail*. 2011;17(4):282-91.
286. Adamson PB. Pathophysiology of the transition from chronic compensated and acute decompensated heart failure: new insights from continuous monitoring devices. *Curr Heart Fail Rep*. 2009;6(4):287-92.
287. Nijst P, Verbrugge FH, Bertrand PB, Martens P, Dupont M, Drieskens O, et al. Plasma Volume Is Normal but Heterogeneously Distributed, and True Anemia Is Highly Prevalent in Patients With Stable Heart Failure. *J Card Fail*. 2017;23(2):138-44.
288. Scali MC, Simioniu A, Dini FL, Marzilli M. The potential value of integrated natriuretic peptide and echo-guided heart failure management. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:27.
289. Pellicori P, Carubelli V, Zhang J, Castiello T, Sherwi N, Clark AL, et al. IVC diameter in patients with chronic heart failure: relationships and prognostic significance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(1):16-28.
290. Seo Y, Iida N, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, Ishizu T, Aonuma K. Estimation of Central Venous Pressure Using the Ratio of Short to Long Diameter from Cross-Sectional Images of the Inferior Vena Cava. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(5):461-7.
291. Abu-Yousef MM, Milam SG, Farner RM. Pulsatile portal vein flow: a sign of tricuspid regurgitation on duplex Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;155(4):785-8.
292. Hosoki T, Arisawa J, Marukawa T, Tokunaga K, Kuroda C, Kozuka T, et al. Portal blood flow in congestive heart failure: pulsed duplex sonographic findings. *Radiology*. 1990;174(3 Pt 1):733-6.
293. Duerinckx AJ, Grant EG, Perrella RR, Szeto A, Tessler FN. The pulsatile portal vein in cases of congestive heart failure: correlation of duplex Doppler findings with right atrial pressures. *Radiology*. 1990;176(3):655-8.
294. Catalano D, Caruso G, DiFazio S, Carpinteri G, Scalisi N, Trovato GM. Portal vein pulsatility ratio and heart failure. *J Clin Ultrasound*. 1998;26(1):27-31.
295. Rengo C, Brevetti G, Sorrentino G, D'Amato T, Imperato M, Vitale DF, et al. Portal vein pulsatility ratio provides a measure of right heart function in chronic heart failure. *Ultrasound Med Biol*. 1998;24(3):327-32.
296. Gorka TS, Gorka W. Doppler sonographic diagnosis of severe portal vein pulsatility in constrictive pericarditis: flow normalization after pericardiectomy. *J Clin Ultrasound*. 1999;27(2):84-8.
297. Zardi EM, Picardi A, Zardi DM, Costantino S. Viral cirrhosis with chronic right heart failure and cardiac liver sclerosis: a hypothesis on the differentiation between the two diseases through pulsed Doppler sonography examination. *Med Hypotheses*. 2002;59(5):591-3.
298. Hu JT, Yang SS, Lai YC, Shih CY, Chang CW. Percentage of peak-to-peak pulsatility of portal blood flow can predict right-sided congestive heart failure. *World J Gastroenterol*. 2003;9(8):1828-31.

299. Zhang L, Yin J, Duan Y, Yang Y, Yuan L, Cao T. Assessment of intrahepatic blood flow by Doppler ultrasonography: relationship between the hepatic vein, portal vein, hepatic artery and portal pressure measured intraoperatively in patients with portal hypertension. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:84.
300. Jeong SH, Jung DC, Kim SH, Kim SH. Renal venous doppler ultrasonography in normal subjects and patients with diabetic nephropathy: value of venous impedance index measurements. *J Clin Ultrasound.* 2011;39(9):512-8.
301. Lichtenstein DA, Meziere GA, Lagoueyte JF, Biderman P, Goldstein I, Gepner A. A-lines and B-lines: lung ultrasound as a bedside tool for predicting pulmonary artery occlusion pressure in the critically ill. *Chest.* 2009;136(4):1014-20.
302. Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi R, Rastelli S, Castellino P, Tripepi G, et al. Detection of pulmonary congestion by chest ultrasound in dialysis patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(6):586-94.
303. Platz E, Lattanzi A, Agbo C, Takeuchi M, Resnic FS, Solomon SD, et al. Utility of lung ultrasound in predicting pulmonary and cardiac pressures. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(11):1276-84.
304. Miglioranza MH, Gargani L, Sant'Anna RT, Rover MM, Martins VM, Mantovani A, et al. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(11):1141-51.
305. Platz E, Merz AA, Jhund PS, Vazir A, Campbell R, McMurray JJ. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1154-63.
306. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA.* 1989;261(6):884-8.
307. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med.* 1991;90(3):353-9.
308. Androne AS, Hryniewicz K, Hudaih A, Mancini D, Lamanca J, Katz SD. Relation of unrecognized hypervolemia in chronic heart failure to clinical status, hemodynamics, and patient outcomes. *Am J Cardiol.* 2004;93(10):1254-9.
309. Selvaraj S, Claggett B, Pozzi A, McMurray JJV, Jhund PS, Packer M, et al. Prognostic Implications of Congestion on Physical Examination Among Contemporary Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: PARADIGM-HF. *Circulation.* 2019;140(17):1369-79.
310. Tang WH, Kitai T. Intrarenal Venous Flow: A Window Into the Congestive Kidney Failure Phenotype of Heart Failure? *JACC Heart Fail.* 2016;4(8):683-6.
311. Costanzo MR, Stevenson LW, Adamson PB, Desai AS, Heywood JT, Bourge RC, et al. Interventions Linked to Decreased Heart Failure Hospitalizations During Ambulatory Pulmonary Artery Pressure Monitoring. *JACC Heart Fail.* 2016;4(5):333-44.
312. van der Meer P, Postmus D, Ponikowski P, Cleland JG, O'Connor CM, Cotter G, et al. The predictive value of short-term changes in hemoglobin concentration in patients presenting with acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(19):1973-81.
313. Testani JM, Brisco MA, Chen J, McCauley BD, Parikh CR, Tang WH. Timing of hemoconcentration during treatment of acute decompensated heart failure and subsequent survival: importance of sustained decongestion. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(6):516-24.
314. Gallix BP, Taourel P, Dautzat M, Bruel JM, Lafortune M. Flow pulsatility in the portal venous system: a study of Doppler sonography in healthy adults. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169(1):141-4.
315. Eljaiek R, Cavayas YA, Rodrigue E, Desjardins G, Lamarche Y, Toupin F, et al. High postoperative portal venous flow pulsatility indicates right ventricular dysfunction and predicts complications in cardiac surgery patients. *Br J Anaesth.* 2019;122(2):206-14.
316. Rudski LG, Lai WW, Afalalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the

- European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.
317. Testani JM, Khera AV, St John Sutton MG, Keane MG, Wiegers SE, Shannon RP, et al. Effect of right ventricular function and venous congestion on cardiorenal interactions during the treatment of decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2010;105(4):511-6.
318. Testani JM, Brisco MA, Kociol RD, Jacoby D, Bellumkonda L, Parikh CR, et al. Substantial Discrepancy Between Fluid and Weight Loss During Acute Decompensated Heart Failure Treatment. *Am J Med*. 2015;128(7):776-83 e4.
319. Brisco MA, Kimmel SE, Coca SG, Putt ME, Jessup M, Tang WW, et al. Prevalence and prognostic importance of changes in renal function after mechanical circulatory support. *Circ Heart Fail*. 2014;7(1):68-75.
320. McCullough PA. How Trialists and Pharmaceutical Sponsors Have Failed Us by Thinking That Acute Heart Failure Is a 48-Hour Illness. *Am J Cardiol*. 2017;120(3):505-8.
321. Eapen ZJ, Reed SD, Li Y, Kociol RD, Armstrong PW, Starling RC, et al. Do countries or hospitals with longer hospital stays for acute heart failure have lower readmission rates?: Findings from ASCEND-HF. *Circ Heart Fail*. 2013;6(4):727-32.
322. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117(13):1717-31.
323. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117(11):1436-48.
324. Vieillard-Baron A, Naeije R, Haddad F, Bogaard HJ, Bull TM, Fletcher N, et al. Diagnostic workup, etiologies and management of acute right ventricle failure : A state-of-the-art paper. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):774-90.
325. Pang PS, Butler J, Collins SP, Cotter G, Davison BA, Ezekowitz JA, et al. Biased ligand of the angiotensin II type 1 receptor in patients with acute heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIB, dose ranging trial (BLAST-AHF). *Eur Heart J*. 2017;38(30):2364-73.
326. Melenovsky V, Cervenka L, Viklicky O, Franekova J, Havlenova T, Behounek M, et al. Kidney Response to Heart Failure: Proteomic Analysis of Cardiorenal Syndrome. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(5):1437-50.
327. Ichiki T, Huntley BK, Harty GJ, Sangaralingham SJ, Burnett JC, Jr. Early activation of deleterious molecular pathways in the kidney in experimental heart failure with atrial remodeling. *Physiol Rep*. 2017;5(9).
328. Cops J, Mullens W, Verbrugge FH, Swennen Q, De Moor B, Reynders C, et al. Selective abdominal venous congestion induces adverse renal and hepatic morphological and functional alterations despite a preserved cardiac function. *Sci Rep*. 2018;8(1):17757.
329. Soloveva A, Kobalava Z, Fudim M, Ambrosy AP, Villevalde S, Bayarsaikhan M, et al. Relationship of Liver Stiffness With Congestion in Patients Presenting With Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail*. 2019;25(3):176-87.
330. Sundaram V, Fang JC. Gastrointestinal and Liver Issues in Heart Failure. *Circulation*. 2016;133(17):1696-703.
331. Trinder TJ, Lavery GG. The gastric tonometer. A valuable monitor of splanchnic perfusion? *Anaesthesia*. 1996;51(2):161-70.
332. Thalheimer U, Leandro G, Samonakis DN, Triantos CK, Patch D, Burroughs AK. Assessment of the agreement between wedge hepatic vein pressure and portal vein pressure in cirrhotic patients. *Dig Liver Dis*. 2005;37(8):601-8.
333. Vanbiervliet G, Pomier-Layrargues G, Huet PM. [Invasive diagnosis of portal hypertension in cirrhosis: a critical evaluation of the hepatic venous pressure gradient measurement]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29(10):988-96.
334. Lam CS, Pieske B. Heart failure with preserved ejection fraction(HFPEF) currently represents one of the greatest unmet needs in Cardiology. Introduction. *Heart Fail Clin*. 2014;10(3):xv.

335. van Heerebeek L, Hamdani N, Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF, Begieneman MP, Bronzwaer JG, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2012;126(7):830-9.
336. Ohtani T, Mohammed SF, Yamamoto K, Dunlay SM, Weston SA, Sakata Y, et al. Diastolic stiffness as assessed by diastolic wall strain is associated with adverse remodelling and poor outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1742-9.
337. Spinale FG, Janicki JS, Zile MR. Membrane-associated matrix proteolysis and heart failure. *Circ Res*. 2013;112(1):195-208.
338. Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Fail Rev*. 2014;19(5):681-94.
339. Van Tassell BW, Arena R, Biondi-Zoccai G, Canada JM, Oddi C, Abouzaki NA, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). *Am J Cardiol*. 2014;113(2):321-7.
340. Van Tassell BW, Trankle CR, Canada JM, Carbone S, Buckley L, Kadariya D, et al. IL-1 Blockade in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2018;11(8):e005036.
341. Ravelli RB, Gigant B, Curmi PA, Jourdain I, Lachkar S, Sobel A, et al. Insight into tubulin regulation from a complex with colchicine and a stathmin-like domain. *Nature*. 2004;428(6979):198-202.
342. Matsukawa A, Yoshimura T, Maeda T, Takahashi T, Ohkawara S, Yoshinaga M. Analysis of the cytokine network among tumor necrosis factor alpha, interleukin-1beta, interleukin-8, and interleukin-1 receptor antagonist in monosodium urate crystal-induced rabbit arthritis. *Lab Invest*. 1998;78(5):559-69.
343. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019.
344. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020.
345. Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, Levison BS, Zhu W, Org E, et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell*. 2015;163(7):1585-95.
346. Lam V, Su J, Koprowski S, Hsu A, Tweddell JS, Rafiee P, et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *FASEB J*. 2012;26(4):1727-35.
347. Gan XT, Ettinger G, Huang CX, Burton JP, Haist JV, Rajapurohitam V, et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circ Heart Fail*. 2014;7(3):491-9.
348. Costanza AC, Moscovitch SD, Faria Neto HC, Mesquita ET. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* for heart failure patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Int J Cardiol*. 2015;179:348-50.
349. Zmora N, Zeevi D, Korem T, Segal E, Elinav E. Taking it Personally: Personalized Utilization of the Human Microbiome in Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2016;19(1):12-20.
350. Katz SD. In search of euvolemia in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2(3):306-7.
351. Feldschuh J, Enson Y. Prediction of the normal blood volume. Relation of blood volume to body habitus. *Circulation*. 1977;56(4 Pt 1):605-12.
352. Katz SD. Blood volume assessment in the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Am J Med Sci*. 2007;334(1):47-52.

Annexes

Annexe 1 : Manuscrit associé - Impact de la Congestion sur la Dysfonction des Organes Cibles en Insuffisance Cardiaque : Intérêt de l'Évaluation Multiparamétrique du Statut Volémique

Article en cours de révision dans : Journal Européen des Urgences et de Réanimation

Journal Européen des Urgences et de Réanimation
Impact de la Congestion sur la Dysfonction des Organes Cibles en Insuffisance Cardiaque: Intérêt de l'Évaluation Multi-Paramétrique du Statut Volémique
 --Projet de manuscrit--

Numéro du manuscrit:	JEUREA-D-20-00004
Type d'article:	Mise au point / Update
Mots-clés:	Congestion, Statut volémique, Pression Veineuse Centrale, Insuffisance Cardiaque, Échographie extracardiaque.
Auteur correspondant:	Nadia Bouabdallaoui, MD Institut De Cardiologie de Montreal Montreal, Quebec CANADA
Premier auteur:	Nadia Bouabdallaoui, MD
Ordre des auteurs:	Nadia Bouabdallaoui, MD William Beaubien-Souigny, MD Denis Babin, M.Sc.Env. Normand Racine, M.D. Alain Vadeboncoeur, M.D. Jean L. Rouleau, M.D. André Y Denault, MD PhD
Résumé:	Résumé L'augmentation aiguë et/ou chronique de la pression veineuse centrale liée à un état d'hypervolémie est un élément clé de la compréhension des altérations physiopathologiques qui expliquent le tableau clinique, la progression et le pronostic de l'insuffisance cardiaque. Le retour à un état d'euvolémie devient dès lors un objectif majeur de la prise en charge, sa caractérisation non invasive et si possible en temps réel permettant l'optimisation du statut liquidien et l'adaptation du traitement déplétif au cas par cas. L'objectif de cette revue est de décrire brièvement les données physiopathologiques les plus récentes sous-tendant l'effet délétère de la congestion veineuse chez le patient insuffisant cardiaque, en particulier en termes de dysfonction des organes cibles et de répertorier l'intérêt de l'échographie extracardiaque multi-site pour la caractérisation du statut volémique dans cette population.

1
2
3
4 **Impact de la Congestion sur la Dysfonction des Organes Cibles en**
5
6 **Insuffisance Cardiaque : Intérêt de l'Évaluation Multi-Paramétrique du Statut**
7
8 **Volémique**
9

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Résumé : L'augmentation aiguë et/ou chronique de la pression veineuse centrale liée à un état d'hypervolémie est un élément clé de la compréhension des altérations physiopathologiques qui expliquent le tableau clinique, la progression et le pronostic de l'insuffisance cardiaque. Le retour à un état d'euvolémie devient dès lors un objectif majeur de la prise en charge, sa caractérisation non invasive et si possible en temps réel permettant l'optimisation du statut liquidien et l'adaptation du traitement déplétif au cas par cas. L'objectif de cette revue est de décrire brièvement les données physiopathologiques les plus récentes sous-tendant l'effet délétère de la congestion veineuse chez le patient insuffisant cardiaque, en particulier en termes de dysfonction des organes cibles et de répertorier l'intérêt de l'échographie extracardiaque multi-site pour la caractérisation du statut volémique dans cette population.

Mots clés : Congestion, Statut volémique, Pression Veineuse Centrale, Insuffisance Cardiaque, Échographie extracardiaque.

Introduction

En insuffisance cardiaque (IC), l'augmentation aiguë et/ou chronique de la pression veineuse centrale (PVC) est à l'origine de nombreuses altérations physiopathologiques jouant un rôle essentiel à la fois dans la progression et dans le pronostic de la maladie.(1) En effet, cet état d'hypervolémie est à l'origine d'une augmentation anormale de la pression interstitielle parenchymateuse, modifiant l'efficacité de la perfusion des organes cibles, avec pour corollaire l'apparition d'une ischémie tissulaire et de lésions histologiques durables.(2) Ces effets sont actuellement bien démontrés au niveau rénal, intestinal et pulmonaire.(3-6) À l'étage cérébral, les effets délétères de la congestion veineuse sont également connus même si moins bien définis.(7) En conséquence, cette atteinte des organes cibles constitue un élément modifiable, sur lequel il est possible d'intervenir pour tenter d'infléchir le cours de la maladie.(8) Le retour à l'euvolémie est par conséquent un objectif majeur de la prise en charge thérapeutique.(9) Dans ce contexte, la caractérisation objective du statut liquidien grâce à l'analyse échographique extracardiaque multi-site pourrait permettre d'adapter la thérapeutique déplétive au cas par cas, d'en suivre l'efficacité et d'en diminuer les effets secondaires.(8)

L'objectif de cette revue est de faire le point sur les données physiopathologiques les plus récentes sous-tendant les effets délétères liés à la congestion veineuse chez le patient IC et de répertorier l'intérêt de l'échographie multi-site dans la caractérisation de l'état volémique dans cette population.

Effets délétères de la congestion en insuffisance cardiaque

La congestion veineuse participe à la progression de l'IC par le biais de l'activation neuro-hormonale, du remodelage du ventricule gauche (VG), et de leurs conséquences sur le myocarde et sur les organes cibles.(10) La persistance de signes congestifs après

1
2
3
4 la prise en charge d'un épisode de décompensation d'IC est significativement reliée à la
5 mortalité et au taux de ré-hospitalisation.(11)
6
7
8

9
10 Nous rapportons brièvement ici l'état des connaissances sur l'effet délétère de la
11 congestion sur les organes cibles chez le patient IC.
12
13

14 ***Au niveau rénal***

15
16 L'élévation de la PVC comme élément passif d'aggravation de la fonction rénale chez
17 le patient IC est connue de longue date (Backward heart failure).(10, 11) Cette association
18 entre congestion et insuffisance rénale est encore plus puissante en cas de dysfonction
19 ventriculaire droite (VD).(10)
20
21
22
23
24
25
26
27

28 Les mécanismes physiopathologiques impliqués sont pour le moment incomplètement
29 élucidés. Il est à noter cependant que pour une pression artérielle moyenne (PAM)
30 constante, l'hyperpression veineuse au niveau rénal aboutit à la réduction des pressions
31 de perfusion par le biais de la formation d'un œdème interstitiel local et d'une
32 augmentation de la pression intra-capsulaire, la résultante étant une réduction du débit de
33 filtration glomérulaire.(12) L'hyperpression veineuse chronique au niveau rénal met en jeu
34 des mécanismes compensatoires, essentiellement neuro-hormonaux (système rénine
35 angiotensine aldostérone (SRAA) et système nerveux sympathique).(13, 14) De façon
36 précoce, et avant même l'installation d'anomalies sévères de la filtration glomérulaire, il a
37 été démontré chez les patients IC l'existence d'altérations de la fonction tubulaire
38 (authentifiées par l'augmentation de l'excrétion urinaire de NGAL (Neutrophil Gelatinase
39 Associated Lipocalin), NAG (urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase) et KIM-1 (Kidney
40 Injury Molecule-1), ces altérations étant associées au risque d'insuffisance rénale et de
41 mortalité à long terme.(15)
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4 Sur le plan conceptuel, l'hypothèse actuellement retenue est que toute augmentation
5
6 de la PVC va jouer dans ce cadre le rôle d'un facteur précipitant, causant la survenue de
7
8 lésions tissulaires irréversibles sur un rein par ailleurs fragilisé. En effet, il s'agit de la
9
10 théorie du double hit, modèle aussi décrit dans d'autres situations cliniques et selon
11
12 laquelle les lésions d'organes cibles (reins, foie, intestins) sont secondaires à l'effet
13
14 séquentiel de deux phénomènes pathologiques successifs, le second (élévation de la
15
16 PVC, par exemple) n'ayant de conséquence que sur un organe déjà altéré par la première
17
18 atteinte (hypoperfusion chronique par exemple).(16-18)
19
20
21

22 ***Au niveau intestinal***

23
24 L'augmentation de la pression veineuse à l'étage splanchnique s'accompagne de
25
26 modifications de structure, de perméabilité et de fonction intestinales.(19, 20) Les
27
28 altérations de la barrière digestive expliquent des phénomènes de translocation
29
30 bactérienne chronique qui pourraient en partie entretenir la réponse inflammatoire
31
32 systémique pathologique observée dans l'IC congestive.(21) De plus, la congestion
33
34 splanchnique est un important contributeur au tableau de cachexie cardiaque.(22) En
35
36 effet, ces altérations de structure et de fonction de la barrière intestinale participent aux
37
38 troubles de l'absorption digestives(4), et à la pérennisation d'un état hyper catabolique et
39
40 inflammatoire délétère.(23, 24) Pris ensemble, ces phénomènes expliquent la variation de
41
42 l'effet pharmacologique des traitements anti-défaillance, les propriétés
43
44 pharmacocinétiques et pharmacodynamiques variant en raison des troubles de
45
46 l'absorption digestive, des modifications du volume de distribution (hypoalbuminémie), et
47
48 des variations de la métabolisation hépatique entre autres.(25) Enfin, la congestion
49
50 veineuse est aussi à l'origine d'altérations spécifiques des fonction et structure
51
52 hépatiques, différentes du tableau d'ischémie hépatique survenant dans le cadre des
53
54 épisodes aigus de bas débit.(25) En effet, il s'agit ici plutôt d'un tableau de congestion
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

hépatique passive, l'hyperpression veineuse étant transmise par les veines hépatiques aux sinusoides hépatiques puis au réseau porte. L'augmentation de la perméabilité des sinusoides hépatiques secondaire au tableau de congestion est *in fine* à l'origine de modifications structurelles irréversibles dont la fibrose annulaire et la régénération hépatocytaire périportale constituent les lésions histologiques princeps.(25)

Au niveau cérébral

La physiopathologie sous-tendant les interactions entre cœur et cerveau chez le patient IC est à ce jour incertaine, le caractère multi factoriel du phénomène étant probable.(26) Il est à noter en effet que le rôle de l'élévation des pressions veineuses n'a jamais été étudié spécifiquement en IC dans le cadre des interactions cardio cérébrales, même s'il est évoqué dans le contexte postopératoire par exemple.(7)

Au niveau pulmonaire

Au niveau pulmonaire, la persistance de signes de congestion au décours de la prise en charge d'un épisode de décompensation est démontrée comme significativement corrélée au risque de morbidité et mortalité.(27) Il est maintenant clairement établi que l'élévation chronique de la PVC participe à la survenue d'anomalies de structure et de fonction de la membrane alvéolo-capillaire (3) avec pour conséquence des changements dans la fonction de clearance alvéolaire et de drainage lymphatique local, l'altération des échanges gazeux et l'aggravation des symptômes dyspnéiques.(28) Même si cette notion reste débattue, la chronicité de la congestion veineuse au niveau pulmonaire pourrait également participer aux phénomènes de remodelage au niveau vasculaire, participant au tableau d'hypertension pulmonaire et aggravant le risque de dysfonction VD.(29)

Hétérogénéité de la distribution de l'excès de volume chez le patient congestif

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Il existe une importante hétérogénéité dans la distribution de l'excès de volume chez le patient IC, expliquant d'une part la présentation clinique souvent variable, et de l'autre le risque d'une évaluation incorrecte du statut volémique lorsque celle-ci n'est basée que sur la clinique.(30) En effet, prendre en compte la mobilisation potentielle de liquide à partir des espaces interstitiels vers l'espace intravasculaire est crucial.(31) En effet, les études de mesure du volume sanguin total par méthode radio isotopique mettent en évidence une variabilité interindividuelle dans la répartition de l'excès de volume (31), mais également en fonction des différents phénotypes d'IC (fraction d'éjection conservée vs. réduite).(32) De plus, l'effet du traitement diurétique varie également d'un espace à un autre (intravasculaire vs. interstitiel).(33) C'est dans ces conditions que se conçoit l'intérêt de l'utilisation de l'échographie multi-site pour l'estimation du statut volémique chez le patient IC.

Intérêt de l'approche échographique extracardiaque multi-site dans la caractérisation du statut volémique

Analyse du diamètre de la Veine Cave Inférieure (VCI) : L'analyse des variations de diamètre de la VCI est le paramètre échographique le plus communément utilisé pour l'évaluation non-invasive de la PVC, positivement corrélé aux pressions dans l'oreillette droite (OD), aux taux sériques de peptides natriurétiques et au pronostic.(34) L'évaluation des variations de diamètre de la VCI en échographie est classiquement réalisée par voie sous-costale, ces variations reflétant les changements respiratoires du retour veineux (le diamètre de la VCI diminuant à l'inspiration).(34) Ainsi, lorsque les pressions OD sont très hautes, le diamètre de la VCI est augmenté et les variations respiratoires sont abolies.

Échographie Pulmonaire : L'échographie pulmonaire est utilisable pour la caractérisation non invasive de la congestion pulmonaire.(35) Sur le plan sémiologique,

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

cet examen permet la visualisation directe d'épanchements pleuraux liquidien, et l'identification de lignes B, ces deux éléments constituant l'essentiel de ce qui est observé dans le cadre d'une surcharge pulmonaire.(35) Cette méthode est bien corrélée aux méthodes radiologiques habituelles (radiographie et scanner thoracique).(36) Le nombre de lignes B a même été corrélé aux mesures invasives d'eau pulmonaire extravasculaire et aux pressions pulmonaires.(37)

Analyse du flux veineux portal et splénique : L'analyse du flux veineux portal et splénique en mode Doppler est une des méthodes proposées pour la caractérisation de la congestion splanchnique.(38) Cette approche a été décrite à la fin des années 1990 et a été validée en comparaison à d'autres méthodes de mesure de la congestion (PVC invasive par exemple) (Figure 1).(38-40) L'analyse des variations des flux veineux portal ou splénique reflète l'existence de différents niveaux d'hypertension et de congestion splanchnique.(41-43) Des données locales provenant de notre groupe supportent le lien entre les anomalies du flux veineux portal et le risque d'insuffisance rénale aiguë, de séjour prolongé aux soins intensifs et de délirium en post opératoire de chirurgie cardiaque.(44) Chez les patients IC, des données de la littérature supportent en plus l'association entre anomalies du flux veineux portal et dysfonction VD, augmentation de la PVC et insuffisance tricuspidiennne.(45) Il est important de noter cependant que ces notions sont à ce jour purement observationnelles et qu'il n'y a au stade actuel des connaissances aucune information prospective et à grande échelle relative à l'intérêt de l'utilisation de cette technique en cas d'IC.

Analyse du flux veineux rénal : L'analyse des flux Doppler veineux rénal a également démontré un certain intérêt dans la stratification pronostique des patients IC, certaines anomalies spécifiques du flux veineux rénal étant corrélées au risque de

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

mortalité et de réadmission pour IC (Figure 2).(46) L'applicabilité à plus large échelle de même qu'un éventuel intérêt pour la gestion des diurétiques reste à démontrer.

Autres méthodes : **Analyse du diamètre de la Veine Jugulaire Interne :* Il s'agit d'une méthode également utilisée pour l'estimation de la PVC en évaluant le point à partir duquel le diamètre de veine se réduit en coupe longitudinale (Figure 3).(47) Bien qu'attrayante sur le plan technique, cette mesure n'a pour le moment pas été testée à grande échelle. **Doppler trans-crânien et analyse du diamètre de l'enveloppe du nerf optique :* Bien que non réalisée en routine chez le patient IC, la recherche de signes échographiques témoignant d'une hypertension intracrânienne ne semble pas dépourvue d'intérêt et pourrait constituer un précieux apport en termes de compréhension de la physiopathologie des interactions cardio cérébrales. Cette étude échographique est basée sur l'analyse du flux de l'artère cérébrale moyenne en Doppler trans-crânien et l'étude du diamètre de l'enveloppe du nerf optique (Figure 4).(48, 49) Des études à plus large échelle sont nécessaires pour valider l'utilisation en routine de cette technique.

Importance d'une approche multi paramétrique : Puisque la congestion organique varie beaucoup d'un patient à l'autre, il n'existe donc pour le moment pas de technique étalon permettant une mesure fiable et définitive de la volémie. Chacune des méthodes décrites possédant avantages et inconvénients, l'approche multi paramétrique, intégrée à l'évaluation du tableau clinique, semble constituer à ce jour le moyen le plus pertinent et le plus complet pour une évaluation optimale du statut volémique (Figure 5).(50)

Conclusion

L'élévation des pressions veineuses est un élément critique de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque, intervenant à la fois dans la compréhension de l'atteinte des organes cibles et dans la progression de la maladie. Caractériser de façon optimale et en

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

temps-réel le statut volémique est donc un élément clé de la prise en charge du patient IC. Il n'existe à ce jour pas de méthode unique permettant d'obtenir une évaluation fiable de la volémie. L'association de l'analyse en échographie extra cardiaque multi-site à l'examen physique semble offrir la possibilité de compléter efficacement l'arsenal à la disposition du clinicien pour une évaluation optimale du statut volémique.

Légendes des Figures

Figure 1. (A) La sonde d'échographie (sonde cardiaque) utilisée pour l'échantillonnage est placée entre le 9ème et 11ème espace intercostal droit, sur la ligne axillaire moyenne, et permet d'obtenir un flux veineux portal (VP : veine portale). (B) Visualisation directe de la veine portale en mode bidimensionnel (VP : veine portale, VH : veine hépatique, VCI : veine cave inférieure). Noter les parois hyperéchogènes de la veine portale qui la distinguent des autres vaisseaux. (C) En mode Doppler pulsé, le flux veineux portal normal est un flux continu, antérograde, ayant des vitesses de 15cm/sec sur l'exemple présenté ici. (D) Lorsqu'il existe une augmentation de la pression veineuse dans le système portal, le flux apparaît biphasique, permettant de calculer un index de pulsatilité portal (IPP). L'Index de Pulsatilité Portal (IPP) est calculé comme suit: $IPP (\%) = ((V_{max} - V_{min}) / V_{max})$, V_{max} étant la vitesse maximale du flux sanguin durant le cycle cardiaque et V_{min} la vitesse minimale. Un index de pulsatilité portal > 50 % est considéré comme toujours anormal. (Reproduit avec permission de Taylor and Francis Group, LLC, une division de Informa plc. Issue de Denault et coll. (50)).

Figure 2. L'analyse des flux veineux rénal (droit et gauche) suit la même technique d'échantillonnage que celle décrite dans la littérature (46). (A) L'échantillonnage est réalisé au niveau de chacun des deux pôles et de la zone médiane, à la jonction cortico-

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

médullaire de chacun des deux reins après repérage des zones d'intérêt en mode bidimensionnel (mode Doppler couleur). **(B)** Courbes de Kaplan-Meier : probabilité de survie à 1 an sans décès d'origine cardio vasculaire ou réadmission pour insuffisance cardiaque en fonction des trois types de flux veineux rénal: (1) flux continu (normal), (2) flux biphasique (discontinu, composantes systolique et diastolique), (3) flux monophasique discontinu (composante diastolique unique). D, diastole; S, systole. (Adapté avec permission de Iida et coll.).(46)

Figure 3. Examen échographique de la veine jugulaire interne (VJI). **(A)** Évaluation clinique de la pression veineuse centrale. Estimation de la hauteur de la colonne de sang par la mesure de la distance séparant le sommet de la veine jugulaire interne droite et l'angle sternal. La pression veineuse centrale est estimée en additionnant 5 cm à la mesure obtenue. Il est important de noter que cette valeur de 5 cm est une valeur arbitraire qui ne prend pas en considération les différences de morphologies entre les patients. La mesure est réalisée en décubitus dorsal, à 45°. **(B)** Échographie de la VJI, modalités d'acquisition (sonde linéaire). **(C)** Visualisation du point de rapprochement des berges de la veine jugulaire interne. (Avec permission de Beaubien-Souigny et coll.).(43)

Figure 4: **(A)** Sonde d'échographie linéaire (haute fréquence), dont le positionnement **(B)** à la surface du globe oculaire (paupière fermée) permet d'obtenir une évaluation du diamètre de l'enveloppe du nerf optique. **(C)** Image obtenue en mode bidimensionnel mettant en évidence les différentes structures anatomiques de l'œil: le cristallin, la chambre postérieure de l'œil et le nerf optique. **(D)** Méthode d'échantillonnage: Patient en décubitus dorsal. Sonde linéaire à haute fréquence ($\geq 7,5$ MHz), voie trans orbitaire. La sonde est au mieux en position temporale, exerçant le moins de pression sur le globe oculaire. La position de la sonde est ajustée pour obtenir une image permettant de visualiser l'entrée du nerf optique dans le globe oculaire. La mesure du diamètre de

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

l'enveloppe du nerf optique est obtenue en mode bidimensionnel, à 3 mm en arrière de la rétine (ligne b), perpendiculairement à l'axe du nerf optique (ligne a). En pratique, il est important de placer un premier curseur à 3 mm de la partie postérieure du globe oculaire, puis de faire la mesure à ce niveau. Chez l'adulte sain, la valeur normale est < 5-5.5 mm. (Reproduit avec permission de Taylor and Francis Group, LLC, une division de Informa plc. Issue de Denault et coll. Denault A, Vegas A, Lamarche Y, Tardif J, Couture P. Basic Transesophageal and Critical Care Ultrasound: Taylor and Francis, CRC Press; 2018).

Figure 5: Approche Échographique Extracardiaque Multi-Site (1) : Doppler trans crânien. (2) : Doppler oculaire : mesure du diamètre de l'enveloppe du nerf optique. (3) : Mesure de la hauteur de la veine jugulaire interne. (4) Échographie pulmonaire, Lignes B). (5) : Mesure du diamètre de la veine cave inférieure. (6) : Doppler veineux portal (haut), Doppler veineux splénique (bas). (7) : Doppler rénal.

Références

1. Aronson D, Abassi Z, Allon E, Burger AJ. Fluid loss, venous congestion, and worsening renal function in acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(6):637-43.
2. Basile DP, Bonventre JV, Mehta R, Nangaku M, Unwin R, Rosner MH, et al. Progression after AKI: Understanding Maladaptive Repair Processes to Predict and Identify Therapeutic Treatments. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):687-97.
3. Chase SC, Wheatley CM, Olson LJ, Beck KC, Wentz RJ, Snyder EM, et al. Impact of chronic systolic heart failure on lung structure-function relationships in large airways. *Physiol Rep.* 2016;4(13).
4. Valentova M, von Haehling S, Bauditz J, Doehner W, Ebner N, Bekfani T, et al. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(21):1684-91.
5. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WH, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(6):485-95.
6. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):589-96.
7. Mailhot T, Cossette S, Lambert J, Beaubien-Souligny W, Cournoyer A, O'Meara E, et al. Delirium After Cardiac Surgery and Cumulative Fluid Balance: A Case-Control Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(1):93-101.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

8. Goldsmith SR, Brandimarte F, Gheorghiadu M. Congestion as a therapeutic target in acute heart failure syndromes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(5):383-92.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
10. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(13):1268-74.
11. Kociol RD, McNulty SE, Hernandez AF, Lee KL, Redfield MM, Tracy RP, et al. Markers of decongestion, dyspnea relief, and clinical outcomes among patients hospitalized with acute heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(2):240-5.
12. Braam B, Cupples WA, Joles JA, Gaillard C. Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure. *Heart Fail Rev.* 2012;17(2):161-75.
13. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1747-62.
14. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1(1):1-20.
15. Damman K, van Veldhuisen DJ, Navis G, Voors AA, Hillege HL. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(10):997-1000.
16. Hrymak C, Strumpher J, Jacobsohn E. Acute Right Ventricle Failure in the Intensive Care Unit: Assessment and Management. *Can J Cardiol.* 2017;33(1):61-71.
17. Bongartz LG, Braam B, Gaillard CA, Cramer MJ, Goldschmeding R, Verhaar MC, et al. Target organ cross talk in cardiorenal syndrome: animal models. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;303(9):F1253-63.
18. Ko B, Garcia S, Mithani S, Tholakanahalli V, Adabag S. Risk of acute kidney injury in patients who undergo coronary angiography and cardiac surgery in close succession. *Eur Heart J.* 2012;33(16):2065-70.
19. Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Serov RA, Rylova NV, Bylova NA. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2008;125(2):240-5.
20. Melenovsky V, Kotrc M, Borlaug BA, Marek T, Kovar J, Malek I, et al. Relationships between right ventricular function, body composition, and prognosis in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(18):1660-70.
21. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(16):1561-9.
22. Valentova M, von Haehling S, Krause C, Ebner N, Steinbeck L, Cramer L, et al. Cardiac cachexia is associated with right ventricular failure and liver dysfunction. *Int J Cardiol.* 2013;169(3):219-24.
23. Pasini E, Aquilani R, Testa C, Baiardi P, Angioletti S, Boschi F, et al. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4(3):220-7.
24. Sandek A, Bjarnason I, Volk HD, Crane R, Meddings JB, Niebauer J, et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2012;157(1):80-5.
25. Giallourakis CC. Liver complications in patients with congestive heart failure. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2013;9(4):244-6.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

26. Doehner W, Ural D, Haeusler KG, Celutkienė J, Bestetti R, Cavusoglu Y, et al. Heart and brain interaction in patients with heart failure: overview and proposal for a taxonomy. A position paper from the Study Group on Heart and Brain Interaction of the Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):199-215.

27. Platz E, Lewis EF, Uno H, Peck J, Pivetta E, Merz AA, et al. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. *Eur Heart J.* 2016;37(15):1244-51.

28. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, Bauer U, Opitz C, Wensel R, et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation.* 2000;101(24):2803-9.

29. Melenovsky V, Andersen MJ, Andress K, Reddy YN, Borlaug BA. Lung congestion in chronic heart failure: haemodynamic, clinical, and prognostic implications. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(11):1161-71.

30. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA.* 1989;261(6):884-8.

31. Miller WL, Mullan BP. Understanding the heterogeneity in volume overload and fluid distribution in decompensated heart failure is key to optimal volume management: role for blood volume quantitation. *JACC Heart Fail.* 2014;2(3):298-305.

32. Miller WL, Mullan BP. Volume Overload Profiles in Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction Chronic Heart Failure: Are There Differences? A Pilot Study. *JACC Heart Fail.* 2016;4(6):453-9.

33. Androne AS, Hryniewicz K, Hudaihed A, Mancini D, Lamanca J, Katz SD. Relation of unrecognized hypervolemia in chronic heart failure to clinical status, hemodynamics, and patient outcomes. *Am J Cardiol.* 2004;93(10):1254-9.

34. Pellicori P, Carubelli V, Zhang J, Castiello T, Sherwi N, Clark AL, et al. IVC diameter in patients with chronic heart failure: relationships and prognostic significance. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(1):16-28.

35. Lichtenstein DA. BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest.* 2015;147(6):1659-70.

36. Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2097-104.

37. Miglioranza MH, Gargani L, Sant'Anna RT, Rover MM, Martins VM, Mantovani A, et al. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(11):1141-51.

38. Shih CY, Yang SS, Hu JT, Lin CL, Lai YC, Chang CW. Portal vein pulsatility index is a more important indicator than congestion index in the clinical evaluation of right heart function. *World J Gastroenterol.* 2006;12(5):768-71.

39. Styczynski G, Milewska A, Marczewska M, Sobieraj P, Sobczynska M, Dabrowski M, et al. Echocardiographic Correlates of Abnormal Liver Tests in Patients with Exacerbation of Chronic Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(2):132-9.

40. Ikeda Y, Ishii S, Yazaki M, Fujita T, Iida Y, Kaida T, et al. Portal congestion and intestinal edema in hospitalized patients with heart failure. *Heart Vessels.* 2018;33(7):740-51.

41. Bolognesi M, Di Pascoli M, Sacerdoti D. Clinical role of non-invasive assessment of portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2017;23(1):1-10.

42. Bolognesi M, Quaglio C, Bombonato G, Gaiani S, Pesce P, Bizzotto P, et al. Splenic Doppler impedance indices estimate splenic congestion in patients with right-sided or congestive heart failure. *Ultrasound Med Biol.* 2012;38(1):21-7.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

43. Beaubien-Souligny W, Bouchard J, Desjardins G, Lamarche Y, Liszkowski M, Robillard P, et al. Extracardiac Signs of Fluid Overload in the Critically Ill Cardiac Patient: A Focused Evaluation Using Bedside Ultrasound. *Can J Cardiol.* 2017;33(1):88-100.

44. Beaubien-Souligny W, Benkreira A, Robillard P, Bouabdallaoui N, Chasse M, Desjardins G, et al. Alterations in Portal Vein Flow and Intrarenal Venous Flow Are Associated With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Prospective Observational Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(19):e009961.

45. Goncalvesova E, Lesny P, Luknar M, Solik P, Varga I. Changes of portal flow in heart failure patients with liver congestion. *Bratisl Lek Listy.* 2010;111(12):635-9.

46. Iida N, Seo Y, Sai S, Machino-Ohtsuka T, Yamamoto M, Ishizu T, et al. Clinical Implications of Intrarenal Hemodynamic Evaluation by Doppler Ultrasonography in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4(8):674-82.

47. Pellicori P, Kallvikbacka-Bennett A, Dierckx R, Zhang J, Putzu P, Cuthbert J, et al. Prognostic significance of ultrasound-assessed jugular vein distensibility in heart failure. *Heart.* 2015;101(14):1149-58.

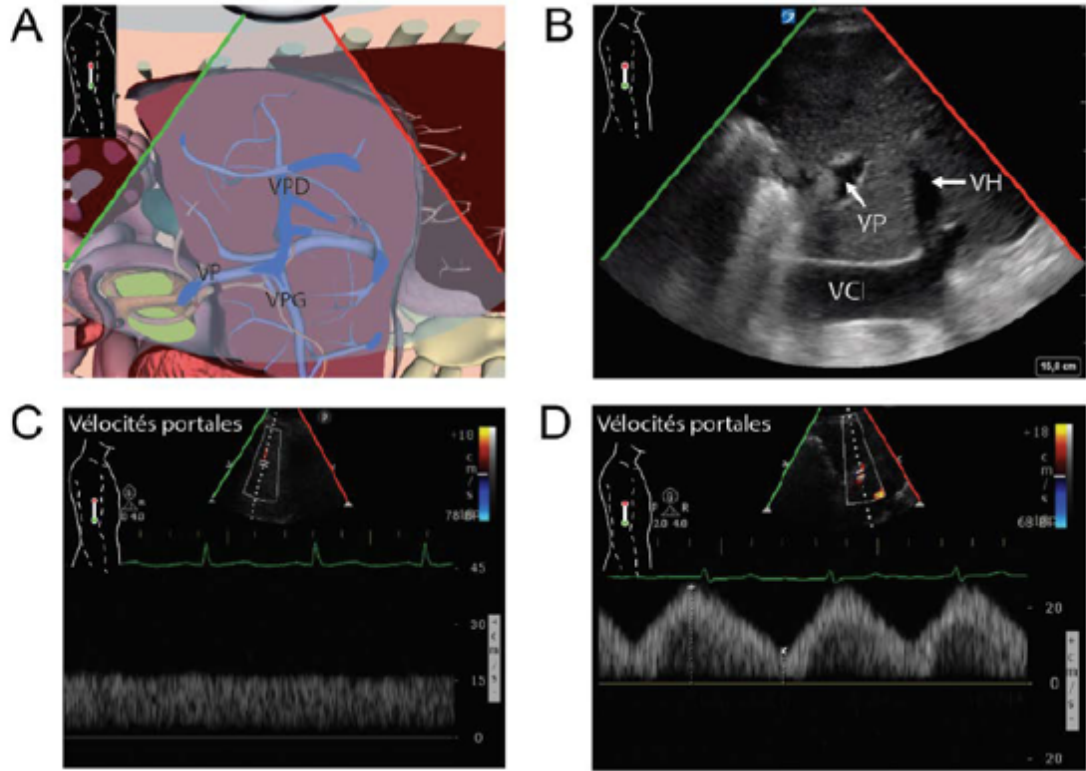
48. Maissan IM, Dirven PJ, Haitsma IK, Hoeks SE, Gommers D, Stolker RJ. Ultrasonographic measured optic nerve sheath diameter as an accurate and quick monitor for changes in intracranial pressure. *J Neurosurg.* 2015;123(3):743-7.

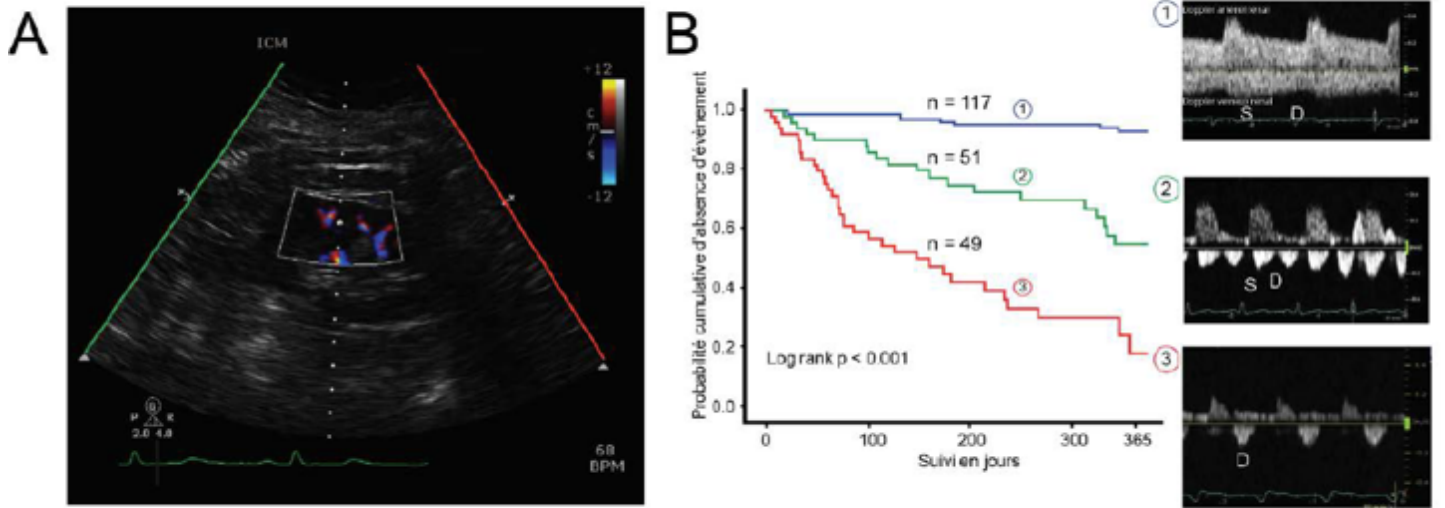
49. Couture EJ, Desjardins G, Denault AY. Transcranial Doppler monitoring guided by cranial two-dimensional ultrasonography. *Can J Anaesth.* 2017;64(8):885-7.

50. Scali MC, Simioniuc A, Dini FL, Marzilli M. The potential value of integrated natriuretic peptide and echo-guided heart failure management. *Cardiovasc Ultrasound.* 2014;12:27.

Figure 1

[Click here to download Figure Revue Figure 1 Mars 25.pdf](#)





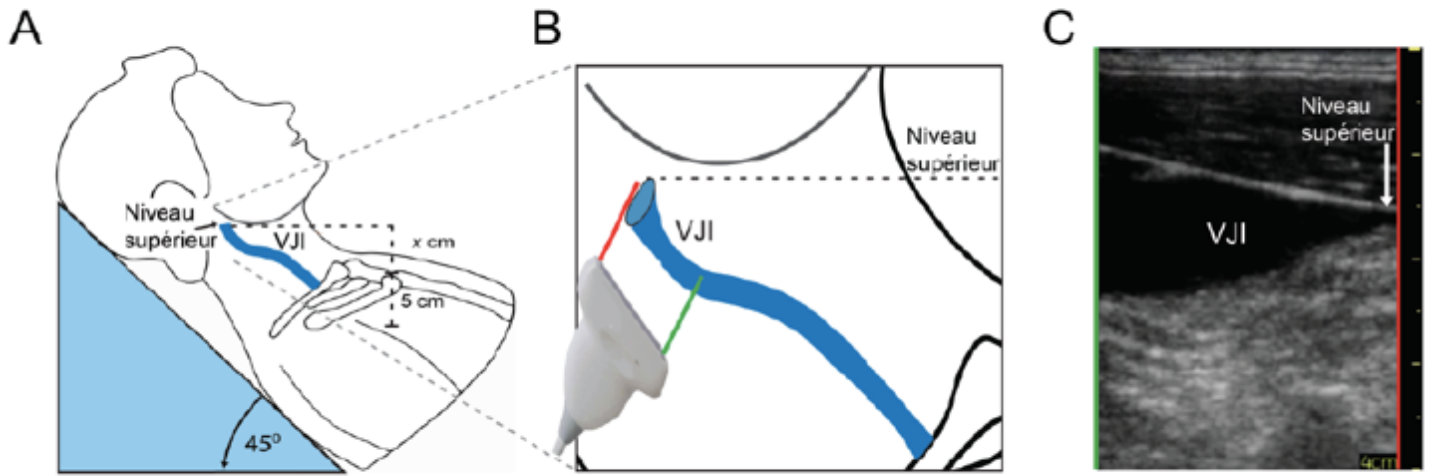


Figure 4

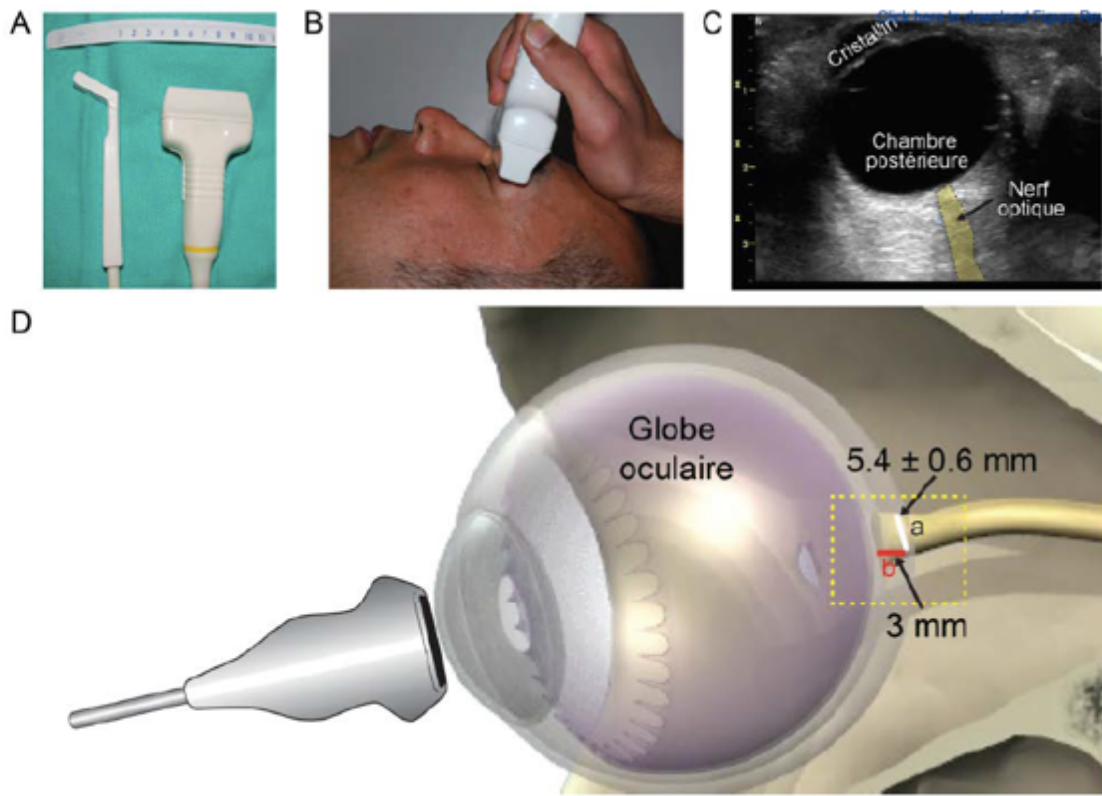


Figure 5

[Click here to download Figure Revue Figure 5 Mars 25.pdf](#)

