

Université de Montréal

L'insuffisance rénale aiguë congestive en chirurgie cardiaque

Par

William Beaubien-Souligny M.D.

Département de médecine

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Doctorat (Ph.D.)
en Sciences Biomédicales (3-484-1-0)

Septembre 2020

© William Beaubien-Souligny, 2020

Cette thèse intitulée

L'insuffisance rénale aiguë congestive en chirurgie cardiaque

Présentée par

William Beaubien-Souligny M.D.

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Dr Jocelyn Dupuis M.D. Ph.D.

Président-rapporteur

Dr André Denault M.D. Ph.D.

Directeur de recherche

Dr Josée Bouchard M.D.

Codirectrice de recherche

Dr Gilles Soulez M.D. Ph.D.

Membre du jury

Dr Philippe Pibarot M.D. Ph.D.

Examineur externe

Dr Marie-Josée Hébert M.D. Ph.D.

Représentante du doyen de la FES

Résumé

Contexte :

Chaque année, plus de 2 millions de personnes subissent une chirurgie cardiaque, dont 15 000 Canadiens (1). L'insuffisance rénale aiguë demeure une complication fréquente chez les patients subissant une chirurgie cardiaque atteignant une incidence jusqu'à 39 % dans la période postopératoire (2). Cette complication est associée à une augmentation du risque de mortalité à court et long termes.

Plusieurs mécanismes peuvent engendrer l'insuffisance rénale aiguë dans la période peropératoire, ce qui complexifie la prévention et le traitement. Parmi ceux-ci, divers facteurs peuvent engendrer une augmentation des pressions veineuses menant à un état de congestion systémique qui affecte la fonction des reins ainsi que celle des autres organes vitaux. La détection de la congestion au chevet des patients durant la période intraopératoire et postopératoire pourrait permettre d'identifier les individus à risque de développer des complications de nature congestive telles que l'insuffisance rénale aiguë ainsi que de mettre en place des stratégies de prévention et de traitement.

L'échographie Doppler est une technologie non invasive qui permet d'évaluer la vitesse du sang dans le réseau veineux. La diminution de la compliance veineuse entraîne l'apparition d'altérations du flot veineux de la veine porte et des veines intrarénales. Les objectifs des travaux présentés dans cette thèse étaient les suivants : déterminer la prévalence ainsi que les facteurs prédictifs de l'apparition de ces altérations durant la période peropératoire; déterminer si la détection de ces altérations est en mesure de prédire l'apparition d'insuffisance rénale aiguë dans la période postopératoire; et déterminer quelle est la signification clinique de l'apparition de ces signes dans la période postopératoire immédiate.

Résultats principaux :

Les travaux contenus dans cette thèse comportent trois études de cohorte comprenant 1497 examens échographiques chez 362 patients. La présence d'altération du flot veineux a été observée chez une proportion substantielle des patients durant la période post-opératoire, allant de 10.8% à 24.3% selon le site interrogé et le moment où l'examen est effectué. Nous avons observé des associations entre les altérations du flot veineux et les autres marqueurs de congestion incluant la pression veineuse centrale, la mesure du NT-pro-BNP et la balance liquidienne. De plus, nous avons observé que la pulsatilité du flot portal est corrélée aux altérations du signal Doppler dans les veines intrarénales.

Grâce à des examens répétées effectuées dans une cohorte de 145 patients, nous avons observé que la pulsatilité du flot portal et la présence d'un profil compatible avec une anomalie sévère du flot intrarénal veineux étaient associées indépendamment avec la survenue subséquente d'insuffisance rénale aiguë durant la période postopératoire. Une réanalyse de ces données nous a permis de constater qu'un système de gradation combinant la présence des altérations du flot veineux à plusieurs sites, incluant les veines hépatiques, la veine porte et les veines intrarénales, au moment de l'admission aux soins intensifs permet d'identifier les patients qui développeront une insuffisance rénale aiguë avec une spécificité élevée.

Conclusions :

Dans le contexte de la chirurgie cardiaque, l'échographie Doppler peut être utilisée au chevet afin d'identifier des altérations du flot veineux périphérique suggestives d'un phénomène de congestion et d'anticiper les complications de nature congestive tel que l'insuffisance rénale aiguë.

Mots-clés : insuffisance rénale aiguë, chirurgie cardiaque, échographie, thérapie liquidienne, soins intensifs, cardiologie, anesthésiologie, néphrologie, insuffisance cardiaque

Abstract

Background:

Every year, more than 2 million people undergo cardiac surgery including 15 000 Canadians (1). Acute kidney injury remain a frequent complication in this setting which can affect up to 39% of patients (2). This complication is associated with a significant increase in the risk of short-term and long-term mortality after cardiac surgery (1).

Multiple mechanisms can lead to acute kidney injury in the peri-operative period which complexify prevention and treatment. Among them, multiple clinical factors can result in an increase in venous pressure leading to a state of systemic congestion deleterious to kidney function in addition to other organs. The detection of congestion at the bedside of patients after cardiac surgery could be used to identify patients at risk of developing congestive complications such as congestive acute kidney injury as well as opening possibilities for prevention and treatment.

Doppler ultrasound is a non-invasive technology enabling the assessment of blood flow velocity within the venous system. A reduction of systemic venous compliance lead to the appearance of alterations in portal vein flow and intra-renal venous flow. The objectives of the work presented in this thesis were the following: To determine the prevalence and predictive factor associated with the appearance of venous flow alterations during the intra-operative and post-operative period, to determine if their detection is associated with acute kidney injury in the post-operative period and to determine the clinical significance of their detection in the immediate post-operative period.

Main results:

This thesis is comprised of 3 cohort studies including a total of 1497 ultrasound assessments in 362 patients. Alterations in venous Doppler signals were observed in a substantial proportion of patients during the per-operative period, from 10.8% to 24.3% depending on the

time of assessment and the site assessed. We observed significant correlations between venous Doppler alterations and other clinical markers of congestion including central venous pressure, NT-pro-BNP and fluid balance. Furthermore, we observed that portal flow pulsatility and abnormal patterns of intrarenal venous flow were correlated.

Using repeated assessments in a cohort of 145 patients, we observed that portal flow pulsatility and severe alterations in intrarenal venous flow were associated with the subsequent development of acute kidney injury in the post-operative period. A re-analysis of this data suggested that a grading system combining multiple Doppler assessments at intensive care admission after cardiac surgery including hepatic veins, the portal vein and intrarenal veins may be able to identify patients at risk of developing acute kidney injury with high specificity.

Conclusions:

In the context of cardiac surgery, Doppler ultrasound can be used to identify alterations in peripheral venous Doppler signals suggestive of a congestion phenomenon and may be able to anticipate complications related to venous congestion such as acute kidney injury.

Keywords: Acute kidney injury, cardiac surgery, ultrasound, fluid therapy, intensive care, cardiology, anesthesiology, nephrology, congestive heart failure

Table des matières

Résumé	3
Abstract.....	5
Table des matières.....	7
Liste des tableaux	12
Liste des figures	15
Liste des sigles et abréviations	18
Remerciements.....	24
Chapitre 1 – L'épidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë	26
1.1 Définition.....	26
1.2 Incidence	29
1.3 Facteurs de risque	31
1.4 Impact clinique	36
Chapitre 2 – La physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë peropératoire.....	38
2.1 Les types d'atteinte rénale.....	38
2.2 Mécanismes d'IRA en contexte de chirurgie cardiaque et stratégies de prévention....	44
2.3 Le syndrome cardiorénal postopératoire	49
2.4 L'impact de congestion veineuse sur les reins et les autres organes	51
Chapitre 3 – L'évaluation de la congestion veineuse	62
3.1 Les caractéristiques recherchées pour un outil diagnostique	62
3.2 Les marqueurs non échographiques de congestion	66
3.2.1 La mesure invasive de la pression veineuse centrale	66
3.2.2 La mesure de la pression intra-abdominale	67

3.2.3	La mesure du bilan liquidien cumulatif et du poids.....	68
3.2.4	L'examen physique	70
3.2.5	Les marqueurs biochimiques.....	72
3.3	Les marqueurs échographiques de congestion	77
3.3.1	Généralités sur l'utilisation de l'échographie	77
3.3.2	L'évaluation des veines centrales	79
3.3.3	L'évaluation par échocardiographie	83
3.3.4	L'évaluation par échographie Doppler extracardiaque	87
3.3.5	L'évaluation par l'œdème interstitiel par échographie.....	113
3.3.6	Résumé de l'évaluation échographique de la congestion.....	116
Chapitre 4 – Hypothèses de recherche		119
4.1	Préambule	119
4.2	Hypothèses de recherche.....	120
4.3	Rationnelle des travaux de recherche inclus dans cette thèse.....	121
Chapitre 5 – Travaux de recherche		122
5.1	The association between pulsatile portal flow and acute kidney injury after cardiac surgery: a retrospective cohort study.	122
5.1.1	Introduction	122
5.1.2	Article.....	123
5.1.3	Figures.....	133
5.1.4	Tables.....	136
5.2	High Postoperative Portal Venous Flow Pulsatility Indicates Right Ventricular Dysfunction and Predicts Complications in Cardiac Surgery Patients.....	142
5.2.1	Introduction	142

5.2.2	Article	143
5.2.3	Tables	157
5.2.4	Figures	162
5.2.5	Matériel supplémentaire	164
5.2.6	Analyses complémentaires non incluses dans la publication originale.....	169
5.3	Alterations in Portal Vein Flow and Intra-Renal Venous Flow Are Associated with Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Prospective Observational Cohort Study	170
5.3.1	Introduction	170
5.3.2	Article	171
5.3.3	Tables	186
5.3.4	Figures	190
5.3.5	Matériel Supplémentaire	196
5.3.6	Analyses complémentaires non incluses dans la publication originale.....	200
5.4	Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: Development of the Venous Excess Ultrasound score	203
5.4.1	Introduction	203
5.4.2	Article	204
5.4.3	Tables	223
5.4.4	Figures	226
5.4.5	Matériel supplémentaire	231
Chapitre 6 – Discussion		241
6.1	Contribution de chaque article et commentaires additionnels.....	241
6.1.1	Commentaires sur Beaubien-Souligny et al. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018....	241
6.1.2	Commentaires sur Eljaiek et al. Br J Anaesth. 2019.....	242

6.1.3	Commentaires sur Beaubien-Souligny et al. J Am Heart Assoc. 2018.....	243
6.1.4	Commentaires sur Beaubien-Souligny et al. Ultrasound J. 2020	245
6.2	Retour sur les hypothèses explorées	247
6.2.1	Les anomalies des flots veineux portal et intrarénal en tant que signes de congestion veineuse	249
6.2.2	Les anomalies des flots veineux portal et intrarénal sont associées à l'IRA subséquente dans la période postopératoire.....	252
6.2.3	L'évaluation échographique des flots portal et intrarénal veineux est utile pour l'évaluation de la congestion	253
6.3	Considérations additionnelles sur les mesures échographiques étudiées.....	254
6.3.1	Impact de la pression intrathoracique : les variations respiratoires et la ventilation mécanique.....	254
6.3.2	Impact de la fibrillation auriculaire et de l'entraînement ventriculaire	257
6.3.3	Impact de la composition corporelle	259
6.3.4	Impact du débit cardiaque et de la pression artérielle.....	260
6.3.5	Effets d'une obstruction au retour veineux extracardiaque	262
6.3.6	Effets des interventions	263
6.3.7	Reproductibilité des mesures	265
6.4	Limites des travaux présentés.....	269
6.5	Impact des travaux	272
6.6	Perspectives futures.....	273
	Chapitre 7 – Conclusions	278
	Références bibliographiques	279
	Annexe 1 : Permissions des coauteurs	320
	Annexe 2 : Permissions de l'éditeur.....	325

Annexe 3 : Liste des documents en lien avec les travaux de recherche341

Liste des tableaux

Tableau 1.	Critères diagnostiques de l'insuffisance rénale aiguë	27
Tableau 2.	Études épidémiologiques décrivant l'incidence d'IRA en chirurgie cardiaque	31
Tableau 3.	Facteurs de risque d'IRA en contexte de chirurgie cardiaque	33
Tableau 4.	Modèles développés afin de prédire la survenue d'IRA	35
Tableau 5.	Mécanismes de préservation de la filtration glomérulaire	41
Tableau 6.	Interventions étudiées afin de prévenir l'IRA en chirurgie cardiaque	48
Tableau 7.	Résumé des effets adverse démontrés ou présumés de la congestion	61
Tableau 8.	Éléments du phénomène de congestion pouvant être évalués par des tests	63
Tableau 9.	Échelle de gradation de la congestion utilisée dans l'étude EVEREST	72
Tableau 10.	Principales caractéristiques des peptides natriurétiques.....	74
Tableau 11.	Contextes compliquant l'interprétation du sodium urinaire	76
Tableau 12.	Estimation de la pression veineuse centrale par échographie	82
Tableau 13.	Facteurs influençant le tracé Doppler artériel.....	94
Tableau 14.	Résumé des méthodes d'évaluation de la congestion veineuse.....	118
Tableau 15.	Clinical characteristics and portal flow pulsatility fraction.....	136
Tableau 16.	Assessment of portal vein flow after cardiac surgery.	137
Tableau 17.	Predictors of post-operative acute kidney injury	138
Tableau 18.	Risk factors for acute kidney injury with multivariate logistic regression analysis	140
Tableau 19.	Hemodynamic parameters during the day of assessment	141
Tableau 20.	Maximal portal pulsatility fraction and clinical outcomes.....	141
Tableau 21.	Patient characteristics.....	157
Tableau 22.	Portal flow pulsatility fraction and haemodynamic parameters.....	158
Tableau 23.	Clinical variables associated with portal pulsatility fraction	159
Tableau 24.	Risk of major complications after cardiac surgery.....	160
Tableau 25.	Duration of post-operative support and portal pulsatility fraction after cardiopulmonary bypass.....	161
Tableau 26.	Patient Characteristics According to Pre-Operative Portal Pulsatility Fraction	166

Tableau 27. Hemodynamic parameters according to the presence of portal flow pulsatility...	167
Tableau 28. Length of ICU and hospital stay	168
Tableau 29. Patients characteristics	186
Tableau 30. Echographic parameters and acute kidney injury after cardiac surgery	187
Tableau 31. Multivariable proportional hazards models for the risk of acute kidney injury.....	188
Tableau 32. Association between the studied echographic markers and clinical parameters..	189
Tableau 33. Inter-observer agreement and variability.....	196
Tableau 34. Associations between clinical parameters and the risk of AKI	197
Tableau 35. Alternative Multivariable Cox model 1	198
Tableau 36. Alternative multivariable Cox model 2	198
Tableau 37. Association between portal flow pulsatility and clinical variables.....	199
Tableau 38. Association between VEXUS prototypes and the risk of acute kidney injury	223
Tableau 39. Prediction of acute kidney injury using the VExUS C system	224
Tableau 40. Performance parameters of the different VExUS systems.....	225
Tableau 41. Baseline characteristics of studied patients	231
Tableau 42. Baseline clinical characteristics according to pre-operative VEXUS classification prototypes.....	232
Tableau 43. Supplementary multivariable Proportional Hazards Model.....	233
Tableau 44. McNemar test results to assess the presence of differences in specificity between VExUS C pattern 3 and other studied variables.....	234
Tableau 45. Association between VEXUS classification prototypes and commonly used clinical markers of venous congestion.....	235
Tableau 46. Commonly used parameters of congestion in relationship with the VEXUS C classification.....	236
Tableau 47. Commonly used parameters of congestion in relationship with the VEXUS A classification.....	237
Tableau 48. Commonly used parameters of congestion in relationship with the VEXUS B classification.....	238

Tableau 49.	Commonly used parameters of congestion in relationship with the VEXUS D classification	239
Tableau 50.	Commonly used parameters of congestion in relationship with the VEXUS E classification	240
Tableau 51.	Résumé des principales caractéristiques des trois études de cohortes	248
Tableau 52.	Associations entre les marqueurs échographiques et les autres variables cliniques	250
Tableau 53.	Caractéristiques des patients avec pulsatilité du flot portal avant la chirurgie.	260
Tableau 54.	Analyse des critères de causalité.....	271

Liste des figures

Figure 1. –	Physiologie de la filtration glomérulaire.....	40
Figure 2. –	Altérations structurelles menant à une insuffisance rénale aiguë.....	42
Figure 3. –	Débit cardiaque et retour veineux.....	53
Figure 4. –	Physiopathologie de la formation de l'œdème interstitiel.....	57
Figure 5. –	Mécanismes impliqués dans l'atteinte congestive des organes	58
Figure 6. –	Évaluation de la congestion chez l'insuffisant cardiaque	64
Figure 7. –	Technique d'examen de la veine jugulaire interne	80
Figure 8. –	Technique d'examen de la veine cave inférieure	81
Figure 9. –	Estimation des pressions de remplissage du ventricule gauche par échographie...	85
Figure 10. –	Tracé de Doppler pulsé d'une artère interlobaire du rein droit.....	88
Figure 11. –	Indices fréquemment utilisés dérivés de tracés Doppler	89
Figure 12. –	L'évaluation du système circulatoire par échographie Doppler pulsé	91
Figure 13. –	L'influence des caractéristiques des tissus sur le profil Doppler artériel pulsé	93
Figure 14. –	Effet de l'augmentation de la pression interstitielle sur le tracé artériel	95
Figure 15. –	Comparaison des tracés Doppler artériels périphériques à différents sites	96
Figure 16. –	Variations de pression et de vitesses dans la circulation veineuse	98
Figure 17. –	Échographie Doppler pulsé de la veine hépatique	100
Figure 18. –	Impact d'une obstruction au retour veineux sur la veine hépatique	101
Figure 19. –	Tracé de pression veineuse périphérique (PVP) et compliance veineuse.....	102
Figure 20. –	Profil de vitesses au Doppler intrarénal veineux	103
Figure 21. –	Pronostic relié au profil intrarénal veineux chez l'insuffisant cardiaque	105
Figure 22. –	Évaluation Doppler de la veine fémorale commune	108
Figure 23. –	L'évaluation du flot dans la veine porte par échographie Doppler pulsé	110
Figure 24. –	Œdème de la paroi gastrique visualisé à l'échographie peropératoire.....	115
Figure 25. –	Résumé des techniques d'évaluation échographique.....	117
Figure 26. –	Portal vein position (black arrow).....	133

Figure 27. – Color Doppler showing the relative position the portal vein (PV) and hepatic vein (HV)	133
Figure 28. – Pulse-wave Doppler waveform of a normal portal flow	134
Figure 29. – Pulse-wave Doppler waveform of a pulsatile portal flow	134
Figure 30. – Flow chart of patient inclusion	135
Figure 31. – The relationship between fluid balance and change in serum creatinine 72 hours after the detection of portal flow pulsatility.	135
Figure 32. – Portal flow pulsatility fraction in patients undergoing cardiac surgery.	162
Figure 33. – Prediction of post-operative complications after cardiac surgery.	163
Figure 34. – Flowchart of patient inclusion.	164
Figure 35. – Reclassification plot	165
Figure 36. – Durée de séjour aux soins intensifs et de support vital après la chirurgie cardiaque..	169
Figure 37. – Pulse-wave Doppler assessment of portal vein flow	190
Figure 38. – Doppler assessment of renal interlobar arterial and venous flow	191
Figure 39. – Flowchart of studied patients	192
Figure 40. – Portal and intra-renal venous flow during the peri-operative period.....	193
Figure 41. – Acute kidney injury (AKI) free survival.....	194
Figure 42. – Reclassification plots illustrating the added value of the studied ultrasound markers compared to a baseline risk prediction model of acute kidney injury.	195
Figure 43. – Durée de séjour aux soins intensifs selon les signes échographiques étudiés.....	200
Figure 44. – Risque d'insuffisance rénale aiguë et fraction de pulsatilité portale	201
Figure 45. – The Venous Excess UltraSound (VExUS) prototypes	226
Figure 46. – Distribution of Venous Excess UltraSound (VExUS) prototypes	227
Figure 47. – Leaf plots displaying the performance of VExUS and central venous pressure	228
Figure 48. – Clinical parameters in relationship with the Venous Excess UltraSound (VExUS) system C.	229
Figure 49. – Example of VExUS C grading system assessment in cardiac surgery.....	230
Figure 50. – Évaluations échographiques effectuées travaux présentés	247

Figure 51. – Évaluation avant et après l’extubation d’un patient	257
Figure 52. – Tracé Doppler portal chez un patient en fibrillation auriculaire	258
Figure 53. – Modèle pour expliquer l’effet du débit cardiaque sur la pulsatilité du flot portal	261
Figure 54. – Effets à court terme de l’administration de vasodilatateur inhalés sur le Doppler portal.....	263
Figure 55. – Effet de l’ultrafiltration sur la pulsatilité du flot portal	264
Figure 56. – Effet de l’administration de nitroglycérine sur le Doppler rénal.....	265
Figure 57. – Difficultés dans l’interprétation des tracés Doppler veineux intrarénaux	267
Figure 58. – Discordance dans le profil intrarénal veineux	268
Figure 59. – Utilité potentielle de l’évaluation échographique en périopératoire.	274
Figure 60. – Utilités potentielles de l’échographie au chevet dans la prise en charge de l’IRA.	277

Liste des sigles et abréviations

ANP: *Atrial natriuretic peptide*, terme anglais pour peptide natriurétique auriculaire

AKI: *Acute kidney injury*, terme anglais pour insuffisance rénale aiguë

AKIN: Acute Kidney Injury Network

ARA : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

BMI: *Body mass index*, terme anglais pour indice de masse corporelle

BNP: *Beta natriuretic peptide*, terme anglais pour peptide natriurétique de type B

BP: *Blood pressure*, terme anglais pour pression artérielle

CABG: *Coronary artery bypass grafting*, terme anglais pour pontage aorto-coronarien

CEC : Circulation extracorporelle

CPB: *Cardiopulmonary bypass*, terme anglais pour circulation extracorporelle

CFV : *Common femoral vein*, terme anglais pour veine fémorale commune

CI: *Confidence intervals*, terme anglais pour intervalles de confiance

CKD: *Chronic kidney disease*, terme anglais pour maladie rénale chronique

COPD: *Chronic pulmonary obstructive disorder*, terme anglais pour maladie pulmonaire obstructive chronique

CVP: *Central venous pressure*, terme anglais pour pression veineuse centrale

D: Diastole

DAP: *Diastolic arterial pressure*, terme anglais pour pression artérielle diastolique

DFG: Débit de filtration glomérulaire

DFGe: Débit de filtration glomérulaire estimé

eGFR: *Estimated glomerular filtration rate*, terme anglais pour débit de filtration glomérulaire estimé

EuroSCORE II: European System Operative Score Risk Evaluation score

FEVG: Fraction d'éjection du ventricule gauche

FP: Fraction de pulsatilité

HJR : *Hepatojugular reflex*, terme anglais pour reflux hépato-jugulaire

HR: *Hazard ratio*, terme anglais pour rapport de risque instantané

ICC: *Intraclass correlation coefficient*, terme anglais pour coefficient de corrélation intraclasse

ICU: *Intensive care unit*, terme anglais pour unité de soins intensifs

IECA : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

IQR: *Interquartile range*, terme anglais pour écart interquartile

IP: Indice de pulsatilité

IR: Indice de résistance

IRA: Insuffisance rénale aiguë

IVC: *Inferior vena cava*, terme anglais pour veine cave inférieure

KDIGO: Kidney Diseases: Improving Global Outcomes

LR: *Likelihood ratio*, terme anglais pour rapport de vraisemblance

LVEF: *Left ventricular ejection fraction*, terme anglais pour fraction d'éjection du ventricule gauche

NP : *Natriuretic peptide*, terme anglais pour peptide natriurétique

MAP: *Mean arterial pressure*, terme anglais pour pression artérielle moyenne

MDRD: Modified Diet in Renal Disease

NRI: *Net reclassification improvement*, terme anglais pour amélioration nette du reclassement

NT-pro-BNP: *N-terminal pro beta natriuretic peptide*, terme anglais pour le fragment N-terminal de la promolécule du peptide natriurétique de type bêta

NYHA: New York Heart Association

MR-proANP: *Mid-regional pro atrial natriuretic peptide*, terme anglais pour le segment mid-régional du propeptide natriurétique auriculaire

OR: *Odds ratio*, terme anglais pour rapport de cote

P_c : Pression hydrostatique dans le capillaire

P_{Glom} : Pression hydrostatique glomérulaire

π_{Glom} : Pression oncotique glomérulaire

P_i : Pression hydrostatique dans l'interstitium

π_i : Pression oncotique interstitielle

P_{OD} : Pression dans l'oreillette droite

π_p : Pression oncotique plasmatique

P_{RS} : Pression de remplissage systémique moyenne

π_{sg} : Pression oncotique sub-glycocalyx

PA : Pression artérielle

PAP: *Pulmonary artery pressure*, terme anglais pour pression de l'artère pulmonaire

PF: *Pulsatility fraction*, terme anglais pour fraction de pulsatilité

POCUS: *Point-Of-Care ultrasound*, terme anglais pour échographie au chevet

POD: *Post-operative day*, terme anglais pour jour postopératoire

PVC: Pression veineuse centrale

PVP : Pression veineuse périphérique

RAP: *Right atrial pressure*, terme anglais pour pression de l'oreillette droite

RVP: *Right ventricular pressure*, terme anglais pour pression du ventricule droit

RI: Resistive index

RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage

ROC: *Receiver-operating characteristics*, terme anglais pour caractéristiques receveur-opérateur

RV: *Right ventricle*, terme anglais pour ventricule droit

S: Systole

SAP: *Systolic arterial pressure*, terme anglais pour pression artérielle systolique

SD: *Standard deviation*, terme anglais pour écart type

SI: Soins intensifs

SOFA: Sequential organ function assessment

STROBE: Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology

STS: Society of Thoracic Surgeons

V_{Max} : Vélocités maximales durant le cycle cardiaque

V_{Min} : Vélocités minimales durant le cycle cardiaque

VCI: Veine cave inférieure

VExUS: Venous Excess UltraSound grading system

VH : Veine hépatique

VIS: Vasopressor inotrope score

TAPSE: *Tricuspid annular plane systolic excursion*, terme anglais pour excursion systolique de l'anneau tricuspide

TOE: *Transoesophageal echography*, terme anglais pour échographie transœsophagienne

TTE: *Transthoracic echocardiography*, terme anglais pour échocardiographie transthoracique

TRR : Thérapie de remplacement rénal

TVI : *Time-velocity integral*, terme anglais pour intégrale temps-vélocités

6MWT : *6 minutes walking test*, terme anglais pour test de marche de 6 minutes

À mes parents, Lise et Aurèle

À ma compagne, Geneviève

À mes enfants, Chloé et Antoine

Remerciements

Depuis 2016, j'ai eu le privilège d'être accompagné et soutenu par André Denault, mon directeur de recherche, dans l'élaboration et la mise en œuvre des travaux présentés dans cette thèse. Je le remercie sincèrement. Son travail comme directeur de recherche a été, et continue d'être, primordial à mon développement professionnel et académique. Il m'a transmis sa passion pour la recherche clinique. Grâce à sa disponibilité ainsi qu'à son enthousiasme, il a su m'orienter vers un parcours stimulant qui repousse les frontières de ma discipline. Sa générosité s'est traduite, entre autres, par l'abondance des opportunités qui m'ont été offertes durant mon parcours académique. Cette aventure n'aurait pas été possible sans son implication et son support inconditionnel. Un de mes désirs les plus chers est de devenir un jour un mentor de son calibre afin d'avoir le privilège de guider à mon tour d'autres étudiants.

Je remercie également les mentors qui ont offert leurs conseils durant cette période. Parmi eux, Josée Bouchard, néphrologue, et Yoan Lamarche, chirurgien cardiaque, qui ont grandement contribué au contenu scientifique de ces travaux en y apportant leur expertise. Je remercie les étudiants ayant contribué directement à ces travaux, incluant Aymen Benkreira, Roberto Eljiaek, Yiorgos Alexandros Cavayas et Élise Rodrigue. Leur aide a été indispensable dans la réalisation de ces études. J'aimerais également remercier Denis Babin, assistant de recherche, qui m'a offert son aide pour la production de documents et la gestion de données. Je veux souligner le travail d'Antoinette Paolitto du centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal pour son aide cléricale ainsi que Sylvie Lévesque et Annick Fortier du Montreal Health Innovation Coordinating Center pour leur expertise en biostatistiques.

Les travaux présentés dans cette thèse ont été soutenus financièrement par une bourse de formation des Fonds de recherche du Québec en santé ainsi qu'une subvention de la Société québécoise de l'insuffisance cardiaque. J'aimerais également souligner le soutien du service de néphrologie du CHUM dans la poursuite de mes études graduées et de ma formation postdoctorale.

Ce travail n'aurait pas été possible sans la compréhension de mon épouse Geneviève Cuillerier, qui a donné naissance à nos deux enfants Chloé et Antoine durant cette période. L'importance de son support dans cette aventure ne saurait être surestimée. Je serai aussi à jamais redevable à mes parents Aurèle Souigny et Lise Beaubien qui ont su me fournir tous les outils nécessaires pour réussir.

Chapitre 1 – L'épidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë

1.1 Définition

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est un état clinique pathologique caractérisé par une détérioration rapide de la fonction rénale. L'IRA est généralement diagnostiquée par une augmentation des niveaux de créatinine sérique ou par une diminution du débit urinaire horaire. Ces éléments représentent des signes indirects d'une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG). Afin de standardiser la définition de l'IRA et pour quantifier sa sévérité, des critères diagnostiques ont été développés. Les principaux critères sont présentés au [tableau 1](#) de la page 26. La classification *Risk, injury Failure Loss End-stage* (RIFLE) (3) a été développée en premier et a permis de standardiser les critères utilisés pour le diagnostic de l'IRA. Cependant, le critère de RIFLE semblait sous-estimer l'incidence de l'IRA en négligeant les augmentations modérées de la créatinine sérique (4). En réponse à ce problème, les critères de Acute kidney injury network (AKIN) (5) ainsi que ceux du groupe Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) ont été développés et sont actuellement les plus utilisés en recherche (6). Ces critères tendent à maximiser la sensibilité comparativement aux autres classifications tout en étant significativement associés aux issues cliniques à court terme (7, 8). Comparé au critère basé sur la créatinine sérique, la présence d'oligurie semble avoir une sensibilité plus grande mais une spécificité moindre en contexte de chirurgie cardiaque (9). Une des limites inhérentes de l'utilisation de l'oligurie comme critère diagnostique de l'IRA est que celle-ci peut représenter une réponse d'adaptation normale en situation de stress sans nécessairement être synonyme de dommage rénal (10, 11). De plus, l'association entre la présence d'une courte période d'oligurie sans augmentation de la créatinine durant la période postopératoire et le risque de mortalité n'est pas clairement établie (9). Pour ces raisons, le critère basé sur l'oligurie est souvent omis des études s'intéressant à l'IRA en contexte de chirurgie cardiaque.

Tableau 1. Critères diagnostiques de l'insuffisance rénale aiguë

	Critères de créatinine sérique			Critères de diurèse (communs à toutes les classifications)	
	Risk, injury Failure Loss End-stage (RIFLE)(3)	Acute kidney injury network (AKIN)(5)	Valve Academic Research Consortium (VARC)(12, 13)		Kidney disease : Improving Global Outcomes (KDIGO)(14)
Stade 1 ou RIFLE- Risk	↑ >1,5x à partir du niveau de base ou diminution du DFG de > 25 % en ≤7 jours	↑ > 26 μmol/L ou de 1,5x en ≤48 heures	↑ > 26 μmol/L en ≤48 heures ou de 1,5x en ≤7 jours	↑ > 26 μmol/L ou de 1,5x en ≤7 jours	<0,5 mL/Kg/h x 6- 12 heures
Stade 2 ou RIFLE- Injury	↑ de 2x à partir du niveau de base ou diminution du DFG de > 50 %		↑ de 2x à partir du niveau de base		<0,5 mL/Kg/h x >12 heures
Stade 3 ou RIFLE- Failure	↑ de 3x ou atteinte d'un niveau >354 μmol/L avec une augmentation ≥44 μmol/L ou diminution du DFG de > 75 %	↑ de 3x ou atteinte d'un niveau >354 μmol/L avec une augmentation ≥44 μmol/L ou début de la dialyse		↑ de 3x ou atteinte d'un niveau >354 μmol/L avec une augmentation > 26 μmol/L ou début de la dialyse	<0,3 mL/Kg/h x >24 heures ou anurie x 12 heures
RIFLE-Loss	Besoin de dialyse pour >4 semaines mais moins de 3 mois				
RIFLE – End Stage	Besoin de dialyse pour >3 mois				

Légende : DFG : débit de filtration glomérulaire, AKIN: *Acute kidney injury network*, RIFLE : *Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage renal failure*, VARC: *Valve Academic Research Consortium*

Les définitions utilisées actuellement présentent des limites importantes. La créatinine est une molécule de faible poids moléculaire provenant de la dégradation de la créatine par l'enzyme créatine kinase. Cette production est corrélée à la masse musculaire (15). La créatinine est éliminée principalement par filtration glomérulaire et, dans une moindre mesure, par sécrétion tubulaire (16). Une diminution du DFG se traduit conséquemment par une augmentation de la demi-vie de la créatinine en circulation qui, si sa production demeure constante, entraîne une augmentation des niveaux sériques. Lorsque les concentrations sériques de créatinine sont stables, le DFG est en mesure d'être estimé grâce à des formules intégrant des caractéristiques démographiques de base (17, 18). Cependant, celles-ci ne s'appliquent pas lors d'un changement rapide du DFG tel qu'en IRA. Dans ce contexte, le changement des concentrations sériques de créatinine, bien qu'ayant une capacité limitée à précisément estimer le DFG (19, 20), peut néanmoins indiquer une réduction du DFG. Il est nécessaire de noter qu'une baisse de DFG n'entraîne pas une augmentation instantanée des niveaux de créatinine sérique, ce changement n'étant apparent que plusieurs heures après l'insulte initiale, ce qui limite la capacité de détection précoce (21). La production de créatinine dépend de la masse musculaire et est donc affectée par le sexe, les extrêmes de taille et de poids, le statut nutritionnel ainsi que les maladies entraînant une perte importante de masse musculaire (22). De plus, l'augmentation de la créatinine peut ne pas être représentative de la sévérité de l'IRA dans certains contextes fréquents aux soins intensifs, tels la maladie hépatique et le sepsis (23-25). Finalement, un bilan liquidien cumulatif significatif pourrait contribuer à retarder ou masquer le diagnostic d'IRA en raison du phénomène de dilution (26, 27).

Afin de pallier ces limitations, des efforts ont été déployés afin d'améliorer l'évaluation de la fonction rénale dans des contextes aigus. La cystatine C est un marqueur éliminé par filtration glomérulaire mais dont la production, à l'inverse de la créatinine, n'est pas proportionnelle à la masse musculaire (22). Malgré cet avantage, la mesure de la cystatine C n'offre pas nécessairement une valeur ajoutée en contexte d'IRA sauf pour certains patients où la mesure de la créatinine est susceptible de surestimer ou de sous-estimer la fonction rénale.

Au-delà de détecter une baisse du DFG, l'intérêt de découvrir des biomarqueurs d'IRA est de pouvoir effectuer un diagnostic précoce et mettre en évidence des signaux suggestifs de lésion rénale, à l'image du dosage des troponines pour le diagnostic de l'insulte myocardique. Plusieurs molécules candidates ont été proposées à cet effet. Celles-ci sont généralement surexprimées par les cellules tubulaires rénales en réponse à un stress, et leur détection, selon la molécule considérée, peut être effectuée dans l'urine ou dans le plasma. Une revue exhaustive de ces biomarqueurs va au-delà des objectifs de cette thèse (28). Bien que plusieurs de ces marqueurs aient été étudiés dans le contexte de la chirurgie cardiaque (29), l'utilisation de ces outils diagnostiques supplémentaires n'est pas encore intégrée à la pratique clinique dans la plupart des centres hospitaliers au Canada. Ceci est expliqué en partie par l'absence de traitement ayant été démontré comme efficace pour traiter l'IRA dans sa phase précoce (30), comme cela sera discuté à la [section 2.2](#), et donc de l'incertitude sur les interventions cliniques qui découleraient de la détection précoce de l'IRA.

1.2 Incidence

L'IRA est une complication fréquente après une chirurgie cardiaque. En raison de l'absence de consensus des critères d'IRA dans les études effectuées avant 2012, il demeure difficile de décrire l'évolution temporelle de l'incidence de cette complication à travers le temps dans le contexte de la chirurgie cardiaque. Cependant, selon certaines données, elle pourrait avoir augmenté durant la période allant de 1999 à 2008 malgré une amélioration du pronostic global des patients durant cette période (31). Cela pourrait refléter la transformation de la population de chirurgie cardiaque durant les dernières décennies, notamment caractérisée par une augmentation de la proportion des interventions effectuées chez des patients avec plusieurs comorbidités qui représentent des facteurs de risque d'IRA (voir [section 1.3](#)). Malgré l'utilisation des critères diagnostiques standardisés dans les dernières années, l'incidence rapportée dans la littérature est variable en raison des caractéristiques de base des populations étudiées ainsi que

de la nature des procédures effectuées comme présenté au [tableau 2](#) à la page 31. Les études récentes rapportent une incidence de 3,1 % à 54 % avec une méta-analyse récente suggérant une incidence moyenne de 22,3 % (32). Lorsque comparée aux autres chirurgies majeures, la chirurgie cardiaque est le type d'intervention pour lequel le risque d'IRA est le plus important, et ce, même après ajustement pour les facteurs de risque (33).

Tableau 2. Études épidémiologiques décrivant l'incidence d'IRA en chirurgie cardiaque

Référence	Taille d'échantillon	Critère utilisé	Incidence
Thakar et al. 2007 (34)	34 562	Diminution de plus de 50 % du DFGe	IRA : 5,9 % TRR : 1,8 %
Hobson et al. 2009 (35)	2 973	RIFLE	IRA : 43 % TRR : 6 %
Machado et al. 2014 (36)	2 804	KDIGO	IRA : 42 % TRR : 2 %
Ryden et al. 2014 (37)	27 929	Augmentation de la créatinine de $\geq 26 \mu\text{mol/L}$	IRA : 13 %
Engoren et al. 2014 (38)	1 543	KDIGO	IRA : 54 %
Dardashti et al. 2014 (39)	5 746	RIFLE	IRA : 33 % TRR : 0,4 %
Hobson et al 2015 (2)	6 755	RIFLE	IRA : 40,7 %
Ozrazgat-Baslanti et al. 2016 (40)	6 639	KDIGO	IRA : 62,8 %
Xie et al. 2017 (41)	2 575	KDIGO	IRA : 36 % TRR : 1,2 %

Abréviations : DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé; IRA : Insuffisance rénale aiguë; TRR : Thérapie de remplacement rénal; KDIGO: *Kidney Disease : Improving Global Outcomes*; RIFLE : *Risk, injury Failure Loss End-stage*.

1.3 Facteurs de risque

Les facteurs de risque associés à l'IRA en contexte de chirurgie cardiaque peuvent être catégorisés en fonction de leur lien avec le patient, du contexte entourant la procédure chirurgicale ainsi que de la nature de la procédure elle-même. Les facteurs de risque reliés aux caractéristiques des patients sont souvent non modifiables alors que ceux reliés à la procédure ou au contexte pourraient théoriquement être modifiés par des interventions.

Parmi les facteurs de risque reliés à l'individu, l'âge (42-49) ainsi que la présence d'insuffisance rénale chronique préexistante (44, 45, 50, 51) sont des éléments déterminants et associés de façon consistante à travers les études. Par ailleurs, la présence de diabète, de maladie athérosclérotique périphérique, de maladie pulmonaire obstructive chronique ainsi que d'autres

caractéristiques cliniques présentées au [tableau 3](#) de la page 33 a été rapportée comme des facteurs de risques d'IRA en contexte de chirurgie cardiaque.

Parmi les facteurs reliés au contexte clinique, les chirurgies effectuées dans un contexte urgent (44, 50, 51) sont associées à un risque augmenté d'IRA dans la période postopératoire. On note également que la présence d'instabilité hémodynamique (45, 51) et l'utilisation d'un support circulatoire mécanique, telle qu'un ballon intra-aortique, avant la chirurgie (44, 51) sont des facteurs de risque connus. De plus, une procédure effectuée moins de 24 heures après une coronarographie pourrait être un facteur de risque (52). En ce qui a trait à la médication, la prise préopératoire de bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone pourrait être associée à un risque augmenté d'IRA durant la période postopératoire (53). Cependant, des données contradictoires sont également rapportées (54).

Parmi les facteurs de risque reliés à la procédure, les chirurgies multiples (45, 50, 51) et celles nécessitant une durée prolongée de circulation extracorporelle (55, 56) sont associées à un risque augmenté d'IRA dans la période postopératoire. Considérant ceci, éviter l'utilisation de circulation extracorporelle pour les pontages coronariens en effectuant une procédure à cœur battant pourrait être associé à un risque moins élevé d'IRA (57-59).

De plus, l'association entre l'IRA et certains facteurs en lien avec les mécanismes physiopathologiques potentiels décrits à la [section 2.2](#) ont été rapportés. Ceux-ci incluent le nombre de transfusions sanguines (60, 61), une balance liquidienne positive (61-65), l'utilisation de colloïdes synthétiques (66, 67) ou de fluides riches en chlore (68, 69), l'hypotension prolongée et son importance relative à la pression artérielle moyenne en début de procédure (55, 70-72), la détection de microembolies périphériques (73) ainsi que la présence d'hémoglobine libre circulante (74), un reflet de l'hémolyse en lien avec le contact avec le circuit extracorporel.

Tableau 3. Facteurs de risque d'IRA en contexte de chirurgie cardiaque

Type de facteurs	Facteur	Références	
Reliés au patient	Âge	(42-49)	
	Sexe féminin	(44, 50, 51)	
	Obésité	(51)	
	Diabète	(42-45, 49-51, 75)	
	Maladie athérosclérotique périphérique	(44, 46, 48, 51)	
	Hypertension artérielle chronique	(43, 49, 51, 75)	
	Maladie pulmonaire chronique	(42, 44, 45, 48, 50)	
	Classe fonctionnelle NYHA ≥ 3	(45, 48, 51, 72, 76)	
	Insuffisance cardiaque clinique connue	(44, 50)	
	Maladie rénale chronique	(44, 45, 50, 51)	
	Tabagisme actif	(51)	
	Anémie préopératoire	(51)	
	Fraction d'éjection du ventricule gauche réduite (< 50 %)	(44, 50, 51)	
	Athéromatose aortique	(77)	
	Reliés au contexte clinique avant la chirurgie	Chirurgie urgente	(44, 50, 51)
		Instabilité hémodynamique avant la chirurgie	(45, 51)
Utilisation d'un ballon intra-aortique		(44, 51)	
Coronarographie effectuée moins de 24 heures avant chirurgie		(51, 78)	
Infarctus du myocarde récent		(45, 49)	
Reliés à la procédure et la période peropératoire		Procédures multiples	(45, 50, 51)
	Durée de circulation extracorporelle	(55, 56)	
	Transfusions sanguines	(60, 61)	
	Balance liquidienne positive	(61-65)	
	Utilisation de colloïdes synthétiques	(66, 67)	
	Utilisation de fluides riches en chlore	(68, 69)	
	Hypotension intraopératoire	(70-72)	
	Microembolies systémiques	(73)	
	Hémolyse durant la chirurgie	(74)	

Abréviations : NYHA : *New York Heart Association*.

Avoir la capacité de prévoir la survenue d'IRA chez les patients subissant une chirurgie cardiaque pourrait représenter un avantage dans l'identification des patients qui pourraient bénéficier d'une surveillance accrue et dans la sélection de ceux qui bénéficieraient de certaines interventions expérimentales visant la prévention de l'IRA. Plusieurs modèles ont été développés

afin d'estimer le risque d'IRA en contexte de chirurgie cardiaque basé sur les caractéristiques préopératoires des patients (79). La plupart de ces modèles ont été développés avant la standardisation des critères d'IRA et plusieurs efforts se sont concentrés à prédire l'initiation de la thérapie de remplacement rénal bien que cette décision peut varier en fonction de la pratique locale des cliniciens. Un résumé des modèles de prédiction développés à ce jour est présenté au [tableau 4](#) de la page 35. Un seul modèle, développé au Royaume-Uni, s'est penché sur le développement d'un modèle spécifiquement axé sur le critère de KDIGO (51). Comme présenté, ceux-ci démontrent généralement une performance modérée à prédire le risque d'IRA durant la période postopératoire. L'inhabilité à prédire de façon précise la survenue d'IRA est probablement expliquée par plusieurs éléments. Premièrement, ces modèles utilisent généralement les caractéristiques préopératoires sans prendre en compte les événements intraopératoires qui peuvent être la cause de l'IRA. De plus, les données collectées de façon routinière durant les soins offerts aux patients pourraient ne pas inclure l'ensemble des facteurs impliqués dans la physiopathologie de l'IRA en chirurgie cardiaque.

Tableau 4. Modèles développés afin de prédire la survenue d'IRA

Modèle de prédiction	Définition de l'IRA	Période	Performance en validation (aire sous la courbe ROC)	Détails
Chertow et al. (80)	TRR à 30 jours	1987-1994	Validation externe : 0,68-0,78 (81-84)	Prédominance de mâles caucasiens dans échantillon de dérivation
Thakar et al, (Cleveland clinic score)(44)	TRR durant la période postopératoire	1993-2002	Validation externe : 0,61-0,86 (50, 81, 85, 86)	Semble moins bien performer lorsqu'appliqué à des cohortes européennes
Mehta et al. (STS score) (45)	TRR durant la période postopératoire	2002-2004	Validation externe : 0,75-0,81 (81, 87)	Développé à partir de données canadiennes + américaines. Limité aux procédures suivantes : pontages, chirurgie valvulaire aortique ou mitrale, ou chirurgies combinées pontage + valve mitrale/aortique
Wijeysundera et al. (81)	TRR durant la période postopératoire	1999-2004	Validation externe : 0,73-0,82 (50, 87, 88)	Performance moindre que le <i>STS</i> et <i>Cleveland clinic score</i> dans des études de validation externes (87)
Aronson et al. (89)	TRR ou créatinine >176 µmol/L avec augmentation d'au moins 62 µmol/L	1996-2000	Validation dans la même population : 0,80	Comprend des variables intraopératoires. N'a pas été validé prospectivement
Palomba et al. (90)	1. Chez les patients avec créatinine de base <133 µmol/L, augmentation à plus de 177 µmol/L. 2. Chez patients avec créatinine de base >133 µmol/L, augmentation de plus de 50 %.	2003-2005	Validation dans la même population : 0,84	Développé sur un échantillon relativement petit. Une validation externe n'a pas été effectuée.
Brown et al.(91)	Débit de filtration glomérulaire estimé de <30 mL/min durant la période postopératoire.	2001-2005	Non validé	Non validé
Birnie et al.(51)	IRA définie selon les critères de créatinine de KDIGO.	1996-2010	Validation dans la même population : 0,74	Seul score développé à partir des critères de KDIGO. Meilleure discrimination que le <i>Cleveland clinic score</i> et <i>STS score</i> , non validé à l'extérieur du Royaume-Uni.

Abréviations: STS : *Society of Thoracic Surgeons*; TRR : Thérapie de remplacement rénal; ROC : *Receiver-operator characteristics*.

1.4 Impact clinique

L'IRA survenant après la chirurgie cardiaque est un facteur de risque indépendant de mortalité postopératoire à court et long termes (35, 92). L'association avec la mortalité est proportionnelle avec la sévérité de l'IRA (4, 93), et est donc particulièrement évidente lorsque l'atteinte est sévère (94, 95), mais est néanmoins présente pour les stades légers de l'atteinte rénale (4). Globalement, l'IRA sévère est associée à une augmentation de trois à cinq fois du risque de mortalité à court terme (35, 92, 96). Par ailleurs, l'IRA est associée à une augmentation du risque de développer une maladie rénale chronique (97), évoluant dans certains cas vers la maladie rénale terminale (98, 99), ainsi qu'une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires (100).

Bien que ces associations demeurent significatives après des efforts d'ajustement pour les facteurs de risque connus, celles-ci pourraient être le reflet d'une vulnérabilité clinique accrue ou encore d'événements adverses durant la période peropératoire qui confèrent à la fois le risque augmenté d'IRA ainsi que celui des autres événements observés. Selon cette hypothèse, la fonction rénale agirait comme un baromètre des facteurs affectant l'état global du patient durant la période péri-chirurgicale et qui affectent le pronostic global de ces patients. En support à cette théorie, une méta-analyse a démontré que la diminution de l'incidence d'IRA légère à modérée attribuable à des interventions cliniques étudiées dans des essais cliniques randomisés ne s'accompagne pas d'une diminution proportionnelle du risque de mortalité ou d'insuffisance rénale terminale selon les données disponibles (101). Cette analyse met en doute l'utilité d'utiliser la survenue de l'IRA modérée comme un marqueur de substitution comme un critère d'évaluation primaire dans des essais cliniques visant à améliorer le pronostic des patients de chirurgie cardiaque.

Néanmoins, certains éléments suggèrent que l'atteinte rénale peut entraîner des conséquences à court et à long termes sur la fonction rénale ainsi que sur les autres organes qui pourraient être en partie responsables des complications cardiovasculaires et pulmonaires survenant en excès chez ces patients. L'IRA entraîne une réaction inflammatoire locale et

systémique (102) se traduisant par une infiltration des organes par des leucocytes, de l'altération du fonctionnement des canaux ioniques responsables de l'homéostasie cellulaire, d'une altération de la perméabilité capillaire ainsi que de l'activation des voies d'apoptose cellulaire (103, 104). Cette atteinte des organes distants pourrait entraîner une susceptibilité à la dysfonction multiorganes (105). De façon similaire, la survenue d'IRA pourrait augmenter le risque de complications subséquentes durant l'hospitalisation telles que la survenue de nouveaux épisodes d'IRA (106), d'infection (107, 108) et de saignements (109). L'importance clinique de ces phénomènes ainsi que la pertinence de développer des stratégies thérapeutiques pour les adresser demeurent à démontrer.

L'IRA sévère pourrait avoir des conséquences importantes sur la qualité de vie des patients. Lorsque la thérapie de remplacement rénal est utilisée, elle peut nuire à la mobilisation des patients menant à une immobilisation prolongée, augmentant le risque de déclin fonctionnel, particulièrement chez la personne âgée (110). Bien qu'il s'agisse d'une population différente non restreinte à la chirurgie, l'étude d'une cohorte prospective de 462 patients âgés de plus de 65 ans admis aux soins intensifs (111) nous a permis de constater qu'un déclin fonctionnel important, qui caractérise le syndrome de fragilité (112), est survenu chez 17 % des survivants six mois à la suite d'un épisode d'IRA sévère (données non publiées).

Finalement, la survenue de l'IRA en contexte de chirurgie cardiaque entraîne une utilisation de ressources financières et matérielles. Une augmentation de la durée de séjour aux soins intensifs et à l'hôpital est observée chez les patients développant l'IRA (113, 114). Les coûts supplémentaires associés à un épisode d'IRA sévère en contexte de chirurgie cardiaque sont estimés à plus de 40 000 \$US aux États-Unis, représentant un coût cumulatif de 1,01 milliard de dollars par année (115).

Chapitre 2 – La physiopathologie de l’insuffisance rénale aiguë peropératoire

2.1 Les types d’atteinte rénale

Comme discuté à la [section 1.1](#), la définition de l’IRA repose actuellement sur la détection d’éléments suggérant une diminution aiguë du DFG. Pour que la filtration glomérulaire s’effectue, certaines conditions doivent être présentes. Lorsque ces dernières sont compromises par les processus physiopathologiques, la diminution du DFG entraîne le syndrome clinique que nous définissons en tant qu’IRA lorsque celle-ci est suffisamment sévère et prolongée. Cependant, l’IRA n’est pas une entité homogène avec une pathogénèse uniforme, mais davantage un syndrome regroupant plusieurs contextes menant à une conséquence commune. Les caractéristiques et l’évolution des patients présentant une IRA seront hautement variables en fonction du type d’atteinte rénale. Cependant, déterminer avec précision la nature de l’atteinte rénale demeure difficile, et ce, notamment dans le contexte de la chirurgie cardiaque au sein duquel plusieurs mécanismes peuvent coexister et agir en synergie.

Une pression de filtration positive doit être présente au long du capillaire glomérulaire afin que la filtration survienne. La pression de filtration représente la différence entre la pression hydrostatique entre le capillaire glomérulaire et l’espace urinaire ainsi que la pression oncotique qui agit comme une force opposée. Ce concept est illustré à la [figure 1A](#) de la page 40. Tel qu’il sera présenté aux [sections 2.2](#) et [2.3](#), l’instabilité hémodynamique peut altérer cet équilibre de pression au-delà de la compensation physiologique et entraîner une IRA souvent qualifiée de fonctionnelle ou prérénale. Les mécanismes permettant de préserver le DFG sont présentés au [tableau 5](#) de la page 41 et leur effet sur la pression de filtration est illustré à la [figure 1B](#) de la page 40 (116). Ces mécanismes peuvent théoriquement compenser jusqu’à un index cardiaque

de 1,5 L/min/m² (débit sanguin rénal <400 mL/min/1,73 m²) (117). Cependant, plusieurs phénomènes peuvent affecter ces mécanismes de régulation tels que les agents pharmacologiques bloquant les éléments du système rénine-angiotensine-aldostérone et les perturbations liées à l'utilisation de circulation extracorporelle. Ceux-ci nuisent ainsi à la capacité du rein à préserver le DFG. De plus, la présence de congestion veineuse pourrait diminuer la capacité du rein à tolérer une baisse du débit cardiaque comme discuté à la [section 2.4](#). Finalement, la capacité d'autorégulation rénale pourrait être altérée chez les individus présentant une diminution de la compliance artérielle traduite par une augmentation de la différence entre les pressions artérielles systolique et diastolique (89).

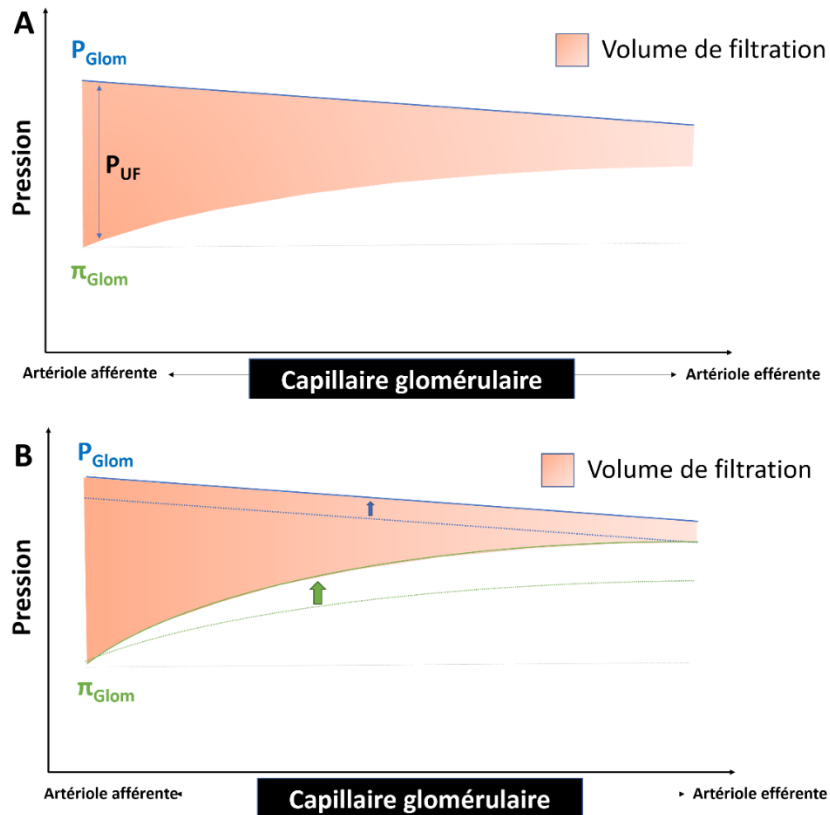


Figure 1. – Physiologie de la filtration glomérulaire

Légende : A) La filtration glomérulaire dépend de la pression de filtration (P_{UF}) qui résulte de la différence entre le gradient de pression hydrostatique (P_{Glom}) et de pression oncotique (π_{Glom}) à travers l'endothélium du capillaire glomérulaire. Le π_{Glom} augmentera le long du capillaire glomérulaire au fur et à mesure que la filtration s'effectue car les protéines plasmatiques seront concentrées dans la lumière capillaire. B) Une baisse du débit sanguin rénal sera accompagnée d'une augmentation plus précoce de π_{Glom} dans le capillaire glomérulaire en raison d'une augmentation de la fraction filtrée. Des mécanismes compensatoires peuvent maintenir la filtration glomérulaire en entraînant l'augmentation de la P_{Glom} . Ces mécanismes impliquent une vasoconstriction de l'artériole efférente médiée par l'angiotensine II et une vasodilatation de l'artériole afférente médiée par plusieurs mécanismes incluant le système nerveux sympathique, le réflexe myogénique, la rétroaction tubulo-glomérulaire ainsi que les prostaglandines (116).

Tableau 5. Mécanismes de préservation de la filtration glomérulaire

Mécanismes d'adaptation	Systèmes impliqués
Vasoconstriction périphérique	<ul style="list-style-type: none"> - Angiotensine II - Vasopressine - Catécholamines - Système nerveux sympathique - Endothéline-1
Dilatation de l'artériole afférente	<ul style="list-style-type: none"> - Réflexe myogénique - Rétroaction tubulo-glomérulaire - Oxyde nitrique - Prostaglandines
Vasoconstriction de l'artériole efférente	<ul style="list-style-type: none"> - Angiotensine II
Rétention hydrosodée	<ul style="list-style-type: none"> - Angiotensine II - Aldostérone - Vasopressine

En présence d'une altération hémodynamique de courte durée, la diminution du DFG n'est pas le résultat d'altérations au niveau structurel et est conséquemment complètement réversible si la cause de ces dérangements hémodynamiques est traitée de façon rapide. À titre d'exemple, des études chez l'animal suggère qu'une diminution isolée de 80 % du débit sanguin rénal durant deux heures ne s'accompagne pas de lésions histopathologiques significatives (118). Bien entendu, cette tolérance à l'hypoperfusion peut être réduite en réponse à d'autres mécanismes physiopathologiques tel le mécanisme ischémie-reperfusion abordé plus loin.

De façon similaire, une obstruction urinaire entraîne une augmentation de la pression dans l'arbre urinaire qui est transmise de façon rétrograde jusqu'à l'espace urinaire glomérulaire et qui résulte en l'abolition du gradient de pression hydrostatique permettant la filtration glomérulaire. De manière analogue, cette altération peut aussi être qualifiée de fonctionnelle car la levée rapide de l'obstruction permet de rétablir instantanément la filtration glomérulaire normale dans la mesure où la durée de l'obstruction n'a pas été suffisamment longue pour induire des lésions structurelles.

À l'inverse, des anomalies structurelles dans les éléments du néphron, tel qu'illustré à la [figure 2](#) de la page 42, peuvent abolir la filtration glomérulaire et rendre le néphron non fonctionnel. Ainsi, une destruction du capillaire glomérulaire ou de l'espace urinaire du glomérule par un processus de glomérulonéphrite aiguë ou de microangiopathie thrombotique entraîne une IRA rapide et persistante. L'obstruction complète de la lumière tubulaire par des débris cellulaires ou d'autres composés, tels que des cristaux, des amas d'immunoglobulines, ou la précipitation de composés, telle la myoglobine, entraîne l'abolition de la filtration glomérulaire. Finalement, une atteinte de l'interstice par l'infiltration de cellules inflammatoires peut engendrer l'IRA par plusieurs mécanismes. La libération de substances par les leucocytes provoque un dommage oxydatif local. De plus, cette infiltration peut entraîner une compression de la microcirculation et des tubules contribuant à l'insulte.

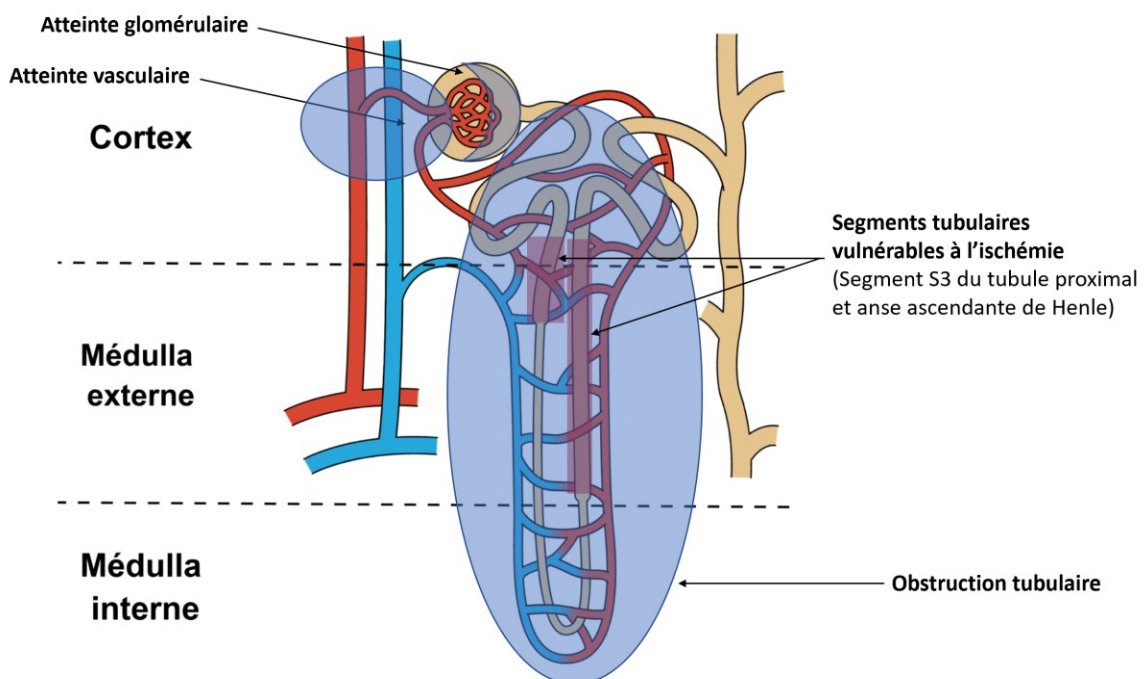


Figure 2. – Altérations structurelles menant à une insuffisance rénale aiguë

Légende : Une oblitération vasculaire, un atteinte glomérulaire proliférative ou une obstruction tubulaire complète mènent à une cessation complète de la filtration glomérulaire au sein du néphron atteint. Un des mécanismes menant à l'obstruction tubulaire implique un dommage ischémique aux segments tubulaires vulnérables.

L'obstruction de la lumière tubulaire par le détachement des cellules tubulaires de la membrane basale est le mécanisme principal associé à l'entité clinique communément appelée nécrose tubulaire aiguë (119). Ce mécanisme implique une atteinte directe des cellules tubulaires par un mécanisme d'ischémie-reperfusion ou par une toxicité directe causée par des substances synthétiques ou biologiques, telles que les endotoxines bactériennes en contexte de sepsis, la myoglobine en contexte de rhabdomyolyse, le produit de contraste ou les aminoglycosides. Le segment S3 du tubule proximal ainsi que la portion large de l'anse ascendante de Henle sont particulièrement vulnérables à l'ischémie en raison de leur position dans la région externe de la médulla. Cette région est relativement hypoxique et ces segments sont caractérisés par leurs besoins métaboliques élevés nécessaires afin d'assurer les processus de réabsorption tubulaire actifs (120-122). Au-delà d'une période d'hypoperfusion, la période de reperfusion subséquente est susceptible d'exacerber l'insulte tissulaire via la production d'espèces oxygénées réactives et l'activation de la réponse inflammatoire locale (123). Les dommages des cellules tubulaires activent plusieurs voies qui culminent dans l'ouverture des pores de transition des mitochondries entraînant d'une augmentation de la concentration de calcium intracellulaire déclenchant l'apoptose (124). Cette cascade mène au détachement de cellules épithéliales de la membrane basale et à leur accumulation au sein de la lumière tubulaire qui peut mener à l'obstruction complète (125). À ceci s'ajoute le dommage ischémique au niveau de l'endothélium vasculaire qui contribue à l'atteinte inflammatoire interstitielle en favorisant la transmigration des leucocytes au sein du parenchyme rénal (126). Durant la phase tardive de l'insulte rénale en IRA, le passage d'une phase inflammatoire vers une phase de réparation et de suppression de l'inflammation sera orchestré par les macrophages locaux (127). Des détails supplémentaires en lien avec la chirurgie cardiaque seront abordés à la [section 2.2](#) ci-bas.

À la suite de ce genre d'atteinte, une proportion des néphrons pourra retrouver leur fonction après un processus de réépithélialisation et de recanalisation de la lumière tubulaire, et la résolution de l'infiltrat inflammatoire, qui peut prendre plusieurs semaines (128). Durant cette période de récupération, le risque d'IRA récurrente est élevé, et ce, particulièrement chez les patients qui présentent des facteurs de risque tels que l'insuffisance cardiaque (106). Au niveau

histopathologique, on observe qu'alors que certains néphrons vont récupérer complètement leur fonction, d'autres demeureront dysfonctionnels et progresseront vers l'atrophie (128). De plus, des processus profibrotiques peuvent également contribuer aux dommages persistants résultant de l'IRA et expliquant le risque augmenté d'insuffisance rénale chronique subséquente (129, 130). Malheureusement, peu de données sont disponibles sur les stratégies efficaces afin de promouvoir la récupération rénale (131).

2.2 Mécanismes d'IRA en contexte de chirurgie cardiaque et stratégies de prévention

Le contexte de la chirurgie cardiaque implique certaines particularités qui contribuent à la pathogénèse de l'IRA. Ces dernières sont principalement reliées à l'utilisation de circulation extracorporelle, aux fluctuations hémodynamiques qui peuvent survenir dans la période peropératoire ainsi qu'à d'autres événements fréquents durant cette période. Dans la pratique clinique, l'étiologie de l'IRA demeure généralement présumée car les critères diagnostiques ne sont pas spécifiques à l'étiologie et on ne procède que rarement à la biopsie rénale afin de déterminer les caractéristiques histologiques. Il est généralement considéré que plusieurs facteurs peuvent agir en synergie pour engendrer l'atteinte rénale.

L'utilisation de la circulation extracorporelle est un élément primordial, comme suggéré par l'association épidémiologique observée entre la durée de son utilisation et le risque d'IRA (voir [section 1.3](#)). L'initiation de la circulation extracorporelle entraîne une redistribution du volume sanguin (132) ainsi qu'une hémodilution (133) qui engendrent une diminution de la livraison d'oxygène au rein d'environ 20 % en plus d'une augmentation de l'extraction rénale d'O₂ témoignant d'une disparité entre l'apport et la demande du parenchyme rénal (134, 135). Une vasoconstriction de l'artériole afférente médiée par le réflexe myogénique en raison de la

circulation non pulsatile utilisée par la plupart des appareils de circulation extracorporelle pourrait en partie expliquer ce phénomène (136). Cependant, l'avantage d'utiliser une circulation pulsatile pour la prévention de l'IRA reste à établir (137, 138). Lors de la circulation extracorporelle, des cibles de pressions artérielles moyennes et de débit sanguin sont utilisées. Cependant, ces paramètres ne sont pas nécessairement représentatifs de la perfusion rénale et l'hypoxie rénale est démontrée chez l'animal même lorsque des paramètres recommandés considérés optimaux sont utilisés (139).

Outre les perturbations hémodynamiques, le contact du sang avec de la circulation extracorporelle induit une réponse inflammatoire systémique produite par l'activation du système du complément (140), par l'activation des voies de coagulation et par la relâche des cytokines inflammatoires par les leucocytes (141-143). L'intensité de la réponse inflammatoire généralisée est corrélée avec le risque d'IRA (142). Une atteinte inflammatoire directe pourrait être médiée par plusieurs mécanismes, incluant l'activation des récepteurs *Toll-like 4* et les effets des éléments des compléments C3a et C5a (144-146). Ces voies culminent dans l'infiltration du parenchyme rénal par les leucocytes tel que rapporté dans les études d'histologie rénale (126). Ces phénomènes pourraient agir dans l'amplification des dommages à la suite de l'insulte ischémie-reperfusion initiale (126). De façon similaire, l'atteinte ischémique de l'endothélium vasculaire contribue à ce processus d'extension de l'atteinte rénale en favorisant la migration des cellules inflammatoires, mais aussi en affectant la perméabilité vasculaire menant à l'œdème rénal (147). L'augmentation résultante des pressions intracapsulaires couplée à un phénomène de vasoconstriction inapproprié suivant l'insulte initiale est responsable d'une hausse des résistances vasculaires entraînant une diminution du débit sanguin rénal, même en présence d'un débit cardiaque et d'une pression artérielle adéquats (148).

À la suite de la période de circulation extracorporelle, à la fois le sevrage de celle-ci en salle d'opération et la période postopératoire immédiate à l'arrivée aux soins intensifs peuvent être associées à des perturbations hémodynamiques importantes. En absence de complications mécaniques, telles que la tamponnade cardiaque et l'hémorragie significative, l'instabilité hémodynamique est généralement causée par une combinaison variable de vasoplégie postopératoire et de dysfonction cardiaque transitoire. Cet aspect sera exploré en détail dans la

[section 2.3](#). Si prolongés et/ou sévères, ces processus peuvent mener à un phénomène d'ischémie-reperfusion comme décrit précédemment.

Outre les effets en lien avec l'hypoperfusion rénale et la circulation extracorporelle, des molécules peuvent avoir un effet toxique direct ou indirect sur le rein en contexte de chirurgie cardiaque. Comme mentionné plus haut, l'utilisation de produit de contraste, généralement dans le contexte d'une coronarographie effectuée moins de 24 heures avant la chirurgie cardiaque, peut être associée à un risque augmenté d'IRA, présumément en raison de l'effet néphrotoxique de ces substances (78, 149). L'hémolyse pouvant survenir en lien avec la circulation extracorporelle peut engendrer la relâche d'hémoglobine libre en circulation, ce qui induit la production de radicaux libres impliqués dans l'IRA (74, 150). Certains médicaments peuvent également augmenter le risque d'IRA en affectant les mécanismes de compensation physiologiques (bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou en présentant une toxicité directe au niveau tubulaire (aminoglycosides, glycopeptides). Les transfusions sanguines, surtout lorsque des culots globulaires entreposés longtemps sont utilisés, pourraient favoriser le développement de l'IRA par l'exacerbation de la réponse inflammatoire (60). Cependant, lorsque des stratégies transfusionnelle restrictive et libérale ont été comparée dans un récent essai clinique randomisé, l'incidence d'IRA était semblable (151, 152).

Finalement, les interventions chirurgicales cardiaques et celles sur l'aorte thoracique impliquent des risques d'embolisation périphérique, qui comprennent les embolies de cholestérol (153), les macroembolies thrombotiques et septiques, ainsi que les embolies gazeuses transitoires durant la chirurgie (73). En addition de l'ischémie du lit microvasculaire en aval de l'obstruction, les microembolies de cholestérol peuvent entraîner une réaction inflammatoire locale avec activation du complément (153). Ce phénomène peut se traduire par une IRA qui s'aggrave progressivement, parfois à distance de l'insulte initiale.

Plusieurs approches ont été proposées pour réduire l'incidence d'IRA après la chirurgie cardiaque, comme présenté au [tableau 6](#) de la page 48. Ces interventions ciblent les mécanismes ci-haut mentionnés et comprennent des agents pharmacologiques, des innovations

technologiques au niveau de la technique chirurgicale ou de la circulation extracorporelle, ainsi que des mesures organisationnelles qui incluent la gestion des médicaments durant la période peropératoire et la stratification du risque d'IRA afin de cibler le monitoring clinique chez les patients les plus susceptibles. Pour l'instant, bien que certaines stratégies se soient révélées prometteuses, aucune mesure spécifique n'a démontré une réduction consistante et substantielle du risque d'IRA et de ses conséquences à moyen terme à travers plusieurs études à large échelle.

Parmi les facteurs potentiellement modifiables, l'optimisation de la perfusion rénale durant la période postopératoire précoce suivant le sevrage de la circulation extracorporelle pourrait représenter une opportunité de limiter l'insulte ischémie-reperfusion (154). Durant cette période critique englobant la fin de l'opération ainsi que les premiers jours aux soins intensifs, plusieurs mécanismes peuvent nuire à la perfusion rénale incluant la dysfonction cardiaque et la vasoplégie postchirurgicale. Alors que ces phénomènes peuvent être évidents lorsqu'accompagnés d'instabilité hémodynamique, ils peuvent également se présenter de façon indolente. La fonction rénale étant très sensible aux variations hémodynamiques, l'IRA peut s'avérer un signe de détérioration imminente chez un patient de chirurgie cardiaque.

Plusieurs agents pharmacologiques visant à améliorer la perfusion rénale (dopamine, fenoldopam, lévosimendan) ou à agir sur les mécanismes impliqués dans l'insulte ischémie-reperfusion (N-acétylcystéine, corticostéroïdes, statines) se sont révélés inefficaces ou ont produit des résultats contradictoires, comme présenté au [tableau 6](#) de la page 48 (155). Comme la perfusion rénale dépend de plusieurs éléments, il est possible que seule une intervention adaptée à la situation du patient puisse permettre de produire des résultats consistants. De plus, dans ce contexte, les stratégies d'optimisation hémodynamique, souvent nommées *goal-directed therapy* en anglais, ne font actuellement pas l'objet d'un consensus notamment en ce qui a trait aux outils à utiliser pour l'évaluation, aux cibles à atteindre ainsi qu'aux interventions pour y arriver. La section suivante sera consacrée à la description des interactions cardiorénales durant cette période critique.

Tableau 6. Interventions étudiées afin de prévenir l'IRA en chirurgie cardiaque

Stratégies de prévention	Niveau d'évidence*	Justification	Références
Stratégies recommandées ou prometteuses, mais nécessitant davantage de données probantes			
Contrôle glycémique modéré	B	Un seul essai clinique	(156)
Utilisation des cristalloïdes balancés pour l'expansion volémique plutôt que solutés hyperchlorémiques ou colloïdes synthétiques	B	Essais cliniques à large échelle mais non spécifiques à la chirurgie cardiaque (patients admis aux soins intensifs)	(66, 157, 158)
Application de mesures préventives et d'une surveillance accrue chez les patients identifiés à haut risque par l'utilisation de biomarqueurs	B	Deux essais cliniques, dont un en chirurgie cardiaque. L'identification des patients à haut risque dans ces études impliquait l'utilisation systématique de biomarqueurs tandis qu'une évaluation des coûts en relation au bénéfice n'a pas été effectuée.	(159, 160)
Thérapie ajustée pour atteindre des cibles hémodynamiques	B	Hétérogénéité marquée dans les essais cliniques par rapport aux cibles et aux technologies utilisées	(161-165)
Utilisation de vasopressine en contexte de vasoplégie postopératoire	B	Un seul essai clinique	(166)
Utilisation de ventilation à bas volumes	B	Un seul essai clinique	(167)
Arrêt des IECA/ARA plus de 24 heures avant la chirurgie	C	Basé sur des études observationnelles : efficacité à confirmer dans essais clinique à large échelle et avec suivi approprié	(168-171)
Utilisation de la dexmédétomidine	C	Essais cliniques à petite échelle	(172, 173)
Attendre 24-72 h après l'utilisation de produits de contraste	C	Basé sur des études observationnelles	(174, 175)
Utilisation d'agents anesthésiques volatiles plutôt que le propofol	C	Basé sur des études observationnelles et marqueurs biologiques d'IRA subcliniques	(176-178)
Utilisation d'un ballon intraaortique chez les patients à haut risque	C	Basé sur des études observationnelles	(179)
Éviter la perfusion hyperthermique durant le réchauffement	C	Basé sur des études observationnelles	(180)
Éviter l'hémodilution durant la CEC	C	Basé sur des études observationnelles	(133)
Administration d'albumine avant la chirurgie en contexte d'hypoalbuminémie	C	Basé sur un essai clinique avec issue d'importance clinique discutable (diurèse)	(181)
Utilisation de la CEC pulsatile	C	Basé sur des études observationnelles et fondamentales	(182, 183)
Stratégies non recommandées			
Ne pas choisir les procédures à cœur battant seulement pour la protection rénale	A	Une diminution de l'incidence d'IRA modérée est observée chez les patients sans IRC, mais ne se traduit pas par un bénéfice clair à moyen terme par rapport à la fonction rénale.	(184-186)
Ne pas utiliser de statine pour la protection rénale	A	Prouvé par essai clinique randomisé	(187, 188)
Ne pas utiliser des transfusions sanguines pour viser une hémoglobine à plus de 75 g/L	A	Basé sur de larges essais cliniques randomisés	(189, 190)
Ne pas utiliser de lévosimendan pour la protection rénale	A	Prouvé par essais cliniques randomisés	(191, 192)
Éviter d'utiliser du bicarbonate de sodium pour la protection rénale	A	Prouvé par essai clinique randomisé	(193, 194)
Ne pas utiliser de dopamine faible dose pour la protection rénale	A	Prouvé par essai clinique randomisé	(195, 196)
Ne pas utiliser de N-acétylcystéine pour la protection rénale	A	Prouvé par essai clinique randomisé	(197-200)
Ne pas utiliser de corticostéroïdes pour la protection rénale	A	Prouvé par essai clinique randomisé	(201)
Éviter les diurétiques de l'anse uniquement pour la protection rénale	B	Prouvé par essai clinique randomisé	(202, 203)
Ne pas utiliser de fenoldopam pour la protection rénale	B	Hétérogénéité marquée dans les essais cliniques	(204, 205)
Ne pas utiliser d'érythropoïétine pour la protection rénale	B	Hétérogénéité marquée dans les essais cliniques	(206, 207)
Ne pas utiliser de nésiritide pour la protection rénale	B	Pas d'essai clinique à large échelle	(208-214)
Ne pas utiliser le préconditionnement ischémique pour la protection rénale	B	Hétérogénéité marquée dans les essais cliniques	(215-219)

Légende : * Niveau d'évidence : A : preuves consistantes provenant d'essais cliniques randomisés; B : évidence provenant d'essais cliniques randomisés, mais qui comprend d'importantes limitations; C : évidence provenant d'études observationnelles ou de science fondamentale. Abréviations : ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II; CEC : circulation extracorporelle; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; IRA : insuffisance rénale aiguë.

2.3 Le syndrome cardiorénal postopératoire

Parmi les mécanismes engendrant l'IRA, la dysfonction cardiaque est primordiale à considérer. Le syndrome cardiorénal est défini comme la présence concomitante d'une dysfonction cardiaque et rénale. Les syndromes cardiorénaux de types 1 et 2 sont caractérisés par la présence d'une défaillance cardiaque aiguë (type 1) ou chronique (type 2) entraînant une atteinte de la fonction rénale (220). Dans le contexte d'une insuffisance cardiaque aiguë ou chronique, trois mécanismes hémodynamiques affectent la fonction rénale : la baisse du débit cardiaque, l'augmentation des pressions veineuses et l'activation compensatrice des systèmes neuro-humoraux.

La réponse rénale à la baisse du débit cardiaque est similaire aux autres causes correspondant à une baisse du volume circulant efficace. Elle implique l'activation de plusieurs systèmes présentés à la [section 2.1](#) afin de maintenir la filtration glomérulaire par une vasoconstriction périphérique, permettant de redistribuer le débit cardiaque vers les organes vitaux, puis par une augmentation de la fraction de filtration glomérulaire malgré la diminution du débit sanguin rénal (221). Cette réponse semble efficace jusqu'à ce que l'index cardiaque chute à moins de 1,5 L/min/m²(117). Ces mécanismes d'adaptation peuvent expliquer l'absence d'association épidémiologique observée entre la mesure de l'index cardiaque et la détérioration de la fonction rénale chez les patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque décompensée sans choc cardiogénique (222-224).

En contraste, ces mécanismes n'offrent cependant pas de protection contre l'impact de l'augmentation des pressions veineuses systémiques. Au contraire, plusieurs de ces mécanismes sont responsables de la rétention hydrosodée menant à une aggravation de l'augmentation des pressions veineuses. À l'inverse de la mesure de débit cardiaque, l'augmentation de la pression veineuse centrale (PVC) est associée à l'IRA de manière cohérente dans plusieurs études (223, 225, 226). Les peptides natriurétiques sécrétés en réponse à la distension myocardique viennent s'opposer aux systèmes préalablement mentionnés en provoquant une excrétion rénale de sodium visant à contrecarrer la rétention hydrosodée. Cependant, l'efficacité de ces substances endogènes est diminuée de façon marquée lorsque le débit sanguin rénal est compromis, entraînant une résistance rénale aux actions des peptides natriurétiques (227).

Durant la période suivant l'arrêt de la circulation extracorporelle – qui comprend la fin de la chirurgie ainsi que le séjour aux soins intensifs –, une dysfonction cardiaque aiguë, qui vient parfois s'ajouter à une dysfonction préexistante, survient chez une proportion des patients subissant une chirurgie cardiaque. Couramment appelé « syndrome de bas débit cardiaque », cette entité est généralement invoquée lorsqu'un index cardiaque inférieur à 2,0 L/min/m² est associé à des signes d'hypoperfusion et survient chez environ 5-15 % des patients (228, 229). Les facteurs de risque connus incluent un âge avancé (>65 ans), une dysfonction ventriculaire gauche préexistante, le diabète, une dénutrition, une durée de circulation extracorporelle prolongée, une chirurgie faite dans un contexte d'urgence et une revascularisation coronarienne incomplète (228-230).

Il faut noter que la présence d'un débit cardiaque abaissé n'est pas suffisante pour conclure à la présence d'une dysfonction cardiaque aiguë. Cette observation pourrait être secondaire à une diminution du retour veineux par phénomène obstructif (tamponnade cardiaque), distributif (sepsis, vasoplégie postopératoire) ou hypovolémique (choc hémorragique). Une identification de l'altération de la fonction cardiaque par échocardiographie est nécessaire afin de confirmer la dysfonction cardiaque. Une altération de la fonction systolique du ventricule gauche peut affecter environ 30 % des patients durant la période postopératoire (231-233). Au niveau du ventricule droit, une dysfonction systolique aiguë est observée chez 10-

30 % des patients lorsque certains facteurs de risque, tels la présence d'hypertension artérielle pulmonaire, sont présents (234, 235).

L'évaluation échographique se limite souvent à identifier une dysfonction systolique alors qu'une dysfonction diastolique peut aussi être présente et avoir une grande importance clinique. Dans une étude de cohorte rétrospective à l'Institut de cardiologie de Montréal, nous avons observé qu'une dysfonction diastolique sévère restrictive du ventricule gauche était présente chez 15 % des patients en salle d'opération et était associée à une augmentation de la mortalité (236). Cependant, l'évaluation de la fonction diastolique par échocardiographie, telle qu'elle sera présentée à la [section 3.3.3](#), nécessite une expertise avancée, des fenêtres optimales ou le recours à l'échographie transœsophagienne, ainsi que du temps afin d'effectuer l'examen (237).

De plus, il est à noter que les définitions utilisées du syndrome de bas débit ou de dysfonction cardiaque aiguë postopératoire ne contiennent pas d'information sur la contribution de l'augmentation des veineuses pressions systémiques dans l'altération de la perfusion des organes. Cette omission pourrait s'avérer importante considérant les informations présentées précédemment chez les patients non chirurgicaux qui indiquent que ce phénomène pourrait être d'une importance primordiale pour la fonction rénale, comme cela sera présenté dans la section suivante.

2.4 L'impact de congestion veineuse sur les reins et les autres organes

Le terme « congestion veineuse » n'a pas de définition consensuelle à l'heure actuelle. Néanmoins, la congestion veineuse, dans le cadre de cette thèse, pourrait être définie comme l'ensemble des phénomènes physiopathologiques accompagnant l'augmentation de la pression veineuse systémique et pouvant engendrer des conséquences cliniques néfastes.

Le réseau veineux systémique en condition physiologique est caractérisé par une circulation à basse pression et à haute compliance. En l'absence de phénomène obstructif, qui

engendrerait une résistance non physiologique dans le réseau veineux, le retour veineux est proportionnel au gradient de pression entre la pression moyenne de remplissage systémique et la pression dans l'oreillette droite. La pression moyenne de remplissage systémique est un concept théorique qui représente la pression à la fin du réseau capillaire (238). Conséquemment, pour qu'un débit cardiaque soit généré, la pression de remplissage moyenne systémique sera toujours plus élevée que la pression dans l'oreillette droite afin qu'un gradient permettant de générer le retour veineux soit présent (239). Selon le concept du retour veineux développé à la suite des travaux d'Arthur Guyton, celui-ci sera toujours proportionnel au débit cardiaque en condition d'équilibre, tel que représenté graphiquement à la [figure 3](#) de la page 53 en combinant la fonction du retour veineux à celle du débit cardiaque (240, 241).

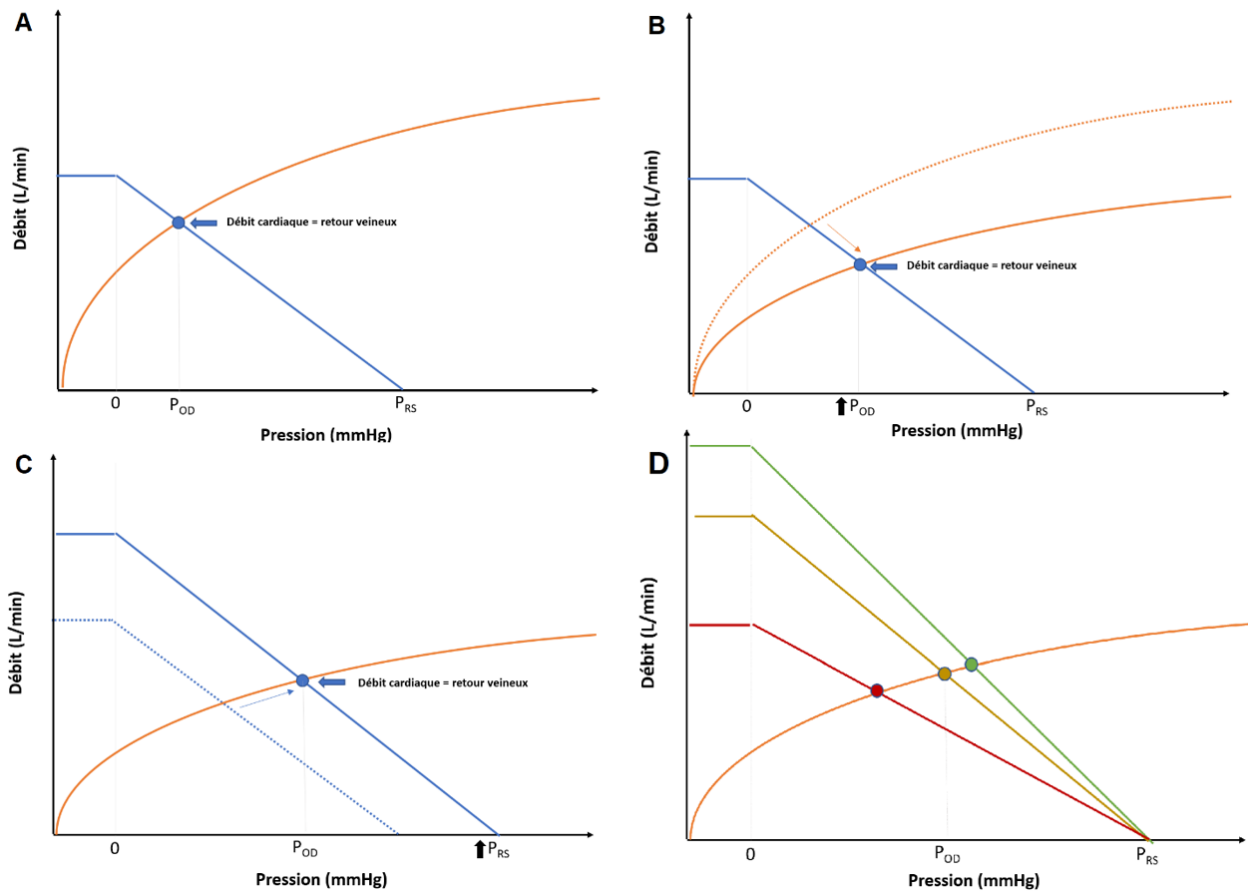


Figure 3. – Débit cardiaque et retour veineux

Légende : A) Situation d'homéostasie où le débit cardiaque (Courbe de Frank-Starling en orange) est proportionnel au retour veineux (Courbe bleue) à une pression dans l'oreillette droite donnée (P_{OD}) et une pression de remplissage systémique moyenne donnée (P_{RS}). B) Une détérioration de la contractilité cardiaque entraîne une diminution du débit cardiaque et du retour veineux ainsi qu'une augmentation de la P_{OD} . C) Des mécanismes physiologiques ou des interventions thérapeutiques peuvent entraîner une augmentation de la P_{RS} qui entrainera un nouvel état d'équilibre avec une amélioration du débit cardiaque, mais au prix d'une augmentation de la P_{OD} . L'augmentation de la P_{RS} peut également être conceptualisée selon le développement d'un excès veineux (242). D) Effet de la modification de la résistance au retour veineux qui modifie la relation entre P_{RS} et P_{OD} . Une augmentation de la résistance (courbe rouge) résulte en la diminution du débit cardiaque tandis qu'une diminution (courbe verte) augmente le débit cardiaque pour une même P_{RS} .

Cependant, la pression de remplissage ventriculaire nécessaire pour générer un débit cardiaque adéquat est susceptible d'être plus élevée chez les individus présentant une dysfonction cardiaque, et donc résulte en une PVC augmentée. De plus, la diminution du débit cardiaque entrainera des mécanismes physiologiques, et possiblement des interventions, menant à l'augmentation de la pression de remplissage systémique moyenne, comme illustré à la [figure 3](#) de la page 53. Cela peut aussi être conceptualisé par le développement d'un excès veineux défini par le résultat de la différence temporaire qui se crée entre le retour veineux et le débit cardiaque jusqu'à ce qu'un nouvel état d'équilibre soit atteint, c'est-à-dire le moment où le retour veineux est de nouveau proportionnel au débit cardiaque (242).

Plusieurs mécanismes physiologiques sont impliqués dans cette réponse, incluant la rétention hydrosodée ou l'administration de liquide, ainsi que la veinoconstriction par l'effet du système nerveux sympathique ou encore en réponse à un support pharmacologique adrénergique. La veinoconstriction a comme effet de diminuer la capacitance du système veineux et de convertir un volume sanguin veineux inefficace (*unstressed blood volume*) en volume sanguin efficace (*stressed blood volume*). La mobilisation du compartiment splanchnique est particulièrement importante pour ce phénomène (243). La stimulation du système nerveux sympathique peut mener à la mobilisation rapide de l'équivalent de 500 mL de sang en provenance du système portal (244). Ces redistributions de volumes pourraient être impliquées dans la décompensation de certains patients insuffisants cardiaques pour lesquels l'hospitalisation n'est pas précédée par une prise de poids importante (243).

En plus des mécanismes physiologiques, les interventions produiront des effets similaires. Ainsi, l'utilisation de vasopresseurs, indépendamment de ses effets artériels, résultera en la mobilisation d'une portion du réservoir veineux. L'administration de fluides afin d'augmenter le débit cardiaque contribuera également au développement de l'excès veineux en augmentant le volume sanguin total, bien que cet effet se révèle souvent transitoire (245). En situation physiologique, une expansion volémique s'accompagnera d'une diurèse appropriée pour assurer l'homéostasie. Comme mentionné plus haut, la présence de facteurs qui stimulent l'activation

neurohumorale, tels que l'insuffisance cardiaque chronique/aiguë ou le stress chirurgical, peut engendrer une rétention hydrosodée qui contribuera à entretenir ce phénomène. L'anesthésie générale peut inhiber la réponse rénale à l'expansion volémique. En effet, le volume supplémentaire administré aura tendance à expandre le volume sanguin inefficace en raison de l'altération du tonus sympathique (246).

Outre l'effet hémodynamique, il est important de considérer l'impact du développement de l'excès veineux sur les organes périphériques, par exemple les reins. Des expériences effectuées sur des reins de mammifères (la première ayant été publiée en 1918) ont démontrées que l'augmentation de la pression dans les veines rénales entraîne de façon immédiate une diminution du DFG et de la diurèse ainsi qu'une hypoxie du cortex rénal (247-253). Ces effets semblent survenir lorsque la pression veineuse est supérieure à 15-20 mmHg en contexte expérimental. Cependant, ces expériences ne correspondent pas à la physiologie du patient aux soins intensifs. Comme la perfusion dépend du gradient de pression artérioveineux (254, 255), l'augmentation de la pression veineuse aura un effet qui dépendra également du débit sanguin rénal, qui est lui-même fonction de la pression artérielle, du débit cardiaque et de la distribution de celui-ci. Or, les patients critiquement malades présentent fréquemment un degré variable de dysfonction cardiaque ou une redistribution pathologique du débit cardiaque et des anomalies microcirculatoires en raison d'un phénomène distributif (256). Ces contextes compromettent le débit sanguin rénal qui peut agir en synergie avec l'hypertension veineuse. Conséquemment, l'insuffisance rénale congestive est susceptible de survenir à des PVC moindres (254, 255, 257). Contrairement aux modèles expérimentaux, l'association entre la PVC et la diminution de la fonction rénale est observée au-delà d'une PVC de 6-8 mmHg chez l'insuffisant cardiaque (223, 225) et au-delà d'une PVC de 9-10 mmHg chez le patient aux soins intensifs (226, 258). De plus, une diminution de la pression de perfusion définie par la différence entre la pression artérielle systémique et la PVC est un indice hémodynamique associé avec l'IRA en contexte de chirurgie cardiaque et de sepsis (259, 260).

Lorsque l'hypertension veineuse est prolongée, l'œdème interstitiel peut se développer. Selon le modèle de l'équilibre de Starling modifié, les principaux facteurs qui régulent les transferts de liquide à travers l'endothélium vasculaire sont la pression hydrostatique et

l'intégrité du glycocalyx endothélial (261, 262). Ce principe est illustré à la [figure 4](#) de la page 57. Le glycocalyx endothélial est une couche composée de protéines glycosylées et de glycolipides à la surface de l'endothélium vasculaire qui crée un gradient oncotique local régulant le transfert de liquide à travers l'endothélium vasculaire vers l'espace interstitiel. Le glycocalyx endothélial est endommagé dans plusieurs situations cliniques, dont l'insulte ischémie-reperfusion (263), la chirurgie cardiaque (264, 265) et le sepsis (266). Certaines données suggèrent que l'augmentation des taux de peptides natriurétiques circulants pourrait également contribuer directement à la dégradation du glycocalyx (267-270). L'hypertension veineuse entraîne une augmentation de la pression hydrostatique sur l'endothélium déficient en glycocalyx, favorisant la formation de l'œdème interstitiel.

Ce phénomène s'entretient en lui-même en raison des modifications au niveau du compartiment interstitiel. L'augmentation du volume et de la pression du compartiment interstitiel s'accompagne paradoxalement d'une hausse de sa compliance en raison de l'altération de sa structure (271-273). De plus, la fonction du réseau lymphatique s'avère probablement importante dans la résolution de l'œdème interstitiel (274, 275). La compression extrinsèque des canaux lymphatiques au sein du compartiment interstitiel pourrait mener à une augmentation de la résistance au retour lymphatique, contribuant ainsi à entretenir l'œdème interstitiel (273).

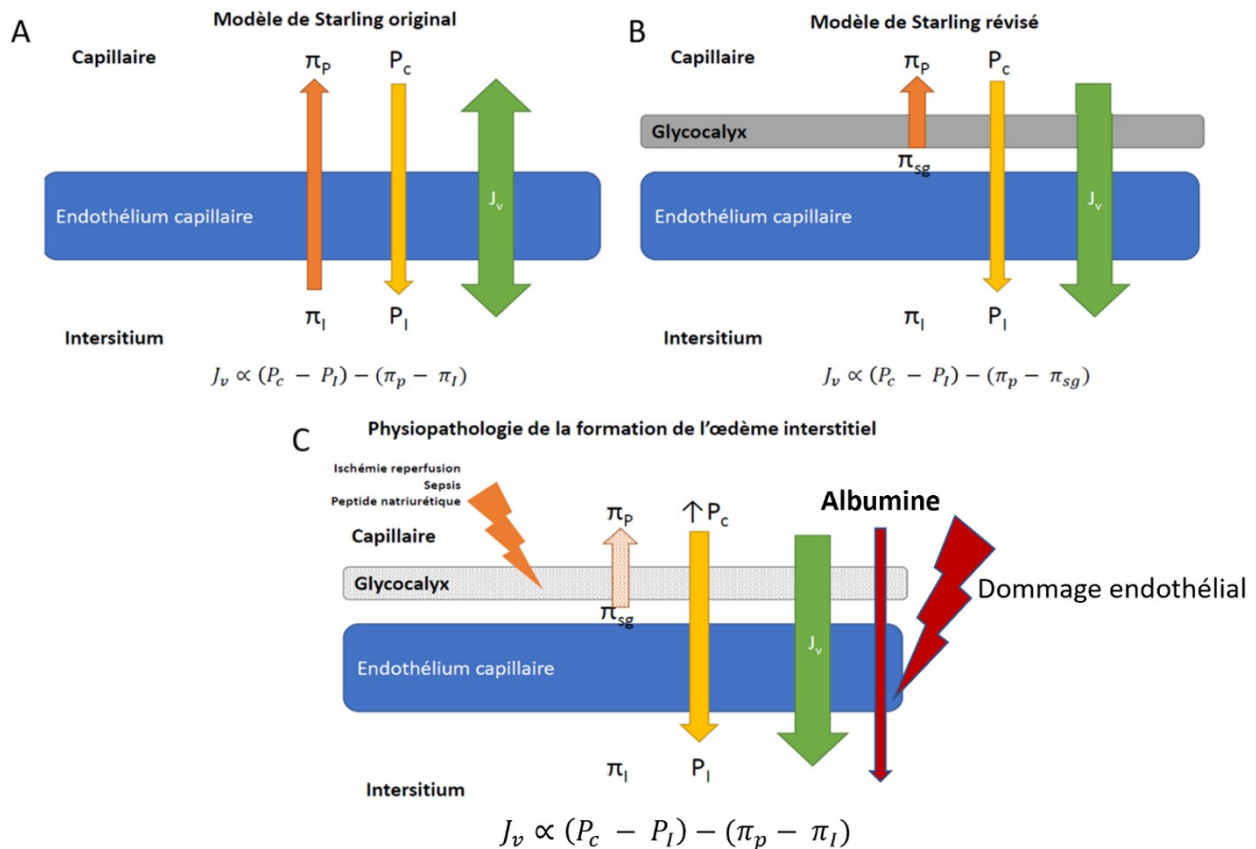


Figure 4. – Physiopathologie de la formation de l'œdème interstitiel

Légende : A) Modèle classique de Starling dans lequel le taux de filtration transendothélial (J_v) est déterminé par la différence entre le gradient de pression oncotique (pression oncotique plasmatique (π_p) - pression oncotique interstitielle (π_i)) et le gradient de pression hydrostatique (pression hydrostatique dans le capillaire (P_c) - pression hydrostatique dans l'interstitium (P_i)). B) Modèle de Starling modifié qui inclut l'influence de l'effet du glycocalyx, une couche de glycosaminoglycanes, qui forme un espace à la surface de l'endothélium non occupé par les protéines plasmatiques telles que l'albumine. La pression oncotique dans cet espace sub-glycocalyx (π_{sg}), habituellement équivalente à près de 0, remplace π_i dans l'équation originale et fait en sorte que le gradient oncotique s'opposant au gradient hydrostatique est plus important que prévu par le modèle original. C) La formation de l'œdème interstitiel est favorisée par la dégradation du glycocalyx endothélial, qui entraîne la réduction du gradient oncotique, ainsi que par l'augmentation de la P_c (261). Lorsqu'un dommage endothélial est présent, celui-ci favorise

également l'extravasation d'albumine dans le compartiment interstitiel qui contribue à réduire d'avantage le gradient oncotique qui s'oppose à la formation de l'œdème interstitiel.

Au niveau du rein, un organe encapsulé, le développement d'œdème interstitiel aigu peut mener à un syndrome du compartiment rénal (276, 277). L'augmentation de la pression interstitielle rénale diminue le gradient de filtration, c'est-à-dire la différence de pression entre l'espace vasculaire et l'espace urinaire au sein du glomérule (278). Ce phénomène est bien connu en contexte d'hypertension intra-abdominale, une complication découlant fréquemment de la surcharge volémique (279). Une augmentation de la pression abdominale à plus de 12 mmHg chez le patient en soins critiques (280) et à plus de 8 mmHg en insuffisance cardiaque (281, 282) est associée à une altération de la fonction rénale et à une diminution de la réponse aux diurétiques (283).

Outre l'augmentation de la pression interstitielle, l'œdème interstitiel aura également comme conséquence d'augmenter les distances de diffusion des gaz au sein de l'interstice (284). Ce phénomène est évident dans le cas de l'œdème pulmonaire, où les échanges gazeux sont grandement compromis. Ces phénomènes sont illustrés à la [figure 5](#) de la page 58.

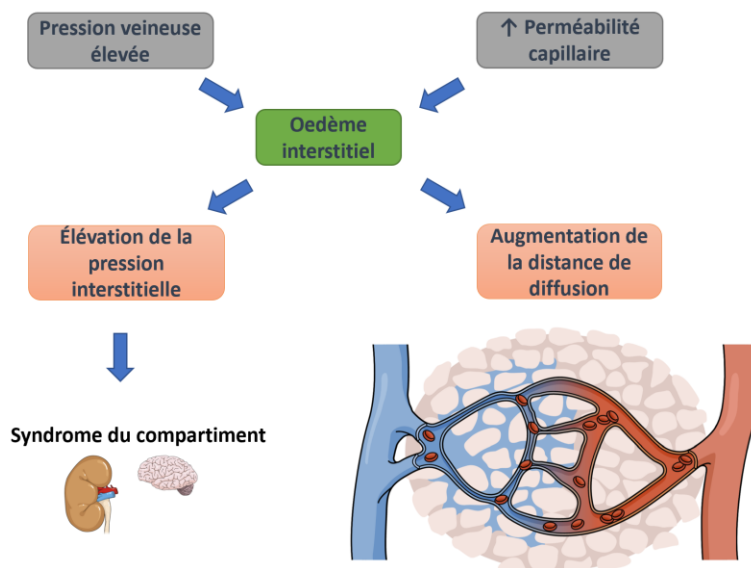


Figure 5. – Mécanismes impliqués dans l'atteinte congestive des organes

Au-delà de son effet sur la fonction rénale, la congestion veineuse est un mécanisme pouvant engendrer une atteinte des autres organes. Les conséquences multisystémiques pourraient être des facteurs importants menant à des complications en chirurgie cardiaque. Une association consistante est rapportée entre la mortalité en chirurgie cardiaque et les facteurs responsables de la congestion veineuse incluant la survenue de dysfonction ventriculaire droite (285) ainsi que la présence d'une balance liquidienne positive (286-289). Cependant, il n'est pas possible de déterminer si ces observations sont de nature causale ou permettent simplement d'identifier des patients à haut risque. Parallèlement, des observations similaires sont notées dans plusieurs contextes cliniques où la gestion de la balance liquidienne est un enjeu primordial, par exemple dans le cas de l'insuffisance cardiaque chronique (225), de l'insuffisance rénale terminale (290, 291) et lorsque le patient admis aux soins intensifs en général(292).

Un résumé des impacts connus et suspectés de la congestion veineuse des organes est présenté au [tableau 7](#) de la page 61. Ce mécanisme physiopathologique est susceptible d'affecter tous les tissus, mais pourrait être particulièrement néfaste envers les organes intra-abdominaux en raison de l'augmentation des pression intra-abdominales, un phénomène qui accompagne la surcharge volémique et l'insuffisance cardiaque (281, 293, 294). Au-delà de la fonction rénale, la fonction du tractus digestif est primordiale à considérer. L'œdème de la paroi intestinale pourrait altérer la fonction barrière de cet organe, modifiant ainsi les conséquences de l'exposition au microbiote intestinal. Chez les patients insuffisants cardiaques, l'œdème intestinal est associé à une détérioration des paramètres nutritionnels et à un état inflammatoire (295, 296). De plus, il a été démontré que l'endotoxémie associée à une décompensation de l'insuffisance cardiaque, qui est suggestive d'une translocation bactérienne intestinale (297-299), est normalisée suivant un traitement décongestif avec des diurétiques (300). Ces données suggèrent que ce phénomène de syndrome cardio-intestinal est un mécanisme entraînant une détérioration de l'état clinique chez l'insuffisant cardiaque (301).

À l'instar, ces phénomènes pourraient s'avérer des mécanismes menant à une détérioration de l'état clinique durant la période postchirurgicale sous la forme d'un syndrome

cardio-intestinal aigu. Chez les patients en choc cardiogénique, la réponse inflammatoire tardive est intimement associée au développement de défaillance multiorganes (302, 303). L'endotoxémie systémique secondaire à une altération de la barrière intestinale pourrait aggraver ce phénomène, en plus d'engendrer des dommages directs aux organes incluant le rein (304).

Afin d'étudier l'impact de la congestion veineuse sur les organes et de développer des stratégies de prévention et de traitement, il est important de disposer de modalités d'évaluation en mesure de quantifier le phénomène. La section suivante se penchera sur les modalités d'évaluation de la congestion veineuse pouvant être appliquées chez le patient de chirurgie cardiaque.

Tableau 7. Résumé des effets adverse démontrés ou présumés de la congestion

Système	Conséquences cliniques	Évidences
Gastro-intestinal	<ul style="list-style-type: none"> - Iléus prolongé - Translocation d'endotoxines bactériennes - Altération de la fonction hépatique - Altération de la biodisponibilité des médicaments PO - Dénutrition (long terme) 	<ul style="list-style-type: none"> - Une stratégie restrictive est associée à une diminution de la durée de séjour après une chirurgie intestinale (305). - La mesure des endotoxines est plus élevée en insuffisance cardiaque décompensée (300). - Profil cholestatique et hyperbilirubinémie chez l'insuffisant cardiaque (306) - Résistance aux diurétiques (307) - Détérioration des paramètres nutritionnels (295)
Urinaire	<ul style="list-style-type: none"> - IRA de nature congestive - Altérations des mécanismes de récupération à la suite d'un épisode d'IRA 	<ul style="list-style-type: none"> - Un bilan liquidien cumulatif positif est un facteur de risque d'IRA chez les patients aux soins intensifs (62, 63). - L'élévation de la pression veineuse centrale est associée à la survenue d'IRA en insuffisance cardiaque décompensée (223) ainsi qu'en chirurgie cardiaque (260). - Une surcharge liquidienne est associée à une réduction de la récupération rénale chez le patient en IRA sévère aux soins intensifs (308, 309).
Respiratoire	<ul style="list-style-type: none"> - Œdème pulmonaire clinique et subclinique - Diminution de la compliance pulmonaire - Augmentation du travail respiratoire 	<ul style="list-style-type: none"> - Une stratégie restrictive au niveau de la balance liquidienne mène à une réduction du nombre de jours de ventilation mécanique chez les patients en ARDS (310). - La mesure de l'eau pulmonaire extravasculaire est corrélée au risque de dysfonction d'organe et avec le risqué de réintubation et de défaillance respiratoire (311).
Nerveux central	<ul style="list-style-type: none"> - Altération des fonctions cognitives et risque augmenté de délirium 	<ul style="list-style-type: none"> - Les patients avec surcharge liquidienne sont à risque augmenté de délirium (312, 313). - La présence d'insuffisance cardiaque congestive est un facteur de risque pour le développement du délirium (314). - L'augmentation de la pression veineuse centrale pourrait être associée à une augmentation de la pression intracrânienne (315, 316), à une diminution de la saturation cérébrale (317) et à la relâche de marqueurs de la barrière hémato-encéphalique (318).
Cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> - Anomalies de conduction électrique - Ischémie sous-endocardique - Dysfonction diastolique par l'effet de l'œdème myocardique 	<ul style="list-style-type: none"> - L'insuffisance cardiaque induit d'œdème myocardique (319). - L'œdème myocardique pourrait contribuer au risque de fibrillation auriculaire et de bloc de branche (320) ainsi qu'à la dysfonction diastolique (321-323).
Tissus mous	<ul style="list-style-type: none"> - Altération des mécanismes de guérison des plaies - Augmentation du risque d'infection des plaies - Augmentation du risque de saignements veineux à la suite d'une chirurgie 	<ul style="list-style-type: none"> - L'insuffisance cardiaque est associée à des complications reliées aux plaies chirurgicales (324-326). - Une stratégie liquidienne restrictive est associée à une diminution des complications reliées aux plaies à la suite d'une chirurgie colorectale (327). - En contexte de trauma, une hypotension permissive est préférable à une expansion volémique agressive (328).

Chapitre 3 – L'évaluation de la congestion veineuse

3.1 Les caractéristiques recherchées pour un outil diagnostique

Tel que présenté dans les sections précédentes, l'IRA en chirurgie cardiaque est souvent de nature multifactorielle et le diagnostic repose sur des marqueurs non spécifiques de dysfonction rénale qui n'offrent qu'une information limitée sur son étiologie. Les lignes directrices actuelles de l'organisme KDIGO suggèrent que la cause de l'IRA devrait être déterminée lorsque cela est possible (recommandation 2.1.3 non gradée), tout en précisant que cela est fréquemment impossible (6). L'IRA congestive pourrait survenir chez un sous-groupe de patients après la chirurgie cardiaque. Identifier ces patients pourrait permettre l'élaboration de stratégies afin de prévenir ou de traiter l'IRA. Ceci nécessite cependant d'avoir la capacité d'identifier de façon fiable ces patients à l'aide des informations cliniques disponibles.

Un outil diagnostique doit posséder certaines caractéristiques pour être utile dans la pratique clinique. Premièrement, il est nécessaire de démontrer que l'outil est en mesure de fournir une information représentative du phénomène à détecter. Deuxièmement, l'outil doit être valide. Ceci implique de connaître la reproductibilité intra- et interobservateur ainsi que les situations pour lesquelles le résultat observé peut être altéré. Troisièmement, on doit connaître la performance diagnostique de l'outil afin d'interpréter comment le résultat obtenu vient modifier la probabilité clinique de l'événement. Finalement, l'intégration de l'outil dans la pratique clinique doit pouvoir être effectuée efficacement et apporter une valeur ajoutée aux autres outils déjà disponibles.

Les sections suivantes ont pour objectif de présenter les modalités d'évaluation de la congestion veineuse dans le contexte de la chirurgie cardiaque. L'évaluation d'outil de détection

de la congestion veineuse, et plus spécifiquement du diagnostic de l'IRA congestive, présente plusieurs défis.

Premièrement, il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'étalon d'or (*gold standard*) du diagnostic de l'IRA congestive contre lequel la performance des outils peut être comparée (329). Deuxièmement, la congestion veineuse est un phénomène complexe qui inclut plusieurs éléments qui ne peuvent être évalués par un seul test, tels que l'augmentation des pressions veineuses, l'œdème interstitiel et l'augmentation des pressions interstitielles. Un aperçu des différents éléments reliés au phénomène de congestion qui pourraient être interrogés par les outils diagnostiques est présenté au [tableau 8](#) de la page 63. Les outils utilisés sont susceptibles de n'offrir qu'une information partielle sur ces phénomènes. Conséquemment, les différents éléments ne peuvent être évalués par une seule modalité et nécessitent vraisemblablement l'intégration de plusieurs informations. Une approche combinant plusieurs informations cliniques a été suggérée pour le suivi de l'insuffisance cardiaque congestive (330), comme présenté à la [figure 6](#) de la page 64, et est susceptible d'être également nécessaire dans le contexte de la chirurgie cardiaque pour avoir un portrait global du phénomène.

Tableau 8. Éléments du phénomène de congestion pouvant être évalués par des tests

Type d'information	Exemple de modalités
Pression veineuse dans l'oreillette droite	Cathéter veineux central
Compliance veineuse	Échographie Doppler veineuse périphérique (voir section 3.3.4)
Distribution des fluides dans les différents compartiments corporels	Bio-impédance
Accumulation hydrique corporelle totale	Balance liquidienne, poids
Œdème interstitiel d'organes spécifiques	Échographie pulmonaire, examen physique
Augmentation de la pression interstitielle, syndrome du compartiment	Monitoring de la pression intra-abdominale

Figure 6. – Évaluation de la congestion chez l'insuffisant cardiaque

Variable		CONGESTED				
		EUVOLEMIA				
Clinical congestion	Orthopnea	None		Mild	Moderate	Severe/worst
	JVP (cm)	<8 and no HJR	<8	8-10 or HJR+	11-15	>16
	Hepato megaly		Absent	Liver edge	Moderate pulsatile enlargement	Massive enlargement and tender
	Edema		None	+1	+2	+3/+4
	6MWT	>400m	300-400m	200-300m	100-200m	<100m
Technical evaluation	NP (one of both): -BNP -NT-proBNP		<100 <400*	100-299 400-1500	300-500 1500-3000	>500 >3000
	Chest X-ray	clear	clear	cardiomegaly	- pulmonary venous congestion* - small pleural effusions*	- Interstitial or alveolar edema
	Vena Cava imaging ⁴⁵	none of two: - Max diameter >2.2 cm - collapsibility <50%		One of two: - Max diameter >2.2 cm - collapsibility <50%		Both: - Max diameter >2.2 cm - collapsibility <50%
	Lung Ultrasound ⁴⁴	<15 B-lines when scanning 28-sites		15-30 B-lines when scanning 28-sites		>30 B-lines when scanning 28-sites

Légende: Figure tirée d'une déclaration de principe sur l'utilisation des diurétiques en insuffisance cardiaque de la Société européenne de cardiologie (reproduite avec permission de Mullens et al. (330)). JVP : jugular venous pressure; HJR : hepatojugular reflex; 6MWT : 6 minutes walking test; NP : natriuretic peptide; BNP : B-type natriuretic peptide; NT-pro-BNP : N-terminal pro B-type natriuretic peptide.

Finalement, le contexte de la chirurgie cardiaque est une situation dynamique. Cela a pour conséquence de limiter l'utilisation de certaines modalités nécessitant le déplacement du patient telles la tomodensitométrie ou la résonance magnétique. De plus, les changements rapides de l'état durant la période postopératoire impliquent que des évaluations répétées sont préférables à une évaluation ponctuelle considérant que la congestion peut se développer à la suite des événements cliniques et des interventions. Finalement, des évaluations longitudinales sont importantes pour bien comprendre la valeur de l'information provenant de l'outil et déterminer comment celui-ci doit être utilisé.

Les sections suivantes décriront les modalités d'évaluation utilisées dans la pratique clinique en distinguant les techniques non échographiques et échographiques. Certaines technologies sont utilisées à des fins de recherche, mais ne pourraient pas être appliquées de façon réaliste dans le contexte de la chirurgie cardiaque. Celles-ci ne seront donc pas abordées en détail puisque qu'elles ne correspondraient pas à des outils cliniques utiles actuellement et n'ont pas été utilisées dans les travaux présentés dans cette thèse. Ceux-ci incluent les mesures de la pression de remplissage systémique qui nécessite un arrêt circulatoire (238, 331) ou un monitoring invasif (332), les méthodes de dilution isotopique visant à quantifier le volume sanguin (333, 334) ou la distribution des fluides corporels (335), la résonance magnétique permettant de visualiser des anomalies suggestives d'œdème des organes (319) ainsi que les méthodes invasives de mesure de la pression intracapsulaire rénale (336).

3.2 Les marqueurs non échographiques de congestion

3.2.1 La mesure invasive de la pression veineuse centrale

Comme discuté dans la section précédente, les données suggérant l'impact néfaste de la congestion veineuse rénale sont surtout dérivées de la mesure invasive de la PVC chez les patients admis dans une unité de soins intensifs (223, 225, 226). En insuffisance cardiaque décompensée sans choc cardiogénique, le risque d'IRA est bas (<5 %) avec une PVC < 8 mmHg, augmente à environ 30 % lorsque la PVC se situe entre 8-16 mmHg et à plus de 75 % lorsque la PVC est >24 mmHg (223). Chez le patient aux soins intensifs, chaque augmentation de 1 cmH₂O (0,74 mmHg) serait associée à une augmentation de 2 % du risque d'IRA (226). Il est à noter que les études s'intéressant à l'association entre la PVC et les issues cliniques n'ont pas été en mesure de déterminer quelle valeur seuil de PVC possède une performance idéale pour prévoir la survenue des complications (337).

L'utilisation de la PVC a certains avantages, mais également plusieurs inconvénients ainsi que de nombreux problèmes possibles par rapport à son interprétation dans un contexte clinique. La mesure de la PVC moyenne s'effectue en continu, est utilisée de façon routinière dans la plupart des institutions et est donc facilement disponible pour le clinicien au chevet du patient sans nécessairement disposer d'équipement supplémentaire ou d'expertise technique. Cependant, obtenir une mesure fiable de PVC requiert un positionnement adéquat du transducteur au même niveau que l'oreillette droite. Cet élément est très important car cela peut introduire un biais important dans la mesure. Un mauvais positionnement du capteur de 5 cm vers le bas entraînera une erreur d'environ 4 mmHg à la hausse, ce qui pourrait faire la différence entre une PVC généralement considérée normale (8 mmHg) dans ce contexte et une PVC considérée élevée (12 mmHg). Cette erreur est potentiellement minimisée dans les études où la

mesure est protocolisée. Cependant, des erreurs sont fréquentes dans un contexte clinique, même lorsque la mesure est effectuée par un personnel expérimenté (338, 339). À des fins d'illustration, l'utilisation d'un point de repère de 5 cm sous l'angle sternal comparativement à l'utilisation d'un point de repère à mi-thorax s'accompagnait d'une différence de 3 mmHg en moyenne dans une étude effectuée chez 83 patients admis aux soins intensifs (340). De plus, la mesure devrait être effectuée en fin d'expiration au niveau de l'onde c qui représente la dernière pression mesurée dans l'oreillette droite avant la contraction ventriculaire, c'est-à-dire la pression télédiastolique (341). Cette technique n'est habituellement pas respectée et la pression moyenne durant le cycle cardiaque est utilisée. En effet, il est souvent difficile d'identifier précisément l'onde c sur le tracé de la PVC. Ces éléments ajoutent un degré supplémentaire d'incertitude à la mesure obtenue.

Finalement, la mesure de la PVC est une technique qui demeure invasive et qui est associée à un risque d'infection et d'autres complications (342). Bien qu'un cathéter central soit installé pour toutes les interventions de chirurgie cardiaque, il est généralement retiré le plus rapidement possible afin de limiter le risque de complication et de favoriser la mobilisation précoce des patients. À l'Institut de cardiologie de Montréal, les cathéters centraux sont généralement retirés de 24 à 48 heures après la chirurgie. De plus, au-delà du contexte des soins intensifs, par exemple sur l'étage ou au département d'urgence, il est habituellement impossible d'obtenir une surveillance invasive de la PVC. En conclusion, bien que la mesure de la PVC pourrait s'avérer utile cliniquement et représente un paramètre fréquemment utilisé pour l'évaluation du phénomène de congestion veineuse, elle n'est pas toujours fiable ou disponible.

3.2.2 La mesure de la pression intra-abdominale

Tel que discuté précédemment, la mesure de la pression intra-abdominale pourrait être un marqueur représentant le degré d'œdème des organes intra-abdominaux et la pression extrinsèque sur le rein. L'hypertension intra-abdominale est un phénomène sous-diagnostiqué

aux soins intensifs (293). L'examen physique n'est pas sensible pour détecter le phénomène et celui-ci doit être dépisté par la mesure des pressions intravésicales (343-345). Une pression intra-abdominale >12 mmHg sans facteurs confondants est susceptible de refléter un œdème interstitiel des organes intra-abdominaux (346). Cette considération est reflétée dans les lignes directrices actuelles qui recommandent d'induire une balance liquidienne négative dans ce contexte, quand cela est approprié cliniquement (294). La réduction de la pression intra-abdominale par le drainage d'ascite chez les patients en insuffisance cardiaque sévère peut être accompagnée d'une amélioration rapide de la fonction rénale (282).

La mesure de la pression intravésicale implique cependant plusieurs problèmes possibles en lien avec son interprétation dans un contexte clinique ainsi que certains inconvénients. Premièrement, elle nécessite la présence d'une sonde urinaire qui, comme c'était le cas avec le cathéter veineux central, aura tendance à être retirée précocement après la chirurgie cardiaque. Deuxièmement, une mesure fiable doit être effectuée couchée, en fin d'expiration et en l'absence de contraction des muscles abdominaux, ce qui peut être problématique pour certains patients (347-349). Plusieurs facteurs confondants aigus et chroniques peuvent aussi venir complexifier l'interprétation de ce paramètre : pathologie intra-abdominale, ventilation avec haute pression positive en fin d'expiration, distension gastrique et/ou iléus. En présence d'autres éléments pouvant se traduire par une augmentation de la pression intra-abdominale, il est difficile d'établir d'isoler l'impact de la congestion veineuse sur le phénomène.

3.2.3 La mesure du bilan liquidien cumulatif et du poids

Le suivi du bilan liquidien et du poids corporel du patient sont des paramètres mesurés de routine dans le contexte de la chirurgie cardiaque. Un bilan liquidien positif est associé à la mortalité aux soins intensifs dans de nombreux contextes cliniques, incluant en présence d'insuffisance respiratoire (350), d'insuffisance rénale aiguë (62, 63), en sepsis (292, 351), après une chirurgie majeure (286-288) ou un trauma (352). Cependant, l'expansion volémique étant

fréquemment tentée en contexte d'instabilité hémodynamique, cette association est susceptible d'être vulnérable à un biais d'indication et de refléter en partie la sévérité de la maladie critique.

La fiabilité du suivi des bilans ingesta et excréta sera dépendante de l'intensité de la surveillance du personnel médical. Le décompte sera précis en salle d'opération, demeurera assez fiable aux soins intensifs, mais sera beaucoup plus sommaire et approximatif à l'étage. Des erreurs substantielles dans la documentation de la balance liquidienne ont été documentées chez au moins 33 % des patients hospitalisés aux soins intensifs (353-355). De plus, la balance liquidienne ne quantifie pas certains éléments tels que les pertes insensibles dues à la respiration, ce qui pourrait expliquer qu'un poids corporel stable est souvent observé malgré un bilan liquidien cumulatif positif (356). La mesure du poids pourrait venir pallier certaines de ces limites mais elle est vulnérable à plusieurs facteurs confondants et difficultés techniques lorsqu'effectuée aux soins intensifs (357, 358) et chez les patients ne pouvant se mobiliser à l'étage.

De plus, ces paramètres n'offrent qu'une information partielle car certains patients pourraient présenter un phénomène de congestion avant le moment de la chirurgie en raison des interventions effectuées durant l'hospitalisation, ou à cause de l'existence de comorbidités entraînant l'accumulation de liquide (insuffisance rénale ou cardiaque) avant l'admission. Comme présenté dans les sections précédentes, une redistribution peut survenir dans le contexte de stress physiologique qui peut aggraver le phénomène de congestion sans prise de poids ou bilan liquidien positif (243).

Finalement, la balance liquidienne et le poids ne peuvent être interprétés indépendamment de la fonction cardiaque. Une balance liquidienne modérément positive, vraisemblablement tolérée chez un individu sans dysfonction cardiaque ou rétention liquidienne préexistante, pourrait avoir des conséquences importantes chez la personne avec une dysfonction cardiaque aiguë ou chronique.

3.2.4 L'examen physique

La PVC peut être estimée par des méthodes non invasives. L'évaluation visuelle des jugulaires, décrite à l'origine par le Dr Thomas Lewis (359) en 1930, peut être utilisée pour distinguer avec une efficacité modeste la présence d'une PVC basse (<5 mmHg) ou haute (>10 mmHg)(360, 361). Cet examen requiert un positionnement du patient pour assurer une mesure adéquate et présente un degré d'incertitude important, comme présenté pour la mesure invasive de la PVC telle que décrite précédemment. Plus spécifiquement, il sera difficile de faire la distinction entre une pression centrale élevée (12 mmHg) et très élevée (20 mmHg), une information essentielle pour évaluer l'importance du phénomène de congestion. De plus, cet examen est habituellement limité par plusieurs facteurs incluant les caractéristiques des patients, telle l'obésité, ainsi que l'utilisation des muscles accessoires lors de la dyspnée peuvent rendre cette technique impraticable. De surcroît, la plupart des études effectuées chez des patients avec maladie critique ont noté une très mauvaise corrélation entre l'estimation à l'examen physique et les mesures invasives de PVC (362-364), bien qu'une étude ait révélé une performance similaire à celle observée chez les patients non critiques (365).

L'examen physique à la recherche d'œdème périphérique représente une manière simple d'évaluer le degré d'œdème interstitiel favorisé par l'augmentation des pressions veineuses systémiques. Chez les patients hospitalisés aux soins intensifs, la présence d'œdème à l'admission est associée à un risque croissant d'IRA en fonction de sa sévérité (226). Cependant, la formation de l'œdème périphérique est une trouvaille associée à de multitudes conditions incluant l'insuffisance veineuse périphérique, l'utilisation des médicaments vasodilatateurs comprenant les bloqueurs de canaux calciques, la stase veineuse par non-usage et le lymphœdème (366). À titre d'exemple, la présence d'œdème périphérique chez les patients hémodialysés n'est pas associée aux marqueurs classiquement associés à la surcharge volémique, ce qui inclut la mesure de la PVC ((367). À l'inverse, la formation d'œdème sera retardée de plusieurs heures par rapport à une augmentation de la pression veineuse systémique qui peut s'installer rapidement dans le

contexte de la chirurgie cardiaque. En résumé, l'œdème périphérique est un marqueur imparfait de l'état volémique et sa valeur diagnostique est incertaine dans la congestion rénale.

La congestion pulmonaire peut être évaluée par le questionnaire et l'examen physique. À l'extérieur du contexte de la chirurgie cardiaque et des soins intensifs, la congestion pulmonaire est habituellement évaluée par la recherche des symptômes de dyspnée (traditionnellement quantifiée en fonction de l'effort comme dans la classification de la New York Heart Association (368)), l'orthopnée et dyspnée paroxystique nocturne (369, 370). Chez le patient de chirurgie cardiaque en insuffisance respiratoire hypoxémique aux soins intensifs, ces éléments seront d'une utilité limitée. De plus, l'absence de râles crépitants à l'examen pulmonaire n'a pas la sensibilité optimale pour la détection de la congestion (371). De façon similaire, la radiographie pulmonaire simple, bien que d'une utilité clinique indéniable dans le suivi du patient aux soins intensifs, n'a pas une sensibilité optimale pour la détection d'un œdème pulmonaire modéré (371, 372) et pourrait manquer l'œdème pulmonaire cardiogénique jusqu'à une fois sur cinq chez les patients consultants à l'urgence (373).

Compte tenu des limites des éléments de l'histoire et de l'examen physique pris individuellement, des approches basées sur une évaluation globale ont été proposées (374). Le score EVEREST, développé afin de standardiser le suivi des patients dans l'étude du même nom (375), combine plusieurs éléments cliniques de congestion, comme présenté au [tableau 9](#) de la page 72. Une élévation du pointage est associée à une augmentation proportionnelle du risque de mortalité à court terme chez les patients admis pour insuffisance cardiaque décompensée (376, 377). D'autres outils semblables basés sur les symptômes combinés à d'autres éléments cliniques ont été proposés par d'autres auteurs (378-380). Cependant, plusieurs éléments de ces modèles ne sont pas applicables, ou sont sujets à de nombreux facteurs confondants, chez le patient de chirurgie cardiaque.

Tableau 9. Échelle de gradation de la congestion utilisée dans l'étude EVEREST

Signes/symptômes	0 point	1 point	2 points	3 points
Dyspnée	Aucune	Rare	Fréquente	Continue
Orthopnée	Aucune	Rare	Fréquente	Continue
Fatigue	Aucune	Rare	Fréquente	Continue
Pression veineuse jugulaire (examen physique)	≤6 cm H ₂ O	6-9 cm H ₂ O	10-15 cm H ₂ O	≥15 cm H ₂ O
Râles à l'auscultation pulmonaire	Aucun	Bases pulmonaires seulement	<50 % des plages pulmonaires	≥50 % des plages pulmonaires
Œdème périphérique	Absent/traces	Minime	Modéré	Marqué

Légende : Le score EVEREST a été conçu pour l'évaluation de la congestion dans l'essai clinique *Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan* (375) durant lequel il était associée au pronostic chez ces patients (376).

3.2.5 Les marqueurs biochimiques

Le peptide natriurétique de type B (BNP) et son fragment N-terminal clivé lors de sa production, le NT-pro-BNP, sont libérés en réponse à la distension des fibres musculaires myocardiques ventriculaires (381). Ces marqueurs sont disponibles en clinique et ont démontré leur utilité pour le diagnostic différentiel initial de la dyspnée (382) ainsi que leur capacité à prédire la détérioration clinique chez les patients insuffisants cardiaques (383, 384). La valeur pronostique du BNP et du NT-pro-BNP est bien établie en contexte d'insuffisance cardiaque (383, 385). Cependant, leur utilité en tant que cible à atteindre grâce au traitement diurétique n'a pas été démontrée de façon consistante dans les essais cliniques (386, 387). À l'inverse du BNP et du NT-pro-BNP, le peptide natriurétique auriculaire (ANP) et ses fragments associés (incluant le segment mid-régional du propeptide natriurétique auriculaire MR-proANP) sont relâchés en réponse à la distension des oreillettes (388). Les caractéristiques principales de ces marqueurs sont présentées au [tableau 10](#) de la page 74.

Plusieurs essais cliniques randomisés ont évalué l'utilisation des peptides natriurétiques afin de guider le traitement des patients insuffisants cardiaques (389). Dans une de ces études en insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) diminuée, la traitement guidé par le NT-pro-BNP n'était pas associé à un changement significatif dans la fonction rénale (390). Une méta-analyse récente de données individuelles suggère un bénéfice de mortalité de cette approche en insuffisance cardiaque avec FEVG diminuée (389). Néanmoins, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec FEVG préservée et d'insuffisance rénale chronique, une approche guidée était associée à une augmentation du risque de mortalité (389).

Les concentrations circulantes de BNP et de NT-pro-BNP sont affectées par la fonction rénale, leur clairance étant en partie effectuée par filtration glomérulaire (391, 392). Ces considérations semblent être les mêmes pour le MR-proANP (393, 394). Conséquemment, leur utilisation en tant que marqueurs de congestion est problématique en IRA ainsi qu'en insuffisance rénale chronique (395-397). Néanmoins, en insuffisance cardiaque, les niveaux de NT-pro-BNP circulants sont associés au risque de développer une insuffisance rénale subséquente, et ce, autant dans le contexte du suivi à long terme de l'insuffisance cardiaque chronique (398) qu'en contexte d'une admission pour insuffisance cardiaque aiguë (399).

Il serait attrayant de considérer des taux de peptides natriurétiques circulants comme des indicateurs des pressions de remplissages ventriculaires et de les utiliser dans le contexte de la période postopératoire en chirurgie cardiaque. Cependant, il a été démontré que la corrélation est assez mauvaise, et ce, particulièrement aux soins intensifs (400, 401). Plusieurs stimuli autres que l'augmentation des pressions intracardiaques peuvent entraîner la sécrétion de peptides natriurétiques incluant des variations dans l'activité du système nerveux autonome et un état inflammatoire systémique comme en sepsis ou dans le contexte de la chirurgie cardiaque (402). D'ailleurs, le NT-pro-BNP s'élève chez dans la période postopératoire chez la majorité des patients, atteignant un pic de trois à sept jours après la chirurgie cardiaque (403-405). À la lumière de ces considérations, le rôle du dosage de ces marqueurs est mal défini à l'heure actuelle dans le contexte de la chirurgie cardiaque.

Tableau 10. Principales caractéristiques des peptides natriurétiques

Marqueur	Source de relâche	Activité biologique	Dosage affecté par la fonction rénale	Rôle dans le suivi de l'insuffisance cardiaque chronique	Rôle pronostique dans l'insuffisance cardiaque aiguë	Limite pour exclure une dyspnée cardiogénique	Guider le traitement en insuffisance cardiaque	Rôle en chirurgie cardiaque (postopératoire)
BNP	Myocarde ventriculaire	Actif	+	+++ (406, 407)	++ (408, 409)	<100pg/ml	+	?
NT-proBNP	Myocarde ventriculaire	Inactif	++	+++ (406, 407)	++ (408, 409)	<300pg/ml	+	?
MR-pro ANP	Myocarde auriculaire (410, 411)	Inactif	+	+++ (409, 412)	++/+++ (409, 413)	<120pg/ml	?	?

Légende : BNP : peptide natriurétique de type B; NT-pro-BNP : fragment N-terminal du pro-BNP; MR-proANP : segment mid-régional du pro-peptide natriurétique auriculaire.

Lors du bilan étiologique de l'IRA, le dosage des électrolytes urinaires est souvent effectué. Le calcul de la fraction d'excrétion urinaire du sodium est un indice utilisé pour déterminer si les mécanismes de réabsorption du sodium sont stimulés et efficaces. En théorie, une fraction d'excrétion du sodium inférieure à 1 % indique des mécanismes de réabsorption du sodium fonctionnels au niveau tubulaire et donc une absence de dommage structurels significatifs (414). De plus, cela suggère une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone en réponse à une perfusion rénale altérée. Conséquemment, une fraction d'excrétion du sodium pourrait orienter vers une IRA de nature fonctionnelle. Cependant, cet indice comporte plusieurs limites, présentées au [tableau 11](#) de la page 76.

En pratique, une fraction d'excrétion du sodium basse est souvent interprétée comme une baisse du volume circulant efficace, ce qui peut laisser croire que l'administration de fluides intraveineux pourrait représenter une intervention efficace pour améliorer le DFG (414). Cependant, ce n'est pas le cas aux soins intensifs. Lors d'une étude de cohorte prospective chez 54 patients oliguriques hospitalisés aux soins intensifs, Legrand et al. a démontré que la mesure du sodium urinaire n'offrait aucune valeur prédictive pour la réponse rénale à l'infusion d'un bolus de cristalloïdes (415). En fait, la congestion étant associée à une diminution du débit sanguin

rénal, la présence d'un sodium urinaire bas pourrait être observée dans le contexte d'une IRA de nature congestive (253). Dans un cas que nous avons rapporté d'un patient ayant subi une transplantation hépatique compliquée d'une sténose de la veine cave inférieure, une insuffisance rénale accompagnée d'une diminution persistante du sodium urinaire était présente (416). Nous avons observé une amélioration rapide de la fonction rénale à la suite d'une angioplastie de la sténose. Celle-ci a été également accompagnée de l'apparition rapide d'une natriurèse probablement reliée à la résolution de la congestion rénale.

Tableau 11. Contextes compliquant l'interprétation du sodium urinaire

Circonstances	Explication	Référence
Utilisation de diurétiques	La natriurèse est induite par l'inhibition pharmacologique de certaines fonctions tubulaires.	(414)
Après l'utilisation de produit de contraste ou néphropathie de pigment	L'induction de vasoconstriction au sein du parenchyme rénal peut s'accompagner d'une rétention en sodium.	(417)
Conditions médicales qui entraînent l'activation chronique du système rénine-angiotensine-aldostérone	Les patients avec cirrhose ou insuffisance cardiaque congestive chronique peuvent démontrer une réabsorption chronique de sodium indépendamment de la présence d'une IRA.	(418)
Dilution urinaire marquée	Une polyurie secondaire postobstruction, potomanie ou un diabète insipide peut présenter un sodium urinaire bas malgré un volume circulant efficace normal.	(419)
Insuffisance rénale chronique avancée	Une altération des fonctions tubulaires peut être présente en insuffisance rénale chronique avancée.	(420)
Alcalose métabolique ou excrétion d'un anion non réabsorbable	L'excrétion urinaire d'anions, tels que les bicarbonates en réponse à une alcalose métabolique, s'accompagne d'excrétion de cations, dont le sodium.	(419)
Nécrose tubulaire aiguë	La présence d'une fraction d'excrétion urinaire de plus de 1% en contexte de NTA n'exclut pas la présence surajoutée d'une cause fonctionnelle contributive.	(421)
Glomérulonéphrite aiguë	Le débit de filtration glomérulaire est affecté, mais la fonction tubulaire demeure intacte. Le sodium urinaire peut être bas même en l'absence d'une cause fonctionnelle.	(422)

L'utilisation de la fraction d'excrétion de l'urée est parfois utilisée pour pallier ces limites, mais il a été démontré que cet indice n'est pas suffisamment spécifique (423) et a une valeur prédictive quasi nulle chez les patients hospitalisés aux soins intensifs (424).

Finalement, certains marqueurs biochimiques non spécifiques pourraient laisser suspecter un phénomène de congestion. Un profil cholestatique, caractérisé par une augmentation prédominante de la bilirubine totale et de la gamma-glutamyl transpeptidase, est fréquemment rencontré en insuffisance cardiaque décompensée sans choc cardiogénique, alors qu'un profil cytolytique peut émerger en contexte de choc cardiogénique (303). Des mesures répétées de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de l'albumine peuvent être utilisées afin d'estimer

les changements survenant dans le volume plasmatique. Par exemple, la formule de Strauss dans laquelle le changement de volume plasmatique (ΔVP) est estimé à partir de l'hémoglobine avant et après ($Hb_{Pré}$ Hb_{Post}) ainsi que l'hématocrite ($Ht_{Pré}$ Ht_{Post}) (425):

$$\Delta VP = 100 \times \frac{Hb_{Pré}}{Hb_{Post}} \times \frac{1 - Ht_{Post}}{1 - Ht_{Pré}} - 100$$

Malheureusement, à l'inverse du traitement de l'insuffisance cardiaque décompensée, ces approches peuvent néanmoins être problématiques dans le contexte de la chirurgie cardiaque durant lequel l'administration de produits sanguins est fréquente.

3.3 Les marqueurs échographiques de congestion

3.3.1 Généralités sur l'utilisation de l'échographie

L'échographie est une technologie d'imagerie médicale qui utilise l'information provenant de la réflexion des ondes sonores par les tissus. Au-delà de l'image anatomique en deux dimensions qui peut être produite en tant qu'image statique ou dynamique, l'échographie offre également la possibilité d'interroger la vitesse des structures en mouvement et celle du sang dans les artères et les veines de différents calibres. Cette capacité découle de l'effet Doppler, c'est-à-dire la modification de la longueur d'onde à la suite du contact avec un réflecteur en mouvement.

Comparativement aux autres technologies d'imagerie, l'échographie effectuée par le médecin traitant s'est rapidement démocratisée. Cette discipline couramment dénommée « échographie au chevet », ou *Point-Of-Care ultrasound* en anglais, a tout d'abord été intégrée par les urgentistes, puis par les intensivistes. En parallèle, le développement de l'utilisation de l'échographie transœsophagienne a également connu un essor en anesthésie cardiaque et est maintenant intégrée au curriculum de certains programmes de formation.

Cependant, la pratique de l'échographie au chevet ne se limite désormais plus à un sous-groupe de professionnels, mais englobe tous les médecins, infirmières et personnel paramédical pour lesquels cette technologie permet de décupler les informations obtenues durant l'examen physique. En ajout à l'inspection, la palpation, l'auscultation et la percussion, l'insonation pourrait représenter le 5^e pilier de l'examen physique moderne (426). Ainsi, des internistes, des cardiologues et des néphrologues tentent maintenant de déterminer comment cet outil s'intégrera à leur pratique clinique.

Comparativement aux autres modalités d'imagerie, l'échographie a certaines caractéristiques particulières qui expliquent son potentiel en tant que méthode d'évaluation de la congestion chez le patient de chirurgie cardiaque. Premièrement, cette technologie est portable, permettant donc d'effectuer les examens au chevet du patient pour lequel un déplacement est difficile. Ces examens peuvent également être répétés à volonté selon l'état clinique du patient. Cette caractéristique est importante pour l'évaluation de la congestion veineuse puisque ce phénomène peut évoluer selon l'état cardiaque ou les interventions. Deuxièmement, cette technologie est non invasive. Elle offre donc la possibilité d'acquérir des informations sans avoir recours à des procédures pouvant engendrer des complications telles que l'installation de cathéters veineux centraux. Troisièmement, la disponibilité des appareils d'échographie pouvant effectuer un examen pancorporel est maintenant répandue dans les blocs opératoires et les unités de soins intensifs. Le développement de nouvelles approches peut donc se faire sans un investissement important de ressources et avoir un impact immédiat sur la pratique médicale.

L'échographie possède aussi certaines limites reliées à des facteurs propres à l'opérateur et au patient. Tout d'abord, il est nécessaire d'acquérir une compétence et de l'expérience afin d'effectuer et d'interpréter les examens. Cette variabilité interobservateur peut engendrer des difficultés dans la généralisation de l'utilisation de cette technologie, et ce, particulièrement pour les examens nécessitant des compétences avancées en échocardiographie. De plus, la qualité de l'examen dépend aussi de l'obtention de fenêtres adéquates pour la visualisation des structures. Certains examens peuvent donc être difficiles à effectuer dans certains contextes cliniques ou

chez certains patients. Le taux de succès de l'évaluation aura nécessairement un impact sur son utilité clinique.

Comme présenté à la section précédente, les méthodes d'évaluation de la congestion possèdent des limites pratiques importantes auxquelles nous sommes confrontés quotidiennement. L'utilisation de l'échographie au chevet du patient pourrait venir pallier certaines limites en donnant des informations permettant d'atteindre une meilleure évaluation longitudinale de la congestion veineuse et de sa relation avec la fonction rénale durant la période peropératoire.

Globalement, l'échographie pourrait être utilisée de différentes manières pour atteindre cet objectif. Les sections suivantes seront consacrées à la revue des techniques qui pourraient s'avérer utiles pour l'évaluation de la congestion chez le patient après une chirurgie cardiaque. Cette revue a été effectuée au début des travaux faisant l'objet de cette thèse et a été publiée dans le *Journal canadien de cardiologie* en 2017 (427).

3.3.2 L'évaluation des veines centrales

Tel que révisé à la [section 3.2.4](#), l'examen des jugulaires à l'examen physique peut s'avérer difficile. Lorsque la visualisation des veines jugulaires est impossible en raison de certaines caractéristiques du patient, celle-ci peut être améliorée par l'utilisation de l'échographie. Une vue longitudinale permet d'identifier le point de collapsus de la veine jugulaire interne grâce à une sonde linéaire (superficielle), tel qu'illustré à la [figure 7](#) de la page 80 (428, 429). Une vue transversale peut permettre de déterminer le diamètre antéropostérieur (430), l'aire transversale (431) ainsi que le ratio entre le plus petit et plus grand diamètre orthogonal sur coupe transversale (432, 433). Ce ratio augmente avec la pression veineuse, celle-ci se traduisant par une veine d'aspect circulaire au lieu d'ovale (433).

Globalement, ces mesures ont la capacité d'identifier une PVC élevée (>8-12 mmHg selon les études) avec une performance diagnostique modérée, mais démontrent néanmoins une

corrélation décevante avec les mesures invasives de PVC (434). Notamment, l'examen échographique et visuel de la jugulaire est susceptible de sous-estimer la mesure invasive de la PVC (362, 428), possiblement en raison de la contraction des muscles lisses (veinoconstriction) et de la pression de la sonde sur la zone examinée (428). De plus, bien que l'utilisation de l'échographie vienne pallier certaines difficultés techniques, cette évaluation garde les limites précédemment mentionnées à la [section 3.2.4](#).

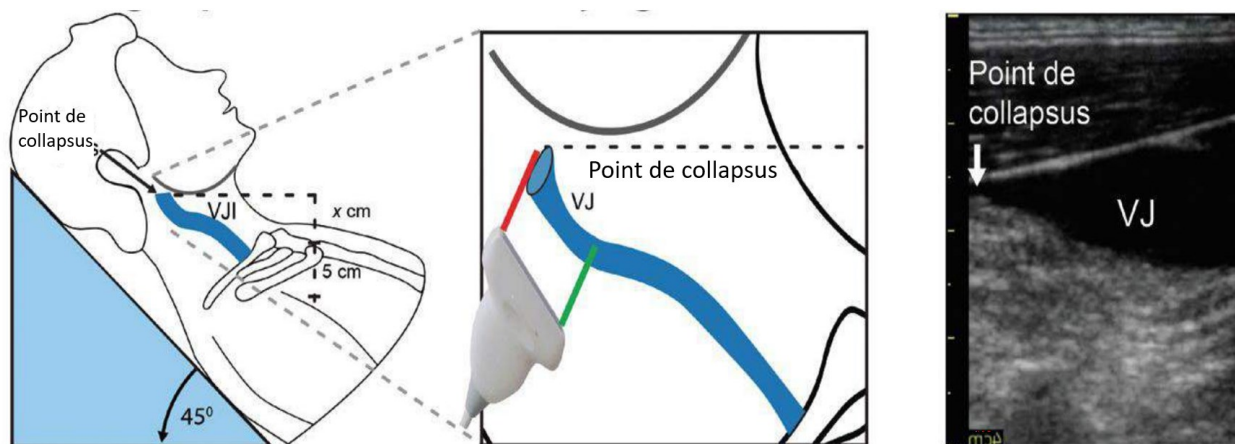


Figure 7. – Technique d'examen de la veine jugulaire interne

Légende : (A) Mesure de la distance verticale entre le point de collapsus et l'angle sternal. La pression veineuse centrale est estimée en ajoutant 5 cm lorsque l'individu est positionné à un angle de 30-45° degrés (360). (B) Une sonde linéaire est utilisée pour obtenir une vue longitudinale de la veine jugulaire interne. (C) Le point de collapsus est identifié sur l'image échographique où les parois vasculaires sont en contact. Illustration tirée de Beaubien-Souligny et al. avec permission (427). Abréviations : VJ : veine jugulaire.

Au-delà des veines jugulaires, la taille et les variations du diamètre des autres veines de gros calibre sont affectées par la PVC. En échocardiographie diagnostique, l'estimation non invasive de la pression veineuse centrale est effectuée en mesurant le diamètre de la veine cave inférieure (VCI) à proximité de la jonction avec les veines hépatiques. La technique d'évaluation de la veine cave inférieure est illustrée à la [figure 8](#) de la page 81.

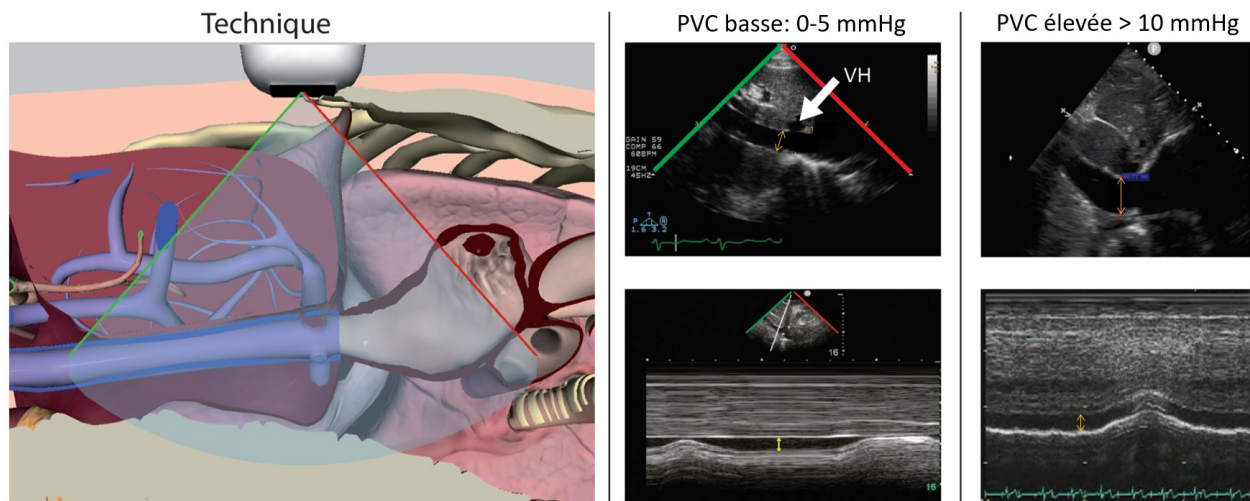


Figure 8. – Technique d'examen de la veine cave inférieure

Légende : Une vue longitudinale est obtenue en position sous-xiphœidienne. La pression veineuse centrale est estimée en mesurant le diamètre maximal à proximité de l'entrée des veines hépatiques (VH). La variation inspiratoire du diamètre peut être évaluée par le mode M qui affiche une dimension à travers le temps durant l'effort inspiratoire. Adapté avec permission de Denault et al. (435).

Durant l'évaluation, le diamètre maximal ainsi que la variation de celui-ci suivant une manœuvre d'inspiration brusque couramment dénommé *sniff test* en anglais sont mesurés. Cette manœuvre entraîne une diminution rapide de la pression intrathoracique se traduisant par une diminution transitoire de la PVC. Cependant, cette diminution relative ne sera pas suffisante pour affecter le diamètre de la VCI si la PVC est très élevée, expliquant l'absence d'une variation significative au *sniff test* chez les patients avec une PVC supérieure à 10 mmHg. Les valeurs proposées dans les lignes directrices actuelles de l'American Society of Echocardiography afin d'estimer la pression veineuse centrale sont présentées au [tableau 12](#) de la page 81.

Tableau 12. Estimation de la pression veineuse centrale par échographie

Diamètre de la VCI (cm)	% de collapsibilité au <i>sniff test</i>	PVC estimée
≤2.1 cm	>50 %	Basse : 0-5 mmHg
>2.1 cm	>50 %	Intermédiaire : 5-10 mmHg
<2.1 cm	<50 %	
>2.1 cm	<50 %	Élevée : >10 mmHg

Légende : Cette évaluation est basée sur les recommandations de l’American Society of Echocardiography (436). PVC : pression veineuse centrale; VCI : veine cave inférieure.

L’utilisation de cet examen pour une l’évaluation de la congestion est limitée. Comme présenté, à l’instar de l’évaluation visuelle des jugulaires, la classification permet de distinguer une pression centrale basse, intermédiaire ou élevée. Cependant, l’imprécision des mesures utilisées ne permet pas, par exemple, de différencier une PVC modérément élevée d’une très élevée. Conséquemment, cette évaluation ne permet donc pas de détecter une amélioration ou une détérioration de ce paramètre, excepté dans une gamme précise de PVC normale à légèrement augmentée. On doit également noter que ces critères sont habituellement appliqués au patient avec une respiration normale sans support ventilatoire et en mesure d’effectuer un effort inspiratoire significatif. C’est dans cette population où la corrélation entre les dimensions de la VCI et de la PVC a été établie (437). Les valeurs de références sont susceptibles d’être différentes dans la population de chirurgie cardiaque considérant que le *sniff test* est fondamentalement impossible lorsque le patient est ventilé mécaniquement ou lorsque la douleur limite une inspiration vigoureuse. Deux méta-analyses ont démontré une hétérogénéité manifeste dans les études s’intéressant aux patients sous ventilation mécanique, avec plus de la moitié des études échouant à démontrer une corrélation significative entre les mesures de la VCI et de la PVC (438, 439).

Plusieurs facteurs peuvent venir influencer les mesures de la VCI et compliquer l’interprétation de ce paramètre (440). Premièrement, une augmentation de la pression intra-abdominale aura une influence sur l’aspect de la VCI et pourrait engendrer une sous-estimation de la PVC (441). Deuxièmement, la VCI adopte fréquemment une forme non cylindrique,

démontrant une apparence différente dans l'axe transversal et un diamètre variable dans sa portion intra-hépatique. Une veine cave inférieure compliant soumise à une pression veineuse centrale modérée aura une forme ovale (diamètre latéral > diamètre antéropostérieur) alors que la forme deviendra ronde lorsque la PVC s'élève (442, 443). Ces considérations illustrent qu'une évaluation de la VCI sur plusieurs axes serait probablement nécessaire pour bien estimer la PVC. Une évaluation en trois dimensions pourrait s'avérer prometteuse pour l'estimation de la PVC chez le patient critique, mais nécessite des appareils avec fonctionnalités avancées et une expertise technique additionnelle (444).

Finalement, alors que l'échographie de la VCI est habituellement présentée comme une technique facile, il est important de noter que la corrélation interobservateur pourrait être de l'ordre de 70 % entre des échographistes expérimentés vis-à-vis des médecins urgentistes (445). Comme mentionné précédemment, des mesures acquises dans un seul axe sur une structure de forme tridimensionnelle complexe sont problématiques à standardiser entre les opérateurs et peut nuire à la validité externe des études.

En conclusion, bien que l'échographie de la VCI représente une technique qui peut généralement se révéler utile pour discriminer entre une PVC élevée ou basse, cette estimation demeure grossière et peut être faussée par de nombreux facteurs. De plus, elle n'est pas en mesure de différencier une PVC modérément élevée d'une PVC très élevée. Ce degré de nuance est vraisemblablement nécessaire pour l'évaluation du phénomène de congestion veineuse.

3.3.3 L'évaluation par échocardiographie

L'échographie cardiaque est en mesure d'identifier des anomalies nouvelles ou préexistantes impliquées dans la pathogénèse de la congestion veineuse. Détecter ces éléments permet d'identifier les patients susceptibles de présenter un état congestif, bien que leur seule présence ne soit pas suffisante pour évaluer l'impact systémique de la congestion. À titre d'exemple, une diminution importante de la FEVG préexistante sera toujours visible, quel que soit

l'état volémique du patient. L'examen échocardiographique complet inclut l'évaluation de la fonction ventriculaire gauche et droite, de la taille des cavités cardiaques, de l'hypertension artérielle pulmonaire et de la présence de valvulopathies significatives (446). La description complète de ces examens dépasse les objectifs de cette thèse et est présentée en détail dans les lignes directrices de l'American Society of Echocardiography pour chacun des éléments mentionnés ci-haut (237, 436, 447-449).

Néanmoins, il est nécessaire de s'attarder à certains éléments spécifiques qui pourraient jouer un rôle dans l'évaluation de la sévérité de la congestion. Pour être utiles dans le cadre de cet objectif spécifique, les éléments doivent changer de façon dynamique en fonction du degré de congestion. Par exemple, une dilatation auriculaire (index de volume $> 34 \text{ mL/m}^2$) suggère une augmentation chronique des pressions dans l'oreillette gauche (237). Cependant, ce paramètre demeurera vraisemblablement fixe, au moins à court terme, si des interventions sont faites pour réduire la pression de remplissage. Conséquemment, à titre d'exemple, le suivi du volume auriculaire gauche n'aura pas d'utilité pour guider le traitement diurétique chez un patient hospitalisé.

Certains éléments échocardiographiques peuvent être utilisés pour évaluer les pressions de remplissage ventriculaires. Lorsque la pression est élevée dans l'oreillette gauche, l'entrée du sang dans le ventricule gauche lors de l'ouverture de la valve mitrale mesurée par Doppler continu (onde E) sera en général très rapide ($>50 \text{ cm/s}$), surtout lorsque comparée à la vitesse enregistrée durant la contraction auriculaire (onde A) ou à la vitesse à laquelle l'anneau mitral bouge durant la diastole mesurée par Doppler tissulaire (onde e'). Ces mesures sont illustrées à la [figure 9](#) de la page 85 et les principes de l'échographie Doppler seront abordés plus en détail dans la [section 3.3.4](#). Une augmentation des indices E/A et E/e' est généralement suggestive d'une pression de remplissage élevée lorsqu'ils excèdent respectivement 2 ou 14 (450). L'indice E/e' présente une corrélation modérée avec les pressions de remplissage du ventricule gauche mesurées de façon invasive ($r=0.65 \text{ } p<0.0001$)(450). L'évaluation de ces indices durant le suivi pourrait s'avérer utile car il est décrit que ceux-ci sont dynamiques et varient en fonction de la pression de l'oreillette gauche (451). Additionnellement, une vélocité élevée du jet tricuspide réurgitant ($>2.8 \text{ m/sec}$), en l'absence d'autre causes d'hypertension pulmonaire, peuvent aussi

être un élément supplémentaire suggérant des pressions de remplissage du ventricule gauche élevées. En l'absence de jet tricuspide régurgitant, l'hypertension artérielle pulmonaire peut également être suggérée par un temps d'accélération court (<57 ms) au niveau de l'artère pulmonaire (452).

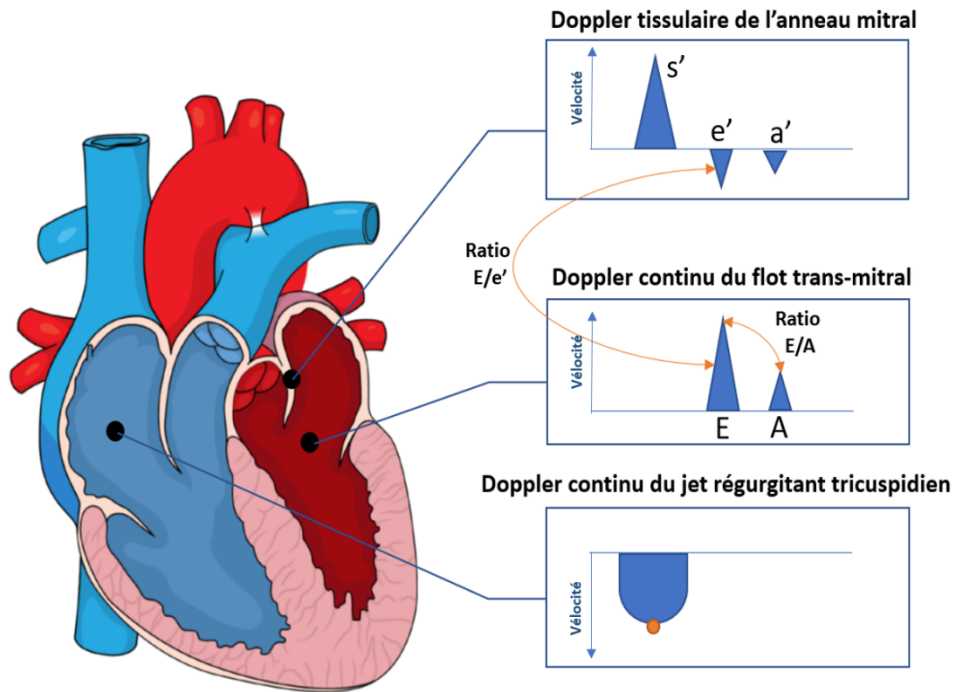


Figure 9. – Estimation des pressions de remplissage du ventricule gauche par échographie

Au niveau du ventricule droit, il est possible d'évaluer la dynamique de remplissage et la fonction diastolique en utilisant l'équivalent des indices présentés pour le ventricule gauche mais effectués au niveau de la valve tricuspide (indices E/A et E/e'), bien que les limites normales soient différentes (2.1, et 6.6 respectivement) et moins bien validées (436). À l'inverse du ventricule gauche, le ventricule droit est davantage susceptible de se dilater en raison de sa paroi plus mince et est vulnérable à une augmentation aiguë de la pression. La dilatation ventriculaire droite peut être détectée en mesurant les diamètres de la cavité. Il faut cependant noter qu'en raison de sa forme complexe, l'évaluation complète du ventricule droit requiert l'utilisation de plusieurs incidences. L'augmentation des pressions de remplissage en diastole peut être

manifestée par un aplatissement du septum interventriculaire lorsque la pression diastolique du ventricule droit excède celle du ventricule gauche (436). Ce signe couramment appelé *D-sign* en anglais, en raison de la forme que prend le ventricule gauche lorsque l'aplatissement septal est présent, a l'avantage d'être facilement identifiable visuellement, mais dépend cependant du différentiel de pression entre les deux cavités et doit donc être interprété avec circonspection, et ce, particulièrement en présence d'un bloc de branche ou d'un entraînement électrique par un cardiostimulateur. Finalement, la présence d'une encoche systolique au niveau du tracé Doppler de la chambre de chasse du ventricule droit suggère la présence d'une dysfonction ventriculaire droite secondaire à l'hypertension pulmonaire (453).

Bien qu'elles soient susceptibles d'apporter des informations pertinentes pour l'évaluation de la congestion, ces mesures comportent plusieurs problèmes. Premièrement, elles nécessitent des fenêtres échographiques optimales. Cet élément est particulièrement problématique dans la période postopératoire de chirurgie cardiaque lorsqu'un examen cardiaque transthoracique est impossible ou d'une qualité inadéquate chez une proportion significative de patients allant de 10 % à 40 % (454). L'utilisation de l'échographie transœsophagienne vient pallier ces difficultés techniques, mais représente un examen plus invasif, effectué habituellement dans un contexte d'instabilité hémodynamique et nécessitant une sédation. Deuxièmement, l'évaluation requiert à la fois des compétences avancées et un appareil possédant des fonctions complètes d'échocardiographie diagnostique tel que le Doppler continu et tissulaire. De plus, un examen complet requiert une durée de temps substantielle pour le médecin en charge du patient. Ces éléments limitent l'applicabilité à large échelle et la répétabilité (455). Finalement, la fiabilité de ces mesures est compromise dans de nombreuses conditions cliniques. Par exemple, la présence de fibrillation auriculaire abolira l'onde A. La présence de valvulopathie mitrale ou tricuspide significative invalide l'interprétation du flot transvalvulaire (ondes E et A) et les mouvements de l'anneau valvulaire (onde e') (455). L'évaluation des pressions de l'artère pulmonaire requiert un certain degré de régurgitation tricuspide, qui peut être absente même en présence d'hypertension pulmonaire (456), et peut s'avérer erronée si l'orifice de régurgitation est très large (436). Au final, bien que l'évaluation échocardiographique demeure essentielle pour identifier l'étiologie de la congestion

ou la susceptibilité à celle-ci, l'utilité clinique de la quantification des pressions de remplissage ventriculaires grâce à l'échographie cardiaque demeure limitée en raison des éléments précédemment mentionnés.

3.3.4 L'évaluation par échographie Doppler extracardiaque

Le principe de l'échographie Doppler

Le principe de l'effet Doppler repose sur le changement dans la fréquence d'une onde lorsque la source, ou le réflecteur dans cas de l'échographie, est en mouvement par rapport à l'observateur. Le décalage Doppler (ΔF) sera exprimé par la formule suivante :

$$\Delta F = 2F_0 V \cos \theta / C$$

Dans cette formule, F_0 représente la fréquence de la source d'émission (sonde), V représente la vitesse du sang, θ représente l'angle d'insolation par rapport au mouvement du sang et C représente la vitesse du son à travers les tissus (environ 1540 m/sec). La technologie du Doppler pulsé permet de spécifier une région sur l'image échographie 2 dimensions à interroger. Le tracé résultant sera une courbe illustrant les vitesses à travers le temps, tel que présenté à la [figure 10](#) de la page 88. Il est à noter que les vitesses obtenues seront biaisées si l'angle d'interrogation entre le faisceau d'ultrason et la direction du sang n'est pas de 0° , et cette valeur sera particulièrement erronée si l'angle est supérieur à 60° , ce qui peut fréquemment survenir. Il est possible d'effectuer une correction pour l'angle d'insonation. Cependant, ceci peut être ardu quand des vaisseaux de petit calibre sont interrogés . Néanmoins, bien que la mesure de la vitesse absolue soit biaisée dans ces circonstances, les indices basés sur des ratios de ces valeurs demeurent non affectés et expliquent l'utilisation de ces mesures, dont les plus fréquentes sont illustrées à la [figure 11](#) de la page 89.

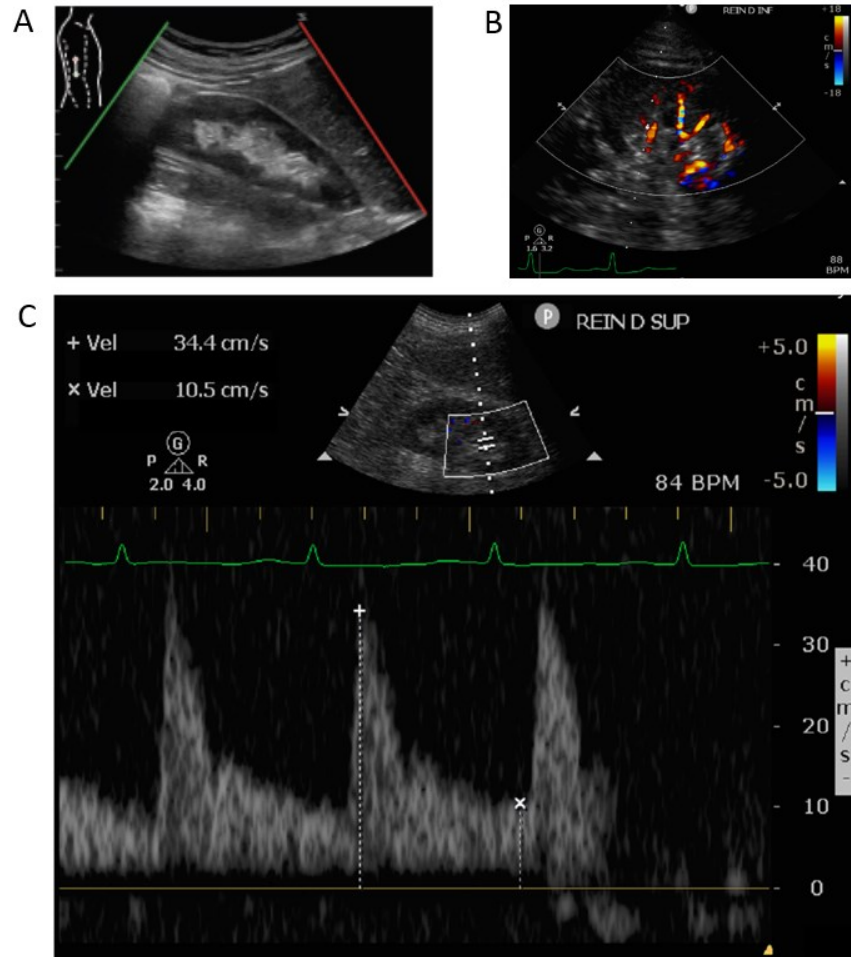
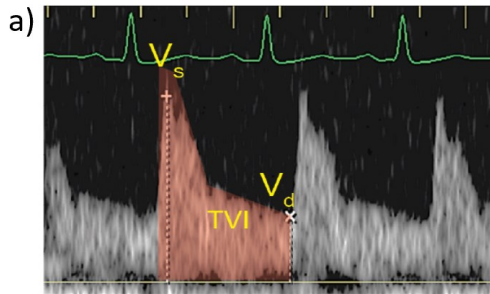


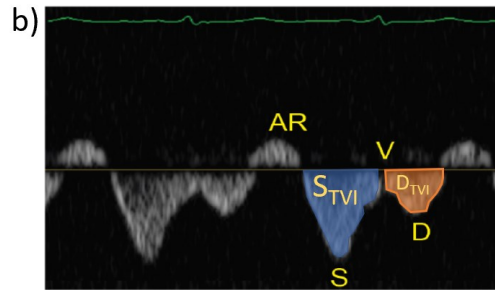
Figure 10. – Tracé de Doppler pulsé d’une artère interlobaire du rein droit

Légende : A) Image échographique 2D du rein droit tiré avec permission de Denault et al. (435); B) Doppler couleur permettant d’identifier plusieurs artères interlobaires; C) Tracé Doppler pulsé au niveau d’une artère interlobaire au pôle supérieur du rein droit. Le tracé représente les vitesses détectées à cet endroit durant le cycle cardiaque exprimées en cm/s. Les valeurs sont positives car le sang voyage en direction de la sonde dans cet exemple. Une vitesse maximale systolique de 34,4 cm/s et une vitesse minimale diastolique de 10,5 cm/s sont indiquées.



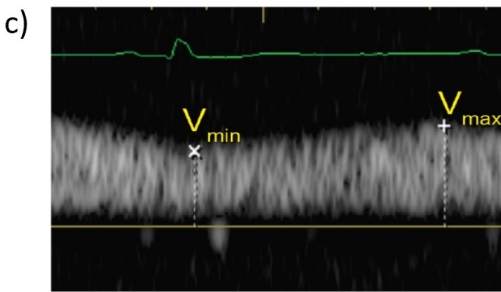
$$\text{Indice de résistance (IR)} = \frac{V_s - V_d}{V_s}$$

$$\text{Indice de pulsatilité (IP)} = \frac{V_s - V_d}{V_{\text{moy}}}$$

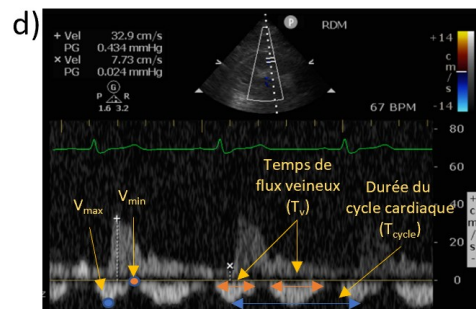


$$\text{Ratio systole/diastole} = \frac{S}{D}$$

$$\text{Fraction de remplissage systolique} = \frac{S_{TVI}}{D_{TVI}}$$



$$\text{Fraction de pulsatilité (FP)} = \frac{V_{\text{max}} - V_{\text{min}}}{V_{\text{max}}}$$



$$\text{Indice de stase veineuse} = \frac{T_{\text{cycle}} - T_v}{T_{\text{cycle}}}$$

$$\text{Indice d'impédance veineuse} = \frac{V_{\text{max}} - V_{\text{min}}}{V_{\text{max}}}$$

Figure 11. – Indices fréquemment utilisés dérivés de tracés Doppler

Légende : a) Tracé artériel rénal sur lequel sont calculés l'indice de résistance (IR) et l'indice de pulsatilité (IP) en fonction des vitesses systolique (V_s), diastolique (V_d) et moyenne (V_{moy}). Cette dernière est calculée en fonction de l'intégrale des vitesses (TVI) divisée par le temps. b) Tracé Doppler de la veine hépatique sur lequel est calculé le ratio systole/diastole des vitesses ainsi que la fraction de remplissage systolique. c) Tracé Doppler de la veine porte sur lequel la fraction de pulsatilité portale est calculée en fonction des vitesses maximale (V_{max}) et minimale (V_{min}) durant le cycle cardiaque. d) Tracé Doppler rénal illustrant le flot artériel (supérieur à la ligne de base) et veineux (inférieur à la ligne de base) sur lequel sont calculés l'indice de stase veineuse et l'indice d'impédance veineuse.

La vitesse du sang dans les vaisseaux de gros et de moyen calibres durant le cycle cardiaque peut être interrogée en utilisant l'échographie Doppler pulsée qui permet l'étude du tracé temps/vitesse. Pour bien interpréter celui-ci, il est nécessaire de comprendre ce qui influence la vitesse sanguine dans les artères et les veines.

Les facteurs influençant les tracés Doppler artériels et veineux

Le débit sanguin dans un vaisseau est généré par la différence de pression entre les deux extrémités (ΔP) ainsi que par les résistances (R) entre ces deux points :

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$

La vitesse (V) dépend du débit sanguin (Q) ainsi que de l'aire transversale (A) du vaisseau au site d'interrogation :

$$V = \frac{Q}{A} = \frac{\Delta P}{R \times A}$$

Conséquemment, la vitesse sera affectée par le débit sanguin, l'aire du vaisseau au site d'interrogation et par la résistance vasculaire. Cependant, le système circulatoire est un organe complexe. Le caractère pulsatile de la circulation ainsi que les propriétés des vaisseaux, telle la compliance, affecteront la forme du profil de vitesse. Les profils de vitesses obtenus dépendront du site où l'examen sera effectué, tel qu'illustré à la [figure 12](#) de la page 91. L'interprétation des tracés artériels et veineux dans l'optique de l'évaluation de la congestion est présentée dans les prochaines sections.

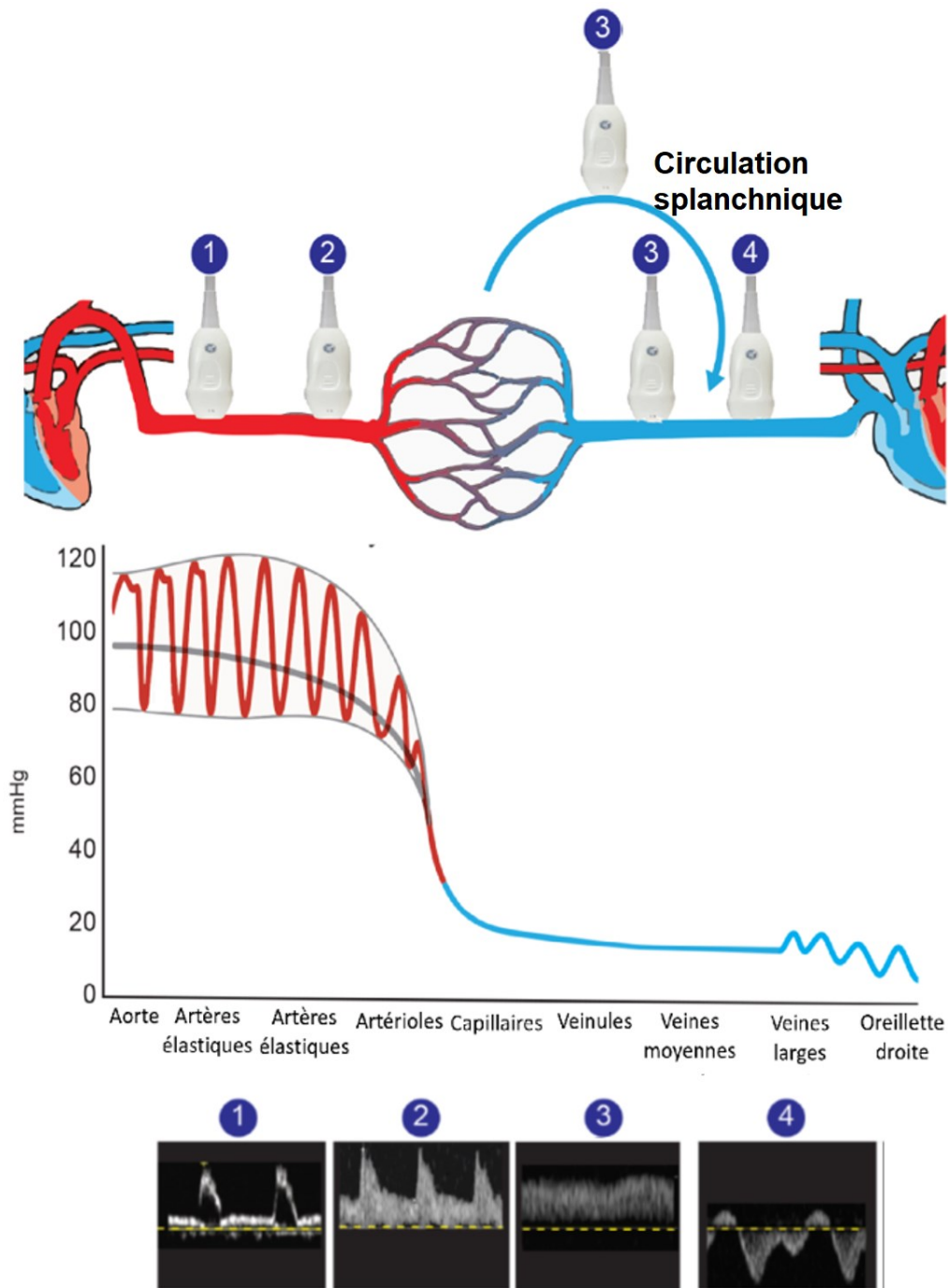


Figure 12. – L'évaluation du système circulatoire par échographie Doppler pulsé

Légende : Le profil de vélocité dépendra du site interrogé, par exemple l'aorte (1), les artères périphériques (2), les veines périphériques (3) et la veine cave inférieure et ses tributaires (4) tels que les veines hépatiques.

Le Doppler artériel périphérique

Un profil artériel sera caractérisé par un pic correspondant à la systole suivi d'un profil de vitesses diastoliques. Les facteurs qui affectent l'indice de pulsativité Doppler (PI_{Doppler}) peuvent être résumés grâce à cette équation (457) :

$$PI_{\text{Vitesse}} \propto PI_{\text{Pression}} \times \frac{\text{Résistance}}{\text{Impédance}}$$

Où l'indice de pulsativité du pouls (PI_{Pression}) est dépendant de facteurs en amont du site interrogé (fonction cardiaque, valve aortique, élasticité des artères principales). La résistance représente l'opposition du lit vasculaire en aval à un flot sanguin continu. Finalement l'impédance est un concept complexe qui peut être simplifié comme l'opposition à un flot pulsatile (457, 458). Elle dépend des caractéristiques du vaisseau interrogé, incluant sa compliance et sa taille (459). Cependant, l'impédance dépend également de la réflexion de l'onde de pouls provenant des tissus en aval. Conséquemment, dans cette relation, l'impédance est également reliée à la résistance de la circulation étudiée (460, 461). Cette relation sera complexe et variable en fonction de l'endroit où les vitesses sont interrogées dans le système artériel. Les changements dans l'impédance expliquent que la forme du tracé Doppler. Celui provenant de l'artère carotide externe, desservant un territoire à haute résistance (muscles), présente des vitesses diastoliques très basses. À l'inverse, celle de la carotide interne, desservant un territoire à basse résistance (cerveau), présente des vitesses diastoliques beaucoup plus élevées ([figure 13](#) de la page 93).

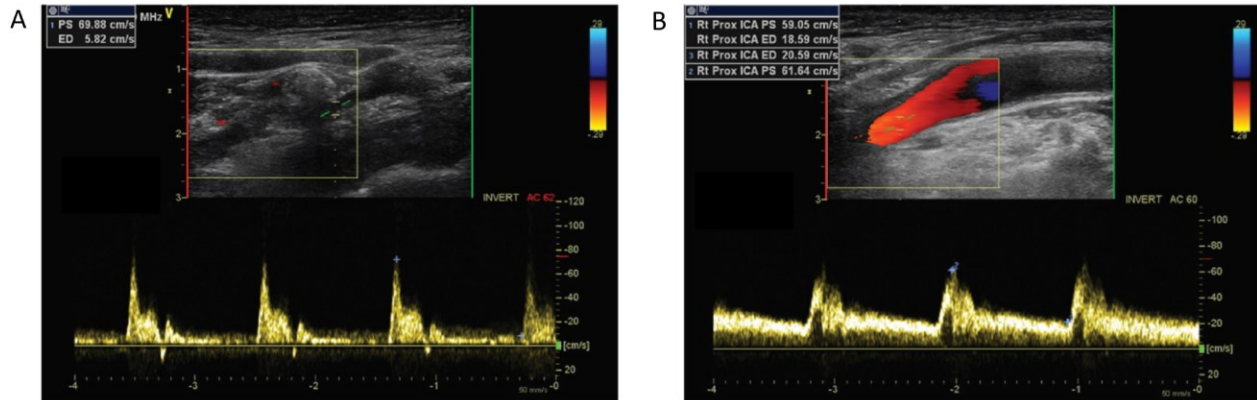


Figure 13. – L'influence des caractéristiques des tissus sur le profil Doppler artériel pulsé

Légende : Cet effet est illustré en comparant la forme du tracé provenant de l'artère carotide externe (A) irrigant un lit vasculaire de haute résistance et de l'artère carotide interne (B) irrigant un lit vasculaire de faible résistance. La vélocité diastolique est plus basse dans l'artère carotide externe étant donné la résistance plus élevée.

Les facteurs cliniques qui influencent fréquemment ces paramètres sont présentés au [tableau 13](#) de la page 93. Il est important de comprendre que contrairement à ce qui est fréquemment véhiculé, les indices calculés ne sont ni une mesure directe de la perfusion, ni une mesure directement proportionnelle à la résistance périphérique. Bien que ces éléments puissent influencer la forme du tracé, des changements importants peuvent survenir dans ces paramètres sans engendrer de différence significative dans les indices calculés (457). Des expériences chez l'animal ont démontré que les indices Doppler (IR ou IP) étaient mal corrélées avec le débit sanguin (462) et que l'impact de résistance des tissus en aval n'était significatif que lorsque l'impédance était incluse dans le modèle (457, 461).

Tableau 13. Facteurs influençant le tracé Doppler artériel

	Paramètres
Pression de pouls (facteur en amont de la mesure)	<ul style="list-style-type: none"> - Rigidité vasculaire : âge, athérosclérose - Maladie de la valve aortique - Volume d'éjection - Fréquence cardiaque - Sténose artérielle sur le trajet
Résistance (facteurs en aval)	<ul style="list-style-type: none"> - Caractéristiques physiologiques du lit vasculaire en aval - Vasoconstriction - Occlusion : e.g. embolie, microangiopathie - Compression extrinsèque (syndrome du compartiment abdominal) - Compression intrinsèque, syndrome du compartiment rénal : œdème interstitiel, hypertension veineuse, obstruction urinaire. - Athérosclérose du lit vasculaire en aval
Impédance	<ul style="list-style-type: none"> - Caractéristiques du vaisseau interrogé : <ul style="list-style-type: none"> o Compliance o Taille o Vasoconstriction/vasodilatation - Réflexion de l'onde par le lit vasculaire en aval : affectée par les facteurs mentionnés dans la catégorie résistance ci-haut

À la lumière de ces éléments, la congestion veineuse pourrait s'accompagner d'une élévation des indices IR et IP en raison de l'élévation de la résistance vasculaire secondaire à l'augmentation de la pression intracapsulaire par l'œdème interstitiel ainsi que de la compression extrinsèque du rein en cas d'hypertension intra-abdominale. De manière analogue, l'augmentation de l'IP au Doppler transcrotien est utilisée pour évaluer la sévérité d'une hypertension intracrânienne (463, 464), comme illustré à la [figure 14](#) de la page 95 . Des données préliminaires suggèrent que l'élévation de la PVC pourrait affecter le IP et pourrait donc être un marqueur de congestion veineuse (465).

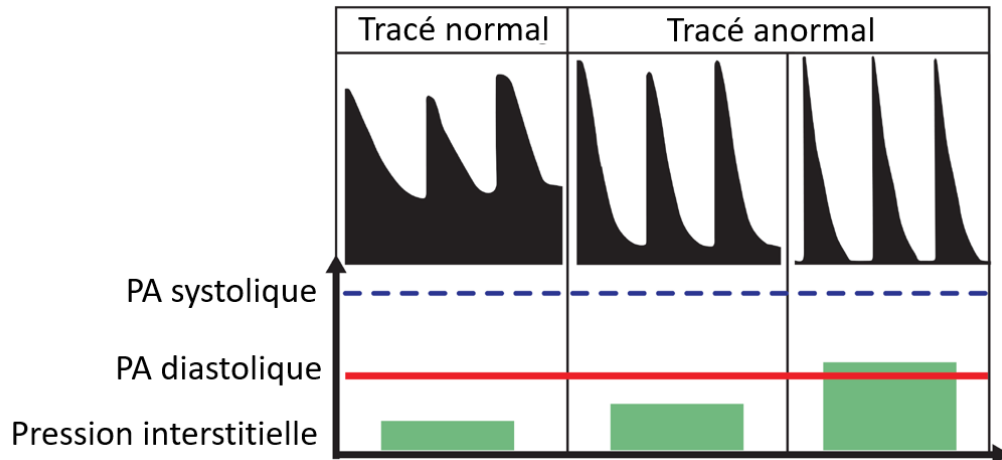


Figure 14. – Effet de l’augmentation de la pression interstitielle sur le tracé artériel

Légende : PA : pression artérielle. Adapté avec permission de Denault et al. (435).

Néanmoins, il demeure incertain si l’augmentation des IR et IP rénaux en réponse à une congestion cliniquement significative pourra être détectée. Ohuchi et al ont démontré une corrélation modérée ($r=0.40$ $p<0.001$) entre la PVC et l’IR rénal dans une cohorte de patients ayant subi une chirurgie cardiaque pour anomalie congénitale (466). Cette observation a aussi été notée chez les patients souffrant d’insuffisance cardiaque chronique (467). Cependant, il n’est pas clair si ce paramètre s’avère utile cliniquement. À titre d’exemple, nous avons rapporté un cas d’insuffisance rénale congestive sévère en raison d’une sténose de la veine cave inférieure s’étant rapidement résolue à la suite d’une angioplastie de la sténose (416). L’IR mesuré avant la procédure était dans les limites de la normale (0,61) et est demeuré similaire deux semaines après l’angioplastie (0,60) (résultats non publiés). Dans ce cas, non seulement l’IR pris isolément n’aurait pas évoqué ce diagnostic, mais la résolution efficace de la congestion ne semble pas avoir affecté ce paramètre de façon significative.

Finalement, il est incertain qu’il sera possible d’attribuer un changement de l’IR ou de l’IP au phénomène de congestion considérant l’aspect multifactoriel de ces indices. Par exemple, il est bien décrit que l’IR s’élèvera en contexte de nécrose tubulaire aiguë en raison d’une augmentation importante des résistances vasculaires rénales par vasoconstriction inappropriée

et œdème rénal tel que précédemment discuté à la [section 2.1](#) (468-471). Dans le contexte d'une IRA survenant après une chirurgie cardiaque, il serait donc impossible de différencier une nécrose tubulaire aiguë d'une IRA de nature congestive sur la base de l'IR. Une hypothèse intéressante serait que la comparaison l'IR mesuré à plusieurs sites pourrait permettre de différencier un processus local d'un processus systémique (472), comme illustré à la [figure 15](#) de la page 96. Cette approche a été étudiée chez des patients avec une altération chronique de la fonction rénale et suggère que cette comparaison serait davantage informative que la valeur de l'IR rénal prise individuellement (473). Il faut cependant noter que l'hypertension portale pourrait affecter les tracés artériel des organes pour lesquels le retour veineux s'effectue via la circulation splachnique.

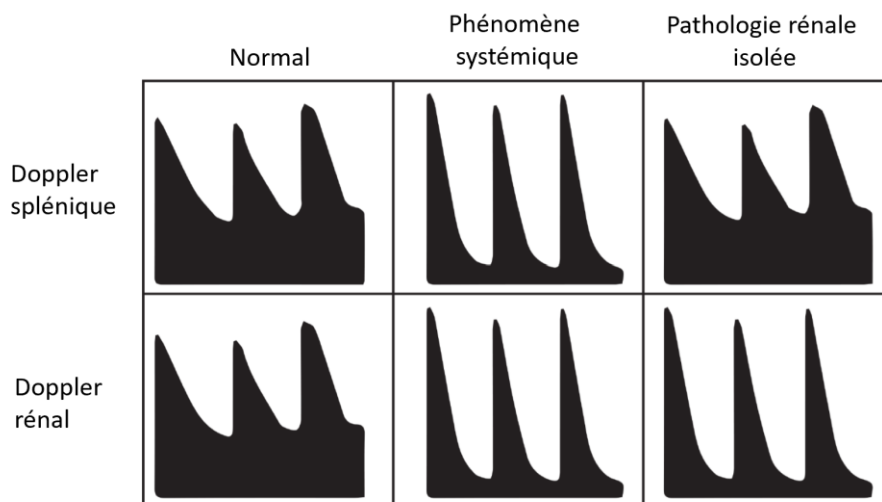


Figure 15. – Comparaison des tracés Doppler artériels périphériques à différents sites

Le Doppler veineux périphérique

Les variations des vitesses du sang dans le réseau veineux systémique sont influencées par une gamme de facteurs différents. La source du sang, le réseau capillaire, est non pulsatile. Cependant, les variations de pression dans l'oreillette droite durant le cycle cardiaque produisent un pouls veineux triphasique. Conséquemment, le gradient de pression entre la périphérie et l'oreillette droite est variable durant le cycle cardiaque, ce qui affectera les vitesses sanguines. Un profil Doppler veineux sera caractérisé par une ondulation triphasique qui correspond aux variations de pression dans l'oreillette droite durant le cycle cardiaque, tel qu'illustré à la [figure 16](#) de la page 98. Une première phase systolique représente le retour veineux induit par la dilatation de l'oreillette droite ainsi que le mouvement du ventricule droit qui se contracte de la base à l'apex (entraînant le mouvement de l'anneau tricuspide), contribuant au remplissage de l'oreillette. Cette phase du retour veineux prédomine en général et représente la descente X sur l'onde de PVC. Une seconde phase diastolique représente le retour veineux accompagnant l'ouverture de la valve tricuspide et le remplissage du ventricule droit. Cette phase du retour veineux est représentée par la descente Y sur l'onde PVC. La troisième phase représente la contraction auriculaire entraînant un flot rétrograde bref. Celle-ci est démontrée par l'onde a sur le tracé de PVC.

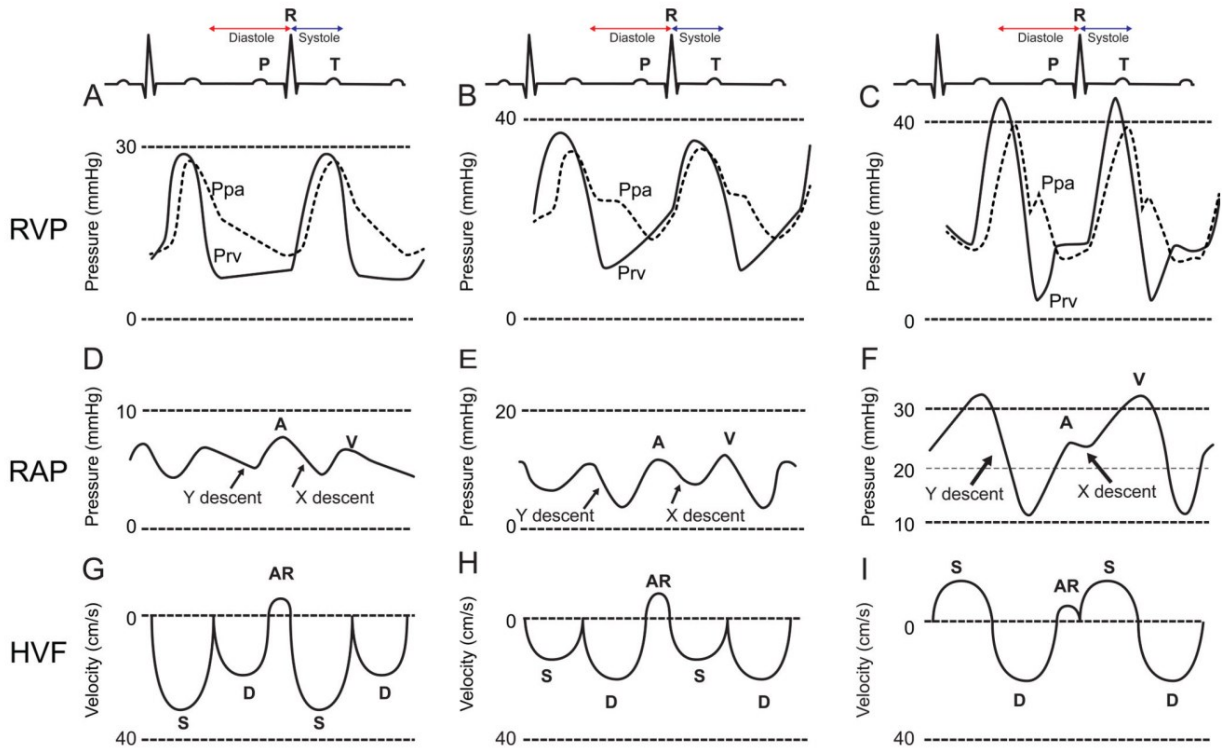


Figure 16. – Variations de pression et de vitesses dans la circulation veineuse

Légende : Variations de pression dans le ventricule droit (P_{rv}) et l'artère pulmonaire (P_{pa}) (A, B, C), dans l'oreillette droite (RAP) (D, E, F) ainsi que les variations des vitesses dans les veines centrales, telles les veines hépatiques (HVF) (G, H, I), durant le cycle cardiaque. Ces profils changeront en fonction des pressions de remplissage du ventricule droit, de normales (A, D, G) à modérément augmentées (B, E, H), jusqu'à très augmentées (C, F, I). Abréviations : S : systole; D : diastole. Tiré avec permission d'Amsallem et al. (474).

Deux éléments sont pertinents à considérer dans l'interprétation du signal Doppler veineux : les modifications pouvant survenir dans sa forme et la transmission à travers le réseau veineux.

Premièrement, le changement dans la forme du profil Doppler veineux est en mesure de fournir des informations sur la fonction ventriculaire droite. Il a été d'abord démontré que la diminution de la phase systolique par rapport à la phase diastolique était fréquemment présente

chez les patients avec une PVC augmentée (475-477). Par la suite, il a été noté que la prédominance de la phase diastolique comparativement à la phase systolique était corrélée aux marqueurs de fonction systolique du ventricule droit (478). Globalement, ce profil pourrait être causé par la perte de la fonction réservoir de l'oreillette droite en raison de la pression augmentée et potentiellement aggravée par la diminution du mouvement de l'anneau tricuspide, en conséquence d'une dysfonction systolique du ventricule droit, qui contribue généralement au retour veineux durant la systole. Dans ces conditions, le gradient de pression entre la périphérie et l'oreillette droite est très diminué, voire absent, ce qui explique la diminution du retour veineux durant la systole. Le retour veineux s'effectue de façon rapide durant la diastole lors de l'ouverture de la valve tricuspide. Sur l'onde de PVC, ces changements se traduisent par une réduction de l'amplitude de la descente X par rapport à la descente Y. Finalement, dans des cas sévères ou s'il y a présence de régurgitation tricuspide importante, la composante systolique peut être rétrograde.

Ces modifications peuvent être observées dans la veine cave et ses tributaires. Un site d'interrogation utile cliniquement s'avère être les veines hépatiques, comme présenté à la [figure 17](#) de la page 100. Dans l'évaluation de la congestion veineuse, l'interrogation des veines hépatiques a deux rôles. Premièrement, l'observation d'une phase diastolique prédominante par rapport à la phase systolique suggère une PVC élevée, tel qu'expliqué précédemment. Cette observation a été faite pour la première fois par Nagueh et al chez 85 patients pour lesquels une mesure de la PVC était disponible (475). Une prédominance de la phase diastolique était associée à une altération de la fonction ventriculaire droite (478) ainsi qu'à une PVC élevée, une observation qui a été par la suite observée à nouveau dans d'autres études (476-478), mais pas de façon unanime (479, 480). De plus, une phase systolique rétrograde suggère une insuffisance tricuspide marquée et hémodynamiquement significative (481-483). Étant donné que la régurgitation tricuspide est de nature fonctionnelle dans plus de 90 % des cas, sa présence est généralement suggestive d'insuffisance cardiaque droite (484) et est régulièrement associée à une altération de la fonction rénale chez l'insuffisant cardiaque (485, 486).

Finalement, un signal complètement monophasique avec absence de variation durant le cycle cardiaque suggère une obstruction au retour veineux situé entre le site d'interrogation et

l'oreillette droite, faisant en sorte que les variations de pression ne sont pas transmises (487). Ce signal est important à reconnaître car la levée de l'obstruction pourrait permettre de résoudre le phénomène congestif. Un exemple est présenté à la [figure 18](#) de la page 101.

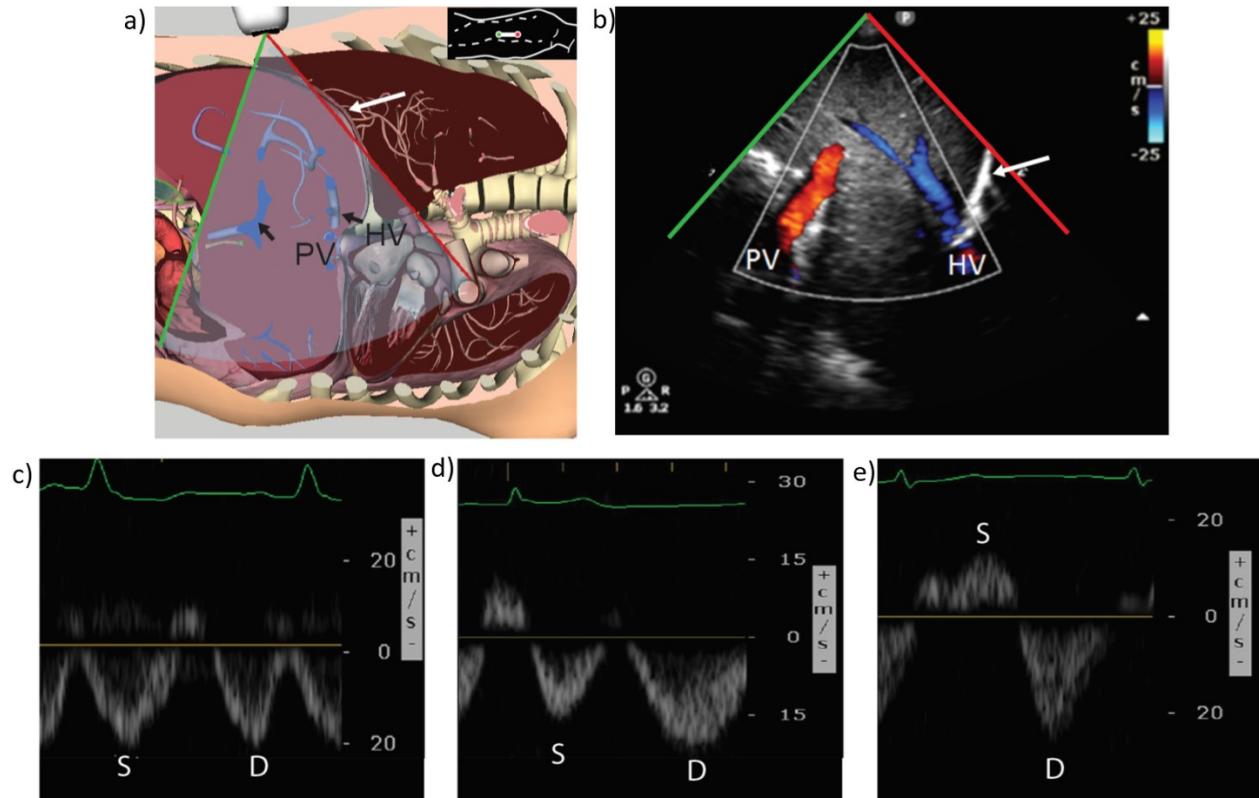


Figure 17. – Échographie Doppler pulsé de la veine hépatique

Légende : a) Position de la sonde au niveau de la ligne mid-axillaire pour obtenir une coupe coronale du foie. b) Veine porte (PV) et veine hépatique droite (HV) au sein du parenchyme hépatique identifiées grâce au Doppler couleur. c) Tracé normal au niveau de la veine hépatique démontrant une composante systolique (S) égale ou supérieure à la composante diastolique (D). d) Tracé démontrant un composante S inférieure à la composante D suggérant une pression centrale élevée. e) Composante S renversée suggérant la présence d'insuffisance tricuspидienne et/ou de dysfonction ventriculaire droite. (Reproduit avec permission de Beaubien-Souliny et al. (488).)

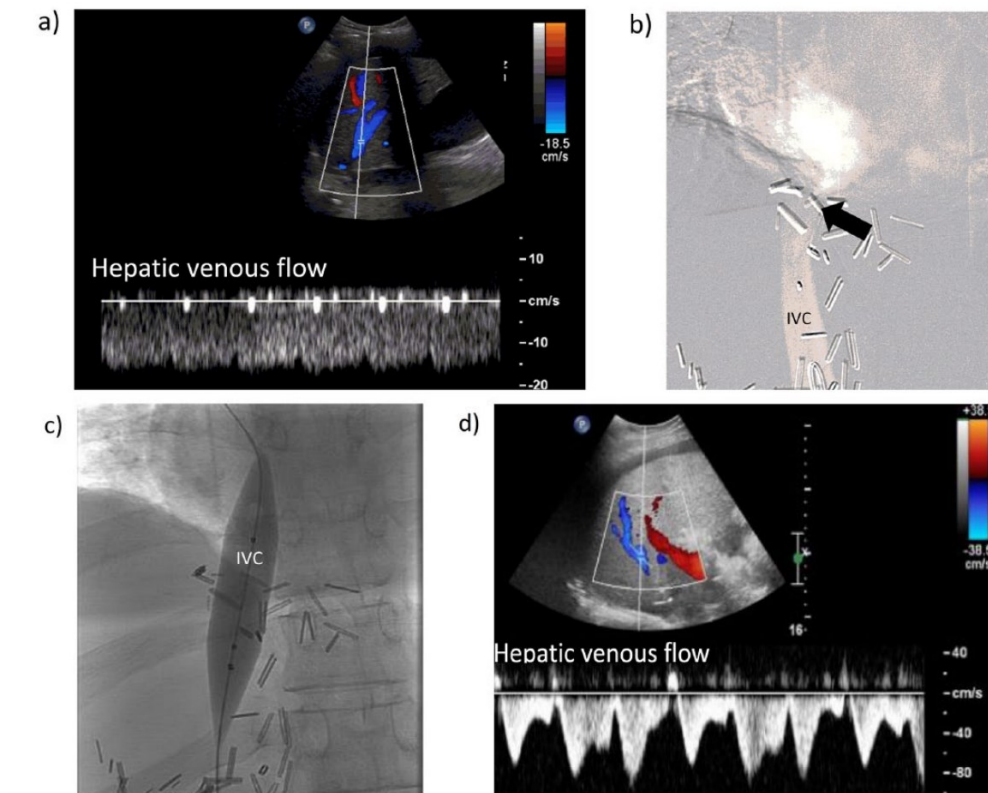


Figure 18. – Impact d'une obstruction au retour veineux sur la veine hépatique

Légende : Un signal monophasique (a) est causé par une sténose de la veine cave inférieure au niveau de l'anastomose (flèche noire), tel que démontré à l'angiographie chez un patient transplanté hépatique présentant une insuffisance rénale aiguë (b). À la suite de l'angioplastie (c), le signal triphasique normal est retrouvé au sein de la veine hépatique (d). Reproduit avec la permission de Beaubien-Souligny et al. (416).

La deuxième composante importante à considérer au niveau du Doppler veineux est la transmission du pouls veineux dans le réseau veineux. Celle-ci est influencée par les propriétés de ces vaisseaux. Tandis que le réseau artériel est caractérisé par une basse compliance et une haute résistance, le réseau veineux possède, en temps normal, une haute compliance et une quasi-absence de résistance au retour veineux vers l'oreillette droite. Ces caractéristiques font en sorte que les variations de pression sont atténuées proportionnellement à la distance de l'oreillette droite. La conséquence est que l'interrogation par échographie Doppler d'une veine

périphérique, telle que les veines rénales interlobaires, sera habituellement caractérisée par un signal monophasique sans variations significatives des vitesses durant le cycle cardiaque.

La distension veineuse modifie drastiquement les propriétés du système en engendrant une baisse de compli-ance. L'influence de ce phénomène sur la transmission du pouls veineux vers la périphérie est illustrée à la [figure 19](#) de la page 102. Le système veineux ayant perdu la compli-ance qui le caractérise normalement, les variations de pression dans l'oreillette droite seront transmises sans atténuation à la périphérie. L'extrême de ce phénomène est à l'origine de l'observation à l'examen physique d'un foie pulsatile ou de varices pulsatiles dans les formes avancées d'insuffisance cardiaque et particulièrement en présence d'insuffisance tricuspidi-enne (489-491).

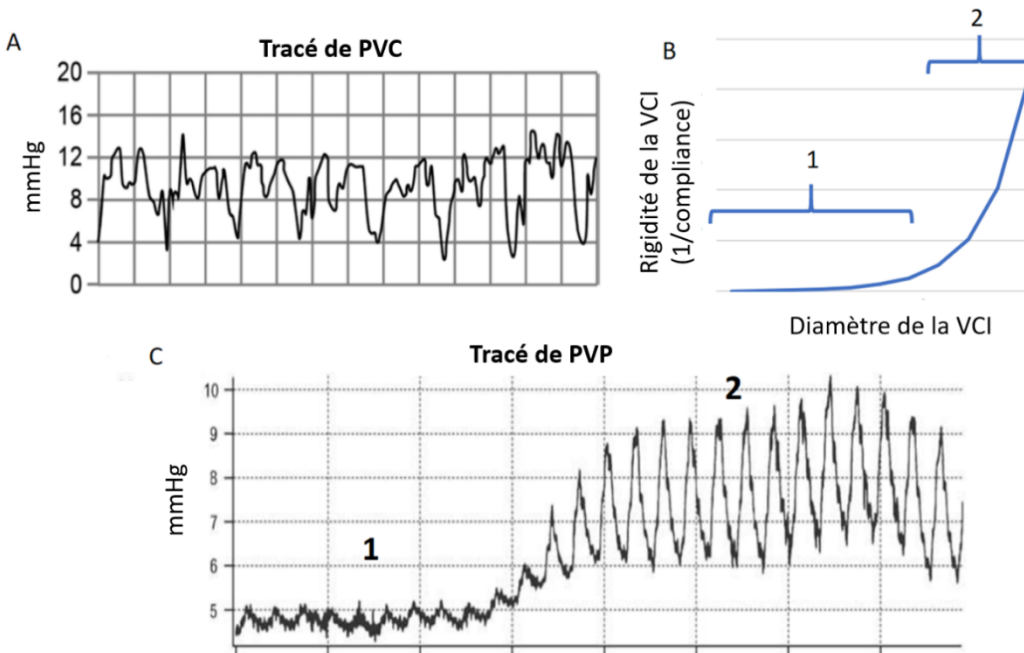


Figure 19. – Tracé de pression veineuse périphérique (PVP) et compli-ance veineuse

Légende : A) Tracé de la pression veineuse centrale (PVC). B) Compli-ance veineuse en fonction de l'augmentation du diamètre de la veine cave inférieure (VCI). C) Tracé de pression veineuse périphérique (PVP) normale (1), puis illustrant l'effet d'une diminution de la compli-ance veineuse (2) caractérisée par une augmentation de la pression veineuse moyenne et de la pression de pouls veineuse. Tiré avec permission de Wardhan et al et Sperry et al (492, 493).

L'échographie Doppler pulsé permet de détecter cette transmission rétrograde du pouls veineux en périphérie. Par exemple, le tracé habituellement monophasique et continu retrouvé dans les veines interlobaires peut laisser place à un profil discontinu avec des interruptions des vitesses veineuses durant le cycle cardiaque (494). Dans ce contexte, le profil veineux détecté prendra une forme similaire à celui observé au niveau des veines hépatiques comprenant une phase systolique et diastolique. Comme décrit plus haut, l'augmentation des PVC surajoutée à une dysfonction ventriculaire droite et/ou une régurgitation tricuspidiennne mène à une réduction de la composante systolique du retour veineux. Conséquemment, on observera sur le Doppler intrarénal veineux une progression d'un flot continu monophasique (type 1) vers un flot discontinu biphasique présent en systole et en diastole (type 2), puis vers un flot discontinu seulement présent en diastole (type 3) à fur et à mesure que le degré de congestion veineuse progresse, comme illustré à la [figure 20](#) de la page 103.

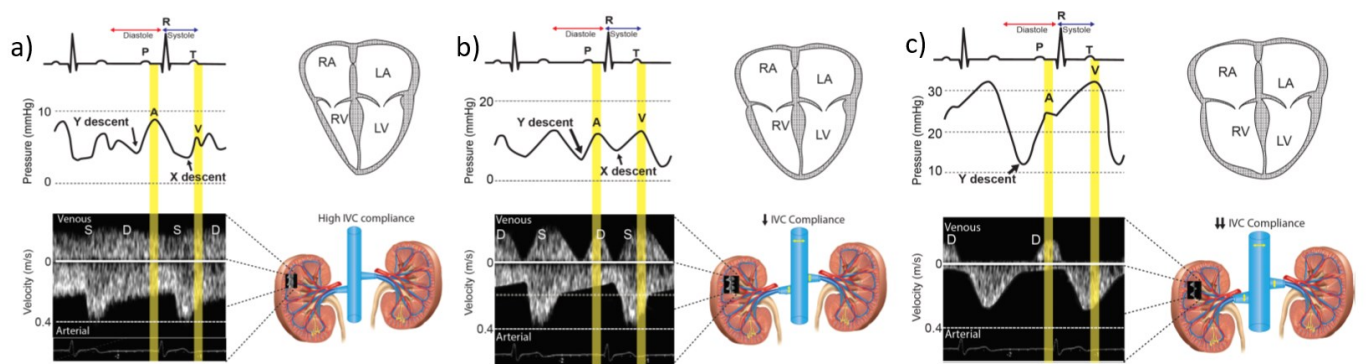


Figure 20. – Profil de vitesses au Doppler intrarénal veineux

Légende : a) Profil continu monophasique témoignant d'une compliance veineuse systémique normale. b) Profil discontinu biphasique avec signal présent en systole et en diastole témoignant d'une baisse de la compliance veineuse systémique, mais d'un retour veineux qui demeure efficace en systole. c) Profil discontinu monophasique avec signal uniquement en diastole témoignant d'un retour veineux fortement compromis en systole en raison d'une insuffisance cardiaque droite. Tiré avec permission de Beaubien-Souliny et al. (495).

Il a été démontré que le profil Doppler veineux intrarénal change en réponse à certains facteurs. Nijst et al. ont procédé à une expansion volémique suivie d'un traitement diurétique chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque en comparaison avec des volontaires sains (496). La présence d'un flot discontinu était notée chez respectivement 30 % et 20 % des patients en insuffisance cardiaque avec FEVG diminuée ou normale, mais chez 0 % des volontaires sains. L'expansion volémique a provoqué la transition vers un profil discontinu chez 50 % et 60 % des patients avec insuffisance cardiaque, mais chez 0 % des volontaires sains (496). Ces altérations se sont résolues à la suite du traitement par diurétique.

Le Doppler intrarénal veineux pourrait représenter une information essentielle sur la sévérité du phénomène de congestion. Dans une cohorte de 217 patients insuffisants cardiaques, dont 151 patients hospitalisés et 73 patients ambulatoires, les catégories de profils veineux étaient corrélées à l'augmentation de la PVC (497). Dans cette étude, Iida et al ont démontré que la présence d'un profil de type 2 ou d'un profil de type 3 était associée à un risque augmenté d'hospitalisation ou de mortalité à 1 an (OR ajusté : 6,85 IC : 2,82-16,6 $p < 0,001$ et OR ajusté : 17,8 CI : 7,62-41,9 $p < 0,001$ - respectivement), comme présenté à la [figure 21](#) de la page 105. De plus, les patients présentant un profil de type 3 avaient en moyenne un DFGe plus bas que les patients ayant un profil de type 1 ou 2 (55 ± 22 vs 67 ± 22 vs 67 ± 24 $p = 0,005$, respectivement).

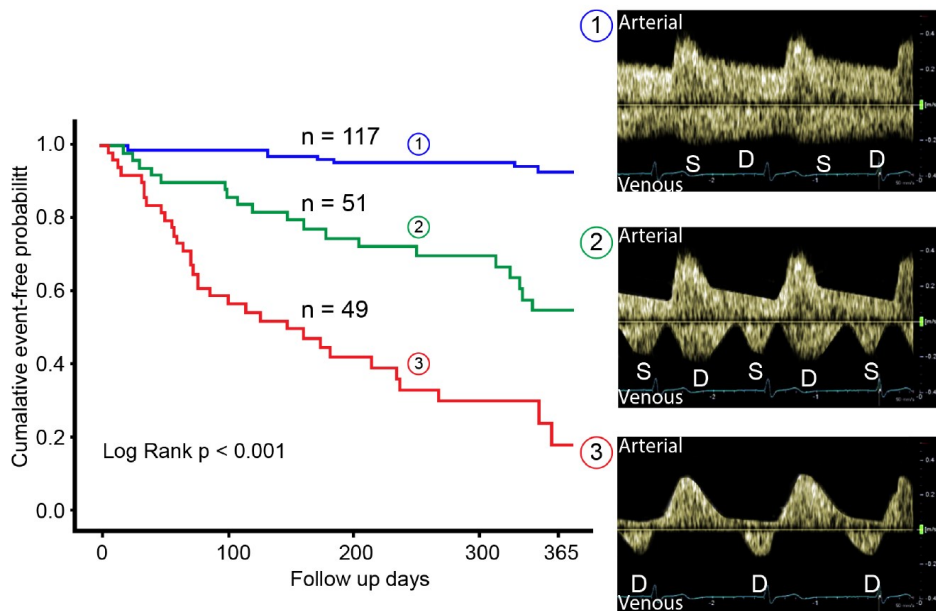


Figure 21. – Pronostic relié au profil intrarénal veineux chez l'insuffisant cardiaque

Légende : (A) Courbe de Kaplan-Meier à 1 an pour la probabilité de mortalité de causes cardiaques ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez 217 patients selon la catégorie de profil de vitesses veineuses rénales incluant 1) continu et monophasique durant le cycle cardiaque; 2) discontinu et biphasique (systole et diastole) durant le cycle cardiaque; et 3) discontinu monophasique uniquement en diastole. Adapté de Iida et al.(497), reproduit avec la permission de Beaubien-Souligny et al. (427)).

Comme présenté, l'étude du profil Doppler veineux peut mener à une classification en termes de catégories mentionnées plus haut. Elle peut également être quantifiée. Une approche est le calcul de l'index d'impédance veineuse, qui est mathématiquement similaire au calcul de l'index de résistance, tel que présenté à la [figure 11](#) de la page 89 (496, 498) :

Bien que cet indice soit utile pour établir un continuum de sévérité entre le profil de type 1 et de type 2, il faut noter que cet indice a un maximum de 1. Conséquemment, cette méthode n'établirait aucune différence entre les profils de types 2 et 3 alors que cette distinction semble

s'avérer cruciale selon les données provenant de l'étude de Iida et al (497), comme présenté à la figure 21 de la page 105.

Récemment, une autre méthode de quantification a été proposée par Hysain-Syed et al (499). L'index de stase veineuse rénale représente la proportion du cycle cardiaque durant laquelle un flot veineux rénal est détectable ([figure 11](#) de la page 89). Dans une étude incluant 205 patients avec hypertension pulmonaire, il a été démontré que l'index de stase veineuse augmentait en fonction de la sévérité du profil veineux. Le type de profil ainsi que l'index de stase veineuse était tous deux associés à un mauvais pronostic (décès ou progression de l'hypertension pulmonaire), mais l'utilisation de l'index de stase veineuse était associée à une légère amélioration de la prédiction du risque comparativement à la classification en catégories (aire sous la courbe ROC : 0,789 et 0,761, respectivement; $p=0,038$).

Il faut noter que d'autres facteurs peuvent affecter le profil Doppler intrarénal veineux. Ces facteurs ont probablement un impact sur la compliance des veines intrarénales. L'index d'impédance veineuse s'élève en contexte d'obstruction urologique aiguë (498, 500) et chez les patientes enceintes (501). Cependant, le type de profil n'est pas précisé dans ces publications. Dans une étude comprenant 164 volontaires sains et 58 patients avec néphropathie diabétique, Hwan-Jeong et al ont rapporté un index d'impédance légèrement plus élevé chez les patients diabétiques ($(0,32 \pm 0,18)$ vs $(0,38 \pm 0,18)$ $p < 0,01$) (502). Cependant, ils ont noté qu'un profil continu monophasique était présent chez la majorité des patients diabétiques et non diabétiques.

L'évaluation échographique de la congestion par l'examen par Doppler intrarénal veineux n'avait pas été étudiée chez les patients de chirurgie cardiaque avant les travaux présentés dans cette thèse. Les limites potentielles de cette technique et des considérations supplémentaires seront abordées au [chapitre 6](#).

Finalement, l'échographie Doppler de la veine fémorale commune pourrait représenter une modalité additionnelle pour obtenir de l'information sur la fonction ventriculaire droite. Selon les principes décrits précédemment, les variations de pression sont transmises à ce site et le profil de vitesses observé sera influencé par la compliance veineuse systémique ainsi que par le profil de retour veineux durant le cycle cardiaque. Généralement, le flot sanguin dans la veine

fémorale est unidirectionnel durant le cycle cardiaque. La présence d'un flot bidirectionnel avec un flot renversé en systole, à l'image de ce qui est observé au niveau de la veine hépatique, est hautement suggestive d'une fonction ventriculaire droite anormale (503-510). L'évaluation Doppler de la veine fémorale est présentée à la [figure 22](#) de la page 108. Notre groupe a récemment rapporté une première série de cas accompagnée d'une description de la technique (511). Nous avons notamment observé que le tracé fémoral veineux pouvait être corrélé au profil veineux dans la veine hépatique et aux courbes de pression centrale illustrés à la figure 16.

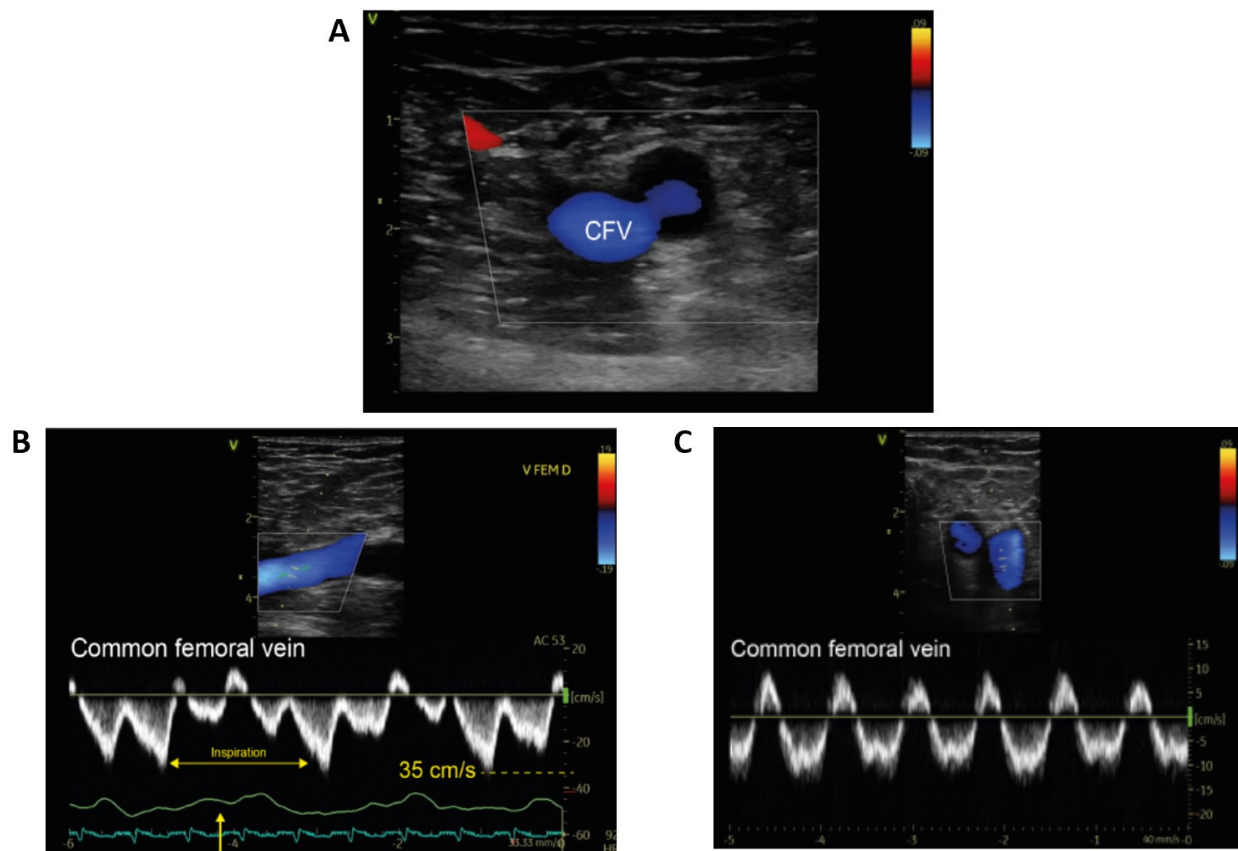


Figure 22. – Évaluation Doppler de la veine fémorale commune

Légende : A) Doppler couleur sur une coupe transversale de la veine fémorale commune (CFV). B) Un Doppler pulsé de la veine fémorale commune sur lequel est observé des variations normales durant le cycle cardiaque et la respiration sans composante rétrograde significative. C) Exemple d'un Doppler fémoral anormal présentant une composante rétrograde significative. Tiré avec permission de Denault et al (511).

L'avantage de cette méthode repose sur le fait que la veine fémorale est accessible rapidement avec un haut taux de succès. Elle pourrait donc être utilisée comme site rapide pour exclure la présence d'une dysfonction droite chez le patient critique ment malade et identifier les patients qui nécessitent un examen échographique plus approfondi. Les données en insuffisance cardiaque suggèrent qu'une veine fémorale avec un flot bidirectionnel et pulsatile est hautement

spécifique (89-100 %) pour une PVC élevée (504, 506, 508). Néanmoins, certaines limitations restent à souligner. Par exemple, la définition précise de ce qui constitue un tracé anormal varie d'une étude à l'autre (511). Selon les données disponibles, une vitesse rétrograde de >10 cm/s obtenue en corrigeant l'angle d'insonation, ou >50 % de la vitesse maximale antérograde (vers le cœur) pourrait être qualifiée d'anormale.

Le Doppler de la circulation portale

L'impact de la baisse de la compliance veineuse systémique influence également les vitesses dans le système splanchnique. La circulation splanchnique est isolée de la circulation systémique par les réseaux capillaires intestinal et splénique ainsi que par les sinusoides hépatiques, isolant en théorie cette circulation des variations de pression générées par le pouls artériel et veineux.

La veine porte du foie représente un site d'interrogation idéal pour l'échographie Doppler. La technique pour l'échographie Doppler de la veine porte par échographie transthoracique et trans-œsophagienne est présentée à la [figure 23](#) de la page 110 (512). Les vitesses observées dans la veine porte adoptent généralement un profil monophasique avec des variations minimales durant le cycle cardiaque (513, 514). Ces variations peuvent être quantifiées en comparant les vitesses maximale et minimale dans le cycle cardiaque. Dans les travaux présentés dans cette thèse, nous utiliserons la fraction de pulsativité (FP) portale définie tel que présentée à la [figure 11](#) de la page 89.

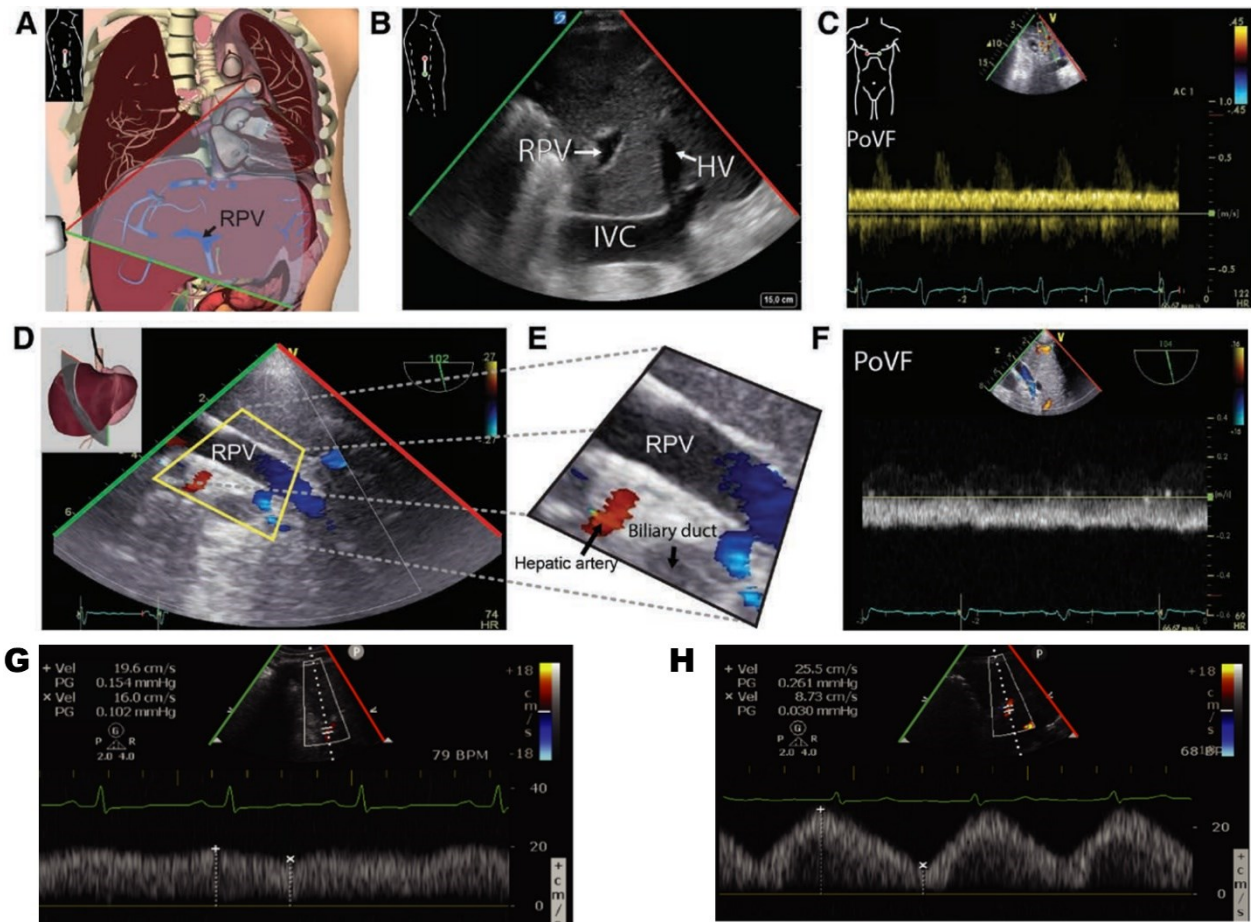


Figure 23. – L'évaluation du flot dans la veine porte par échographie Doppler pulsé

Légende : (A) Doppler portal par échographie transthoracique en utilisant une approche à partir de la ligne axillaire postérieure afin d'obtenir une vue coronale du foie. (B) Cette approche permet d'identifier la veine cave inférieure (IVC), la veine porte droite (RPV) et la veine hépatique (HV). (C) Un signal normal indiquera un flot portal (PoVF) monophasique en direction de la sonde tel qu'illustré. À noter que le signal supplémentaire sur l'image correspond à l'artère hépatique. (D) Doppler portal par échographie transœsophagienne transgastrique qui permet d'identifier la veine porte droite. (E) Le tracé Doppler pulsé indiquera des vitesses négatives puisque le flot sanguin se dirige en direction opposée de la sonde en utilisant cette approche. (G) Doppler portal normal avec une fraction de pulsativité de 18,4 %. (H) Doppler portal anormal avec une fraction de pulsativité de 65,8 %. Reproduit avec permission de Denault et al. (512).

Durant les années 90, quelques études ont décrit la présence d'une pulsativité du flot portal à l'échographie Doppler chez certains patients atteints d'insuffisance cardiaque (515, 516). Des exemples illustrant un flot normal et un flot portal pulsatile sont présentés à la figure 23 de la page 110. Cette trouvaille semblait reliée à l'augmentation de la PVC (516-519) et à la sévérité des symptômes d'insuffisance cardiaque (515, 517, 520). Celle-ci était également rencontrée en présence d'insuffisance tricuspидienne symptomatique (481, 521), bien que celle-ci puisse être absente malgré l'insuffisance tricuspидienne si la CVP est basse (516). La pulsativité du flot portal est corrélée à plusieurs paramètres échographiques de la fonction ventriculaire droite et gauche (520, 522) ainsi qu'au diamètre et à l'index de collapsibilité de la VCI (517).

Le facteur principal entraînant les variations de vitesse du flot portal semble être le degré d'élévation de la CVP. Lorsqu'une pulsativité significative est présente, la synchronisation du Doppler portal à l'électrocardiogramme démontre que les vitesses minimales surviennent durant la systole, alors que les vitesses maximales surviennent durant la diastole (514), ce qui est compatible à la diminution du retour veineux en systole telle que notée sur le Doppler hépatique. Une étude chez l'animal a confirmé que les variations du flot portal étaient abolies par le clampage de la VCI, alors que la pulsativité persiste lorsque l'artère mésentérique ou hépatique est clampée (523). Cependant, d'autres facteurs peuvent l'influencer. Les pulsations provenant de l'artère hépatique sont en communication directe avec le système porte via les sinusoides et peuvent produire un pic en systole chez certains patients. Cependant, la présence de celui-ci ne semble pas résulter en une diminution de la FP, du moins chez l'individu sain (524). Il est à noter que plusieurs rapports font état de la présence de pulsativité portale chez les individus sans pathologie, et ce, avec une incidence variable (515, 525, 526). Cette trouvaille est plus fréquente lorsque le groupe normal est composé de jeunes adultes (<40 ans) (525) que lorsque composé d'adultes d'âge moyen (>40 ans) (516, 518, 527). De plus, une corrélation inverse a été notée avec l'indice de masse corporelle dans une étude (525). La présence de pulsativité portale chez des individus jeunes et minces pourrait être reliée à la transmission des pulsations aortiques par contiguïté dans l'abdomen (526). Cependant, il est à noter qu'une dilatation de la VCI de nature bénigne est aussi notée chez ce genre de patient (528, 529).

La présence d'un profil hépatique veineux normal suggérant un retour veineux efficace et prédominant durant la systole pourrait possiblement identifier les patients chez qui la pulsatilité portale représente un phénomène physiologique (515). Finalement, la présence de stéatose hépatique pourrait agir comme une barrière à la transmission des variations de pression dans le système porte, réduisant donc l'importance de la pulsatilité portale (521, 527, 530).

La détection de pulsatilité portale pourrait identifier les patients avec une congestion veineuse significative. Dans une étude de cohorte comprenant 150 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque décompensée, Styczynski et al ont tenté de déterminer le paramètre échographique ayant la meilleure efficacité pour d'identifier les patients présentant une augmentation de la bilirubine sérique, un paramètre suggestif de congestion hépatique dans ce contexte (522). Ils ont découvert que la pulsatilité du flot portal représentait le paramètre échographique le plus intimement associé à la dysfonction hépatique en comparaison avec un examen détaillé de la fonction cardiaque droite et gauche. Une FP de plus de 50 % était associée à une haute probabilité d'observer une augmentation de la bilirubine sérique (OR : 29.16 CI : 11.95-71.18). Le seuil de 50 % semblait être le critère présentant une performance diagnostique maximale (sensibilité : 81 %, spécificité : 87 %).

Notre groupe à l'Institut de cardiologie de Montréal s'est intéressé à la signification clinique de la présence de pulsatilité portale chez les patients admis pour insuffisance cardiaque à l'urgence. Dans une étude de cohorte prospective de 95 patients, la FP à l'admission était associée à l'excursion systolique de l'anneau tricuspide, proportionnelle à la fonction systolique du ventricule droit, ainsi qu'à la pression systolique de l'artère pulmonaire estimée par échocardiographie (377). Chez les patients étudiés, la présence de pulsatilité portale (FP >50 %) au congé était un prédicteur important de mortalité (HR : 2.575 CI : 1.099-6.035 p : 0.03). De plus, la FP dans cette cohorte était la variable clinique le plus fortement associée avec la présence de lymphopénie (531). Cette observation suggère que le phénomène de congestion splanchnique menant à une altération de la fonction barrière de l'intestin pourrait entraîner des conséquences au niveau de la fonction du système immunitaire, notamment via le déclenchement d'une réponse inflammatoire systémique (295, 300).

La pulsatilité du flot portal n'avait jamais été décrite chez des patients de chirurgie cardiaque. Notre groupe a décrit, en 2017, une série de 14 patients présentant une PF ≥ 50 % en salle d'opération et aux soins intensifs (512). Parmi les caractéristiques de ces patients, nous avons noté une balance liquidienne cumulative positive (médiane : 3,8 L) ainsi qu'une PVC généralement élevée. Chez quelques-uns de ces patients, des examens répétés ont permis de constater la résolution de la pulsatilité portale suivant l'induction d'une balance liquidienne négative (512). Des considérations supplémentaires par rapport à cette technique seront présentées au [chapitre 6](#).

Nous avons aussi documenté la possibilité d'utiliser la veine splénique (512). La veine splénique fait partie du réseau veineux splanchnique et est en communication directe avec la veine porte principale, et peut donc représenter un site alternatif où documenter la pulsatilité veineuse. Ce site d'évaluation est particulièrement pratique lorsque l'échographie transœsophagienne est utilisée car l'angle d'interrogation du Doppler pulsé est optimal (512).

3.3.5 L'évaluation par l'œdème interstitiel par échographie

L'œdème interstitiel résultant de la congestion veineuse pourrait être potentiellement directement visualisé à l'aide de l'échographie deux dimensions. Bien que la présence d'œdème interstitiel rénal soit parfois évaluée qualitativement en observant l'échogénicité du cortex rénal, cette évaluation demeure subjective et non validée (532).

L'échographie pulmonaire peut être utilisée pour quantifier l'eau pulmonaire extravasculaire par la visualisation des artefacts nommés « lignes B » (533). Ceux-ci, en l'absence de facteurs confondants, sont proportionnels au degré d'œdème pulmonaire, et cette évaluation est supérieure à la radiographie pulmonaire simple (534). Cependant, cet examen ne donne pas d'information sur le degré de congestion périphérique, qui affecte les reins, et demeure d'une utilité limitée pour évaluer la congestion cardiogénique chez le patient critiquement malade

atteint du syndrome de détresse respiratoire de l'adulte ou de pneumonie virale. Une revue complète de la littérature sur l'échographie pulmonaire va au-delà du sujet de cette thèse.

L'œdème interstitiel pourrait être documenté par l'évaluation des structures digestives. De l'ascite peut s'accumuler au niveau abdominal si une insuffisance cardiaque sévère persiste de façon prolongée. De façon similaire, l'œdème intestinal, de l'estomac et/ou de la vésicule biliaire, est un signe d'hypertension portale qui est également bien décrit en insuffisance cardiaque (295, 535, 536). Bien que ces signes soient susceptibles d'en être de congestion veineuse sévère cliniquement significative, il est toutefois à noter qu'ils ne sont pas spécifiques à l'insuffisance cardiaque. Ils peuvent se retrouver en hypoalbuminémie sévère (537), en cirrhose hépatique (538) ainsi que dans des situations où une atteinte inflammatoire est présente au niveau de ces organes. Par exemple, la maladie inflammatoire de l'intestin (539), la colite infectieuse (540) ou la cholécystite, dont la forme acalculuse peut survenir chez le patient critiquement malade (541).

L'épaisseur de la paroi intestinale a été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Dans cette population, une paroi colique épaissie est associée à une détérioration des paramètres nutritionnels ainsi qu'à un état inflammatoire qui pourrait être médié par le syndrome cardio-intestinal, comme discuté à la [section 2.4](#) (295). Dans une étude de cohorte de 224 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque, Ikeda et al ont démontré que l'épaisseur colique moyenne était associée au risque de mortalité ou réhospitalisation pour insuffisance cardiaque (542). La faisabilité de cette technique n'a jamais été étudiée aux soins intensifs. Certaines observations à l'Institut de cardiologie ont permis d'identifier une paroi gastrique très épaissie, tel que présentée à la [figure 24](#) de la page 115. Cependant, cela représente probablement l'extrême du spectre de la congestion veineuse.

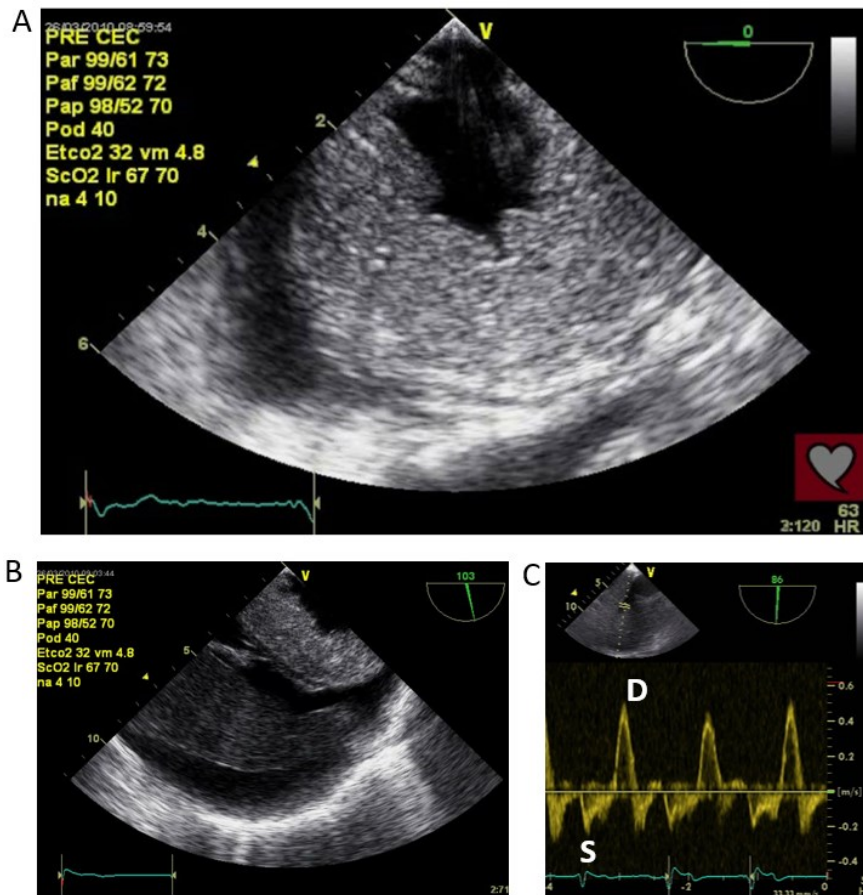


Figure 24. – Œdème de la paroi gastrique visualisé à l'échographie peropératoire

Légende : A) Œdème important de la paroi gastrique visualisé par échographie transœsophagienne peropératoire chez une femme de 70 ans nécessitant une réopération valvulaire mitrale, aortique et tricuspидienne visualisée au début de la chirurgie cardiaque avant l'amorce de la circulation extracorporelle (CEC). Cette patiente présentait une pression artérielle pulmonaire (PAP) de 98/52 mmHg et une pression de l'oreillette droite (Pod) de 40 mmHg. B) De l'ascite se retrouvait aussi à l'examen d'échographie et C) un Doppler de la veine hépatique anormal. Reproduit avec permission de Denault et al. (435).

Durant les essais préliminaires reliés aux travaux présentés dans cette thèse, nous avons tenté d'effectuer la mesure de l'épaisseur colique chez des volontaires sains. Nous nous sommes

heurté à des difficultés d'ordre technique. Notamment, la variabilité entre les mesures effectuées au sein d'une même image mais à des endroits différents était de l'ordre de 50-100 %. La communication avec une auteure d'un article récent sur cette méthodologie a été effectuée (295). Cette dernière a expliqué que cette mesure était techniquement difficile et qu'il était préférable qu'un seul observateur procède à toutes les mesures pour minimiser les problèmes de variabilité interobservateur. Il apparaît donc clair, en prenant connaissance de cette information, que la mesure de l'épaisseur intestinale serait difficile à utiliser dans les soins courants offerts aux patients.

3.3.6 Résumé de l'évaluation échographique de la congestion

Comme discuté dans les sections précédentes, l'évaluation clinique de la congestion ne repose pas uniquement sur un élément, mais bien sur la combinaison de plusieurs informations cliniques. L'évaluation échographique pourrait fournir un complément d'information essentiel pour pallier les limites des informations non échographiques. La [figure 25](#) de la page 117 illustre les différents examens échographiques pouvant être effectués pour évaluer le phénomène de congestion, tandis que le [tableau 14](#) de la page 118 fait le résumé des méthodes d'évaluation échographiques et non échographiques.

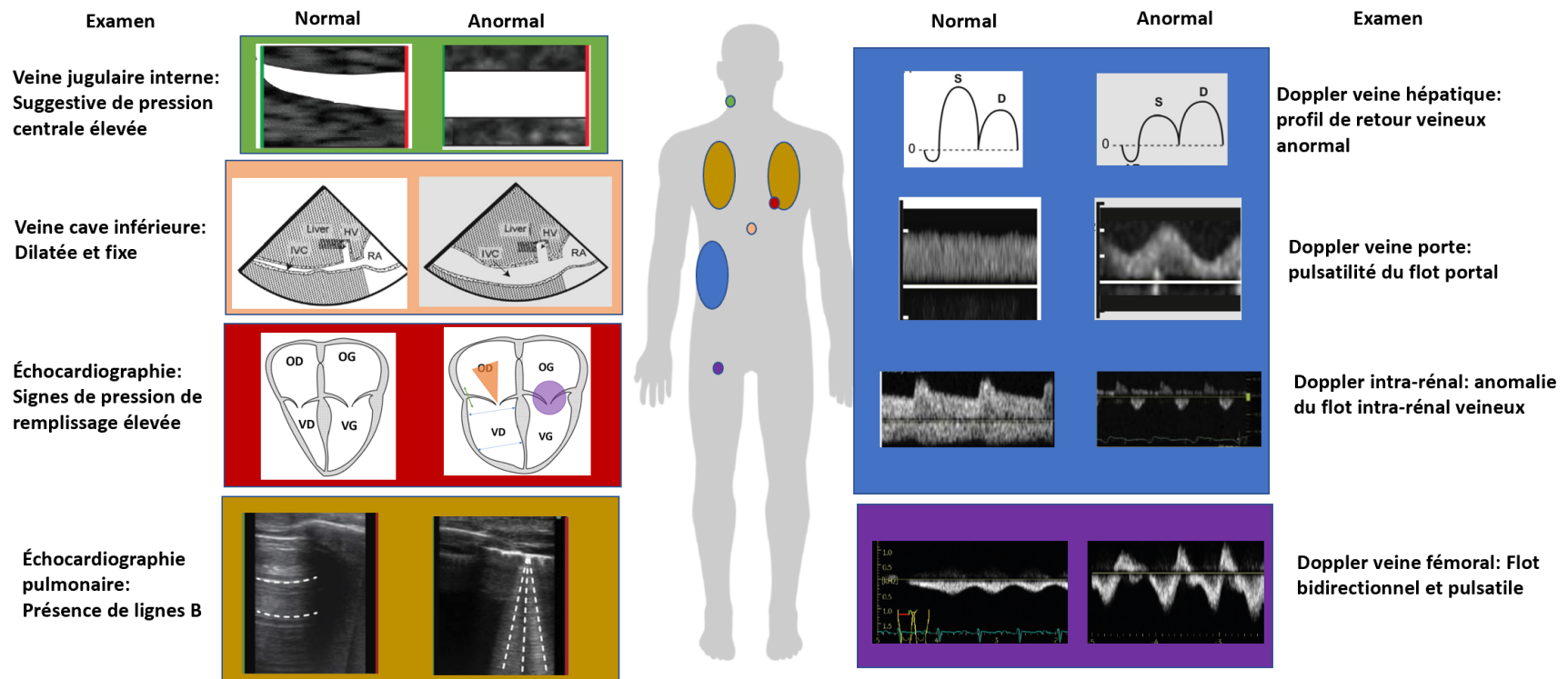


Figure 25. – Résumé des techniques d'évaluation échographique

Légende : L'évaluation comprend la visualisation de la veine jugulaire interne (vert) et la mesure des dimensions de la veine cave inférieure (rose), l'évaluation des pressions de remplissage ventriculaire par échographie cardiaque (rouge), l'interrogation du profil de vélocité dans la veine hépatique, la veine porte et les vaisseaux intrarénaux (bleu), ainsi que l'évaluation par échographie Doppler de la veine fémorale commune (mauve). Abréviations : OG : oreillette gauche; OD : oreillette droite; VG : ventricule gauche; VD : ventricule droit.

Tableau 14. Résumé des méthodes d'évaluation de la congestion veineuse

Méthodes non échographiques		
Balance liquidienne et poids	-	Avantage: objectif et déjà intégré dans les soins cliniques - Limites: peu fiable dans certains contextes, ne prend pas en compte le degré de congestion préexistante ou la fonction cardiaque
Évaluation de l'œdème périphérique	-	Avantage: élément de l'examen clinique de base - Limites: prend du temps à se développer, représente un phénomène multifactoriel avec large diagnostic différentiel
Évaluation des jugulaires	-	Avantage: élément de l'examen clinique de base - Limites : limitée chez une proportion significative de patients et peu précise
Mesures invasives de la PVC	-	Avantage: habituellement disponible en peropératoire chez les patients de chirurgie cardiaque - Limites: haut risque d'erreur dans la mesure, matériel invasif retiré tôt en postopératoire
Évaluation de la pression intra-abdominale	-	Avantage: hautement représentative d'une congestion cliniquement significative - Limites: mesure à risque d'erreur, nécessite cathéter vésical, diagnostic différentiel large
Mesure des peptides natriurétiques	-	Avantages: disponible et liée au pronostic en insuffisance cardiaque - Limites : coûteux, dosage affecté par la fonction rénale
Méthodes échographiques		
Mesure du diamètre et des variations respiratoires de la VCI	-	Avantages: rapide et haut taux de succès - Limites: discrimine seulement entre PVC basse, intermédiaire ou élevée; fiabilité discutable chez le patient ventilé mécaniquement
Estimation de la pression jugulaire veineuse	-	Avantages: rapide et complémente l'examen physique des jugulaires - Limites: même limites que celles ci-haut mentionnées
Interrogation du profil Doppler de la veine hépatique	-	Avantages: haut taux de succès, marqueur de la fonction cardiaque droite et de la PVC - Limite : peut être anormale sans congestion significative des organes
Interrogation du profil Doppler de la veine porte et de la veine splénique	-	Avantage: haut taux de succès, données suggérant que la présence de pulsatilité est indicatif de congestion cliniquement significative chez l'insuffisant cardiaque - Limites : possibles facteurs confondants, ex. âge, IMC, maladie hépatique
Interrogation du profil Doppler des veines intrarénales	-	Avantage: données suggérant que la présence d'un profil anormal est indicative de congestion cliniquement significative chez l'insuffisant cardiaque. - Limites : nécessite un utilisateur d'expérience avancée, taux d'échec plus élevé
Interrogation du profil Doppler de la veine fémorale	-	Avantages : très rapide et fenêtre échographique pratiquement toujours disponible - Limites : possibles facteurs confondants tels que la pression intra-abdominale
Échographie cardiaque pour l'identification de la dysfonction ventriculaire systolique ou diastolique et la quantification de l'hypertension pulmonaire	-	Avantages : identification des anomalies sous-jacentes susceptibles de contribuer au développement de la congestion veineuse - Limites : succès limité de l'échocardiographie dans la période peropératoire, nécessite un opérateur expérimenté

Chapitre 4 – Hypothèses de recherche

4.1 Préambule

Dans les sections précédentes, nous avons vu que l'IRA affecte une proportion significative de patients subissant une chirurgie cardiaque. Grâce aux données provenant de la recherche en insuffisance cardiaque, nous savons que la congestion veineuse est un des principaux mécanismes du syndrome cardiorénal. Nous savons également qu'une dysfonction cardiaque préexistante ou aiguë est un phénomène fréquent durant la période peropératoire de chirurgie cardiaque. Conséquemment, une proportion inconnue, mais probablement substantielle, de patients développent vraisemblablement une IRA congestive après la chirurgie cardiaque. À l'inverse de plusieurs étiologies d'IRA, une IRA congestive est susceptible de s'amender si des interventions visant la résolution de la congestion sont mises en place, mais est également susceptible de s'aggraver si des actions, telles que l'administration de liquides intraveineux, sont posées. Conséquemment, il serait important d'identifier les patients pour lesquels la congestion veineuse est un phénomène cliniquement significatif au niveau rénal. Malheureusement, à l'heure actuelle, nous ne disposons pas d'outil validé pour faire ce diagnostic. Celui-ci repose sur diverses méthodes cliniques ayant des limites substantielles.

La revue de la littérature sur le sujet de l'évaluation échographique de la congestion veineuse a identifié certaines méthodes qui offriraient la possibilité d'être intégrées dans l'évaluation des patients lors de la période peropératoire. L'évaluation par échographie Doppler veineuse, incluant la veine porte et les veines intrarénales, est une méthode qui a démontré des résultats encourageants dans le contexte des patients insuffisants cardiaques et qui apparaît aisément applicable au contexte de la chirurgie cardiaque.

4.2 Hypothèses de recherche

La première hypothèse explorée dans cette thèse est que la présence de pulsatilité du flot portal et la présence d'un profil intrarénal veineux anormal à l'échographie Doppler pulsé sont des signes suggestifs de congestion cliniquement significative dans le contexte de la chirurgie cardiaque. Pour ce faire, cet objectif nécessite de vérifier les déterminants de la présence de ces signes dans la période peropératoire.

La deuxième hypothèse est que la présence de ces signes échographiques est associée à un risque augmenté d'IRA subséquente dans la période postopératoire. Pour ce faire, l'évolution temporelle entre la présence de ces signes et l'évolution de la fonction rénale doit être décrite dans la période postopératoire.

La troisième hypothèse est que l'intégration de cette évaluation améliore l'évaluation clinique de la congestion par rapport aux mesures routinières utilisées dans la période peropératoire. Pour ce faire, les outils échographiques et non échographiques devront être combinés et comparés afin de déterminer leur capacité à prédire la survenue d'IRA après la chirurgie cardiaque.

4.3 Rationnelle des travaux de recherche inclus dans cette thèse

Cette thèse comprend 4 articles qui visent à évaluer les hypothèses précédemment mentionnées :

La première étude vise à décrire la présence de pulsatilité du flot portale pour la première fois dans une cohorte rétrospective de patients de chirurgie cardiaque, ainsi qu'à décrire des caractéristiques associées à ce signes, incluant la survenue d'IRA dans la période postopératoire (543).

La deuxième étude est une sous-étude d'une étude de cohorte prospective visant à documenter systématiquement la présence de pulsatilité du flot portal lors de la chirurgie cardiaque par échographie transœsophagienne et durant les premières 24 heures après la chirurgie par échographie transthoracique (544). Cette étude a pour objectif premier d'étudier les déterminants de la pulsatilité portale dans ce contexte.

La troisième étude est une étude de cohorte prospective durant laquelle des évaluations échographiques quotidiennes répétées du flot portal et du flot veineux intrarénal ont été effectuées jusqu'au jour 3 suivant la chirurgie cardiaque (488). L'objectif principal était d'étudier l'association entre la détection des signes échographiques et la survenue subséquente d'IRA. Cette étude était également la première à étudier les anomalies du flot veineux intrarénal en chirurgie cardiaque.

La quatrième étude est une réanalyse des données collectées dans l'étude précédente avec l'objectif de comparer l'utilité diagnostique de diverses combinaisons de paramètres échographiques (545).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

Chapitre 5 – Travaux de recherche

5.1 The association between pulsatile portal flow and acute kidney injury after cardiac surgery: a retrospective cohort study.

5.1.1 Introduction

À la suite d'une première description de la présence de pulsatilité du flot portal chez 14 patients de chirurgie cardiaque en 2014-2015 (512), la prise en note systématique de la présence de ce signe lors d'un examen d'échographie ciblée a été intégrée à la pratique de certains intensivistes à l'Institut de cardiologie de Montréal. Cela a permis d'effectuer une étude de cohorte rétrospective permettant la documentation de ce phénomène et d'établir une association préliminaire entre sa présence et la survenue d'IRA.

Pour ce projet, j'avais la charge de la rédaction du protocole, de la collecte de données, de l'analyse des résultats et de la rédaction du manuscrit. L'article fut publié en 2018 dans le *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia*. La permission des coauteurs et de l'éditeur pour la présentation de ce manuscrit dans cette thèse est respectivement présentée aux annexes 1 et 2.

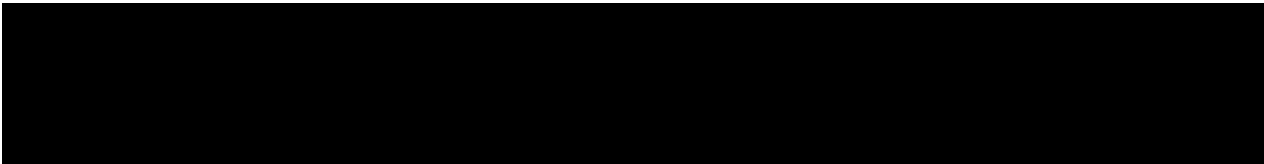
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43

5.1.2 Article

The association between pulsatile portal flow and acute kidney injury after cardiac surgery: a retrospective cohort study.

William Beaubien-Souligny MD¹, Roberto Eljaiek MD MSc¹, Annik Fortier MSc², Yoan Lamarche MD MSc³, Mark Liskowski MD⁴, Josée Bouchard MD⁵ and André Y Denault MD PhD¹.

¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care, Montreal Heart Institute ² Montreal Health Innovations Coordinating Center, Montreal Heart Institute ³ Department of Cardiac Surgery, Montreal Heart Institute ⁴ Department of Cardiology, Montréal Heart Institute ⁵ Department of Nephrology, Hôpital Sacré-Coeur de Montréal



44 **Abstract**

45 **Objective:** Venous congestion is a possible mechanism leading to acute kidney injury (AKI)
46 following cardiac surgery. Portal vein flow pulsatility is an echographic marker of cardiogenic
47 portal hypertension and might identify clinically significant organ congestion. This exploratory
48 study aims to assess if the presence of portal flow pulsatility measured by transthoracic
49 echography in the post-surgical intensive care unit is associated with AKI after cardiac surgery.

50 **Design:** Retrospective cohort study.

51 **Setting:** Specialized care university hospital.

52 **Participants:** Patients who underwent cardiac surgery between May 2015 and February 2016 and
53 had at least one Doppler assessment of portal flow performed by the attending critical care
54 physician during the week following cardiac surgery.

55 **Interventions:** The association between portal flow pulsatility defined as a pulsatility fraction \geq
56 50% and the risk of subsequent AKI was assessed using univariate and multivariate logistic
57 regression analysis.

58 **Measurements and Main Results:** The file of 132 consecutive patients were reviewed and 102
59 patients were included in the analysis. Significant portal flow pulsatility was detected in 38
60 patients (37.3%) in the week following surgery. During this period, 60.8% developed AKI and
61 13.7% progressed to severe AKI. The detection of portal flow pulsatility was associated with an
62 increased risk for the development of AKI (OR: 4.31 CI: 1.50 – 12.35 $p=0.007$). After adjustment,
63 portal flow pulsatility and AKI were independently associated (OR: 4.88 CI: 1.54 – 15.47 $p=0.007$).

64 **Conclusions:** Assessment of portal flow using Doppler ultrasound at the bedside might be a
65 promising tool to detect patients at risk for AKI due to cardiogenic venous congestion.

66

67 **Introduction**

68 Acute kidney injury (AKI) is a frequent complication following cardiac surgery. Severe AKI,
69 defined as a Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) stage ≥ 2 , is encountered in 4-
70 9% of patients.(546) AKI in this setting is an independent risk factor for death and development
71 of end-stage renal disease.(94) The cardiorenal syndrome is a major mechanism leading to AKI in
72 the peri-operative period.(547) While low cardiac output and low arterial pressure is usually
73 presumed to be the principal driving factors responsible for the alteration of renal function,
74 venous hypertension has been reported to be the most important predictor of worsening of renal
75 function in congestive heart failure patients. (222, 281) It was demonstrated in animal studies
76 that venous hypertension decrease renal blood flow and glomerular filtration.(248, 253, 548) In
77 patients undergoing cardiovascular surgery, high central venous pressure (CVP) after surgery has
78 been associated with an increased risk of AKI.(260, 549)

79 End-organ venous congestion is not easily measurable at the bedside. Absolute CVP
80 measurements, beside jugular venous pressure estimation, peripheral edema, weight, and fluid
81 balance remain the most commonly used tools to assess volume status. Point-of-care ultrasound
82 is now enabling clinicians to perform Doppler assessments of the blood flow within intra-
83 abdominal organs. Portal vein flow pulsatility is a marker of cardiogenic portal hypertension.(516-
84 520, 522) Normal flow in the portal system is continuous toward the liver does not usually exhibit
85 a wide variation of velocities through the cardiac cycle, which results in a flat to slightly undulating
86 pattern on pulsed-wave Doppler.(550) Portal vein flow pulsatility occurs following the distension
87 of the inferior vena cava which then becomes non-compliant, resulting in the transmission of
88 venous pressure variations during the cardiac cycle to intra-abdominal organs.(494) The presence
89 of portal vein flow pulsatility could be a surrogate marker of venous congestion of other organs
90 such as the kidneys. In this exploratory study, the following hypothesis was explored: the
91 presence of portal vein flow pulsatility after cardiac surgery is a risk factor for subsequent AKI.

92

93

94

95 **Methods**

96 Study design

97 We performed a retrospective study at a specialized tertiary care university hospital. All
98 cardiac surgery patients from May 2015 to February 2016 who had portal vein Doppler imaging
99 by the end of post-operative day (POD) 7 were eligible. Screening was done in all patients who
100 were under the care of an experienced intensive care physician with National Board Certification
101 in critical care ultrasound from the American College of Chest Physicians during the study period
102 (consecutive patients). Patients with stage 5 chronic kidney disease, AKI before surgery, with
103 cirrhosis or portal vein thrombosis, who died within 12 hours after surgery, or who had a critical
104 pre-operative state were excluded. The latter was defined as aborted sudden death, preoperative
105 cardiopulmonary resuscitation, preoperative positive pressure ventilation, preoperative
106 inotropes or mechanical circulatory support. Portal vein flow Doppler assessment was performed
107 at the bedside by the attending physician and the difference between maximal and minimal
108 velocities during the cardiac cycle was systematically documented. The medical team was not
109 blinded to the Doppler results.

110 At the Montreal Heart Institute, informed consent for research purposes is routinely
111 obtained from patients before surgery for data and ultrasound images recorded during
112 hospitalization. The ethics committee of the Montreal Heart Institute approved the protocol of
113 this study. Studies were performed in accordance with the Declaration of Helsinki and its later
114 amendments.

115

116 Definitions

117 The technique of assessment of portal vein flow using bedside trans-thoracic echography
118 (TTE) has been previously described. The position of the probe and an example of the 2d
119 ultrasound image obtained is presented in [Figure 26](#) and [27](#).(512) The pulsatility fraction (PF) is
120 defined as:

121
$$PF (\%) = 100 * [(V_{Max} - V_{Min})/V_{Max}]$$

122 Where V_{Max} is the maximal velocity and V_{Min} is the minimal velocity during the cardiac cycle. Portal
123 vein flow pulsatility was defined as a PF of $\geq 50\%$ based on available literature.(516-519, 550)
124 Examples of normal and pulsatile portal vein flow are presented in [Figure 28](#) and [29](#). Among the
125 studied patients, the PF was systematically noted in a specific portion of daily medical record. AKI
126 was defined according to the serum creatinine KDIGO criteria.(6)

127

128 Statistical analyses

129 Descriptive data are presented as mean \pm standard deviation (SD) or median and
130 interquartile range (IQR) and compared using t-test or Mann-Whitney U test, depending on the
131 distribution of data. Normality testing was performed by observing the distribution of data using
132 the histogram method, comparing central distribution parameters (mean and median) and using
133 the Shapiro-Wilk statistical Test with a 95% confidence level. Categorical variables are presented
134 as frequencies (percentages) and compared using chi-squared test. Potential predictors of AKI
135 were identified using univariate logistic regression analysis. Variables considered were:
136 predisposing factors before surgery (age, context of surgery, renal function, diabetes, left
137 ventricular ejection fraction, New York Heart Association functional class, EuroSCORE II(551), AKI
138 prediction score by Thakar et al(44)), peri-operative factors (procedure, cardiopulmonary bypass
139 duration, fluid balance, administration of blood products and vasopressors), and post-operative
140 factors (fluid balance, hemodynamic stability evaluated by the cardiovascular component of the
141 sequential organ function assessment (SOFA) score(552) during POD 0 and 1, and cardiac index).
142 The cardiovascular component of the SOFA score is defined as the following: 0: MAP ≥ 70 mmHg,
143 1: MAP < 70 mmHg, 2: dopamine ≤ 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ or dobutamine (any dose), 3: dopamine > 5
144 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ or epinephrine ≤ 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ or norepinephrine ≤ 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 4: dopamine > 15
145 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ or epinephrine > 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ or norepinephrine > 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. A multivariable
146 analysis was performed using a stepwise selection method. Variables with a p-value of < 0.1 and
147 < 0.05 by univariate analysis were introduced in the stepwise selection process for models 1 and
148 2 respectively. Model 3 was created by introducing baseline estimated glomerular filtration rate
149 (eGFR) in model 2 to account for pre-operative renal function. Because of the assumption that

150 portal vein flow pulsatility is a predictor of AKI, portal flow measurements performed after the
151 diagnosis of AKI were censored and patients without portal flow measurements before the day
152 of AKI diagnosis were excluded from univariate and multivariate models. Secondary outcomes
153 included the incidence of severe AKI (KDIGO stage ≥ 2), in-hospital mortality and hospital length
154 of stay. Predictive factors of portal vein flow pulsatility were identified using univariate regression
155 analysis. The relationship between serum creatinine change and fluid balance at 48 hours and 72
156 hours after the discovery of portal vein flow pulsatility was assessed using a generalized
157 estimating equations model. Statistical analyses were performed with SAS 9.4 (SAS Institute Inc.,
158 Cary, NC) and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

159

160 **Results**

161 Between May 2015 and February 2016, 135 consecutive patients were considered for
162 inclusion. Among them, 108 patients had at least one assessment of portal vein flow during the
163 week after cardiac surgery. After exclusion of six patients (two with CKD stage 5, two patients
164 with cirrhosis, and two deaths within 12 hours of surgery), 102 patients with 216 portal vein flow
165 assessments were included in the study as shown in [Figure 30](#). Significant portal vein flow
166 pulsatility (PF $\geq 50\%$) was found in 38 patients (37.3%) during the week following surgery. Patient
167 characteristics in relation to the presence of portal vein flow pulsatility after cardiac surgery are
168 presented in [Table 15](#). Patients who developed portal vein flow pulsatility (PF $\geq 50\%$) had a lower
169 body mass index (BMI) and a higher proportion of urgent surgery compared with patient without
170 portal vein flow pulsatility (PF $< 50\%$).

171 The first portal vein flow assessment was performed less than 12 hours after surgery in
172 75% of patients and within 36 hours (end of POD 1) in 89.2% of patients. The median number of
173 ultrasound assessments of portal vein flow per patient was 2 (IQR 1-3) and in patients with
174 multiple assessments, 90% of exams were done within 24 hours of each other. Forty-eight
175 patients had consecutive exams performed on POD 0 and POD1. Among those, 34 (71%) patients
176 had a consistent result. In 11 patients (22%), portal flow was pulsatile during POD0 and non-
177 pulsatile during POD1. In 3 patients (6.3%), portal flow pulsatility was absent on POD 0 but

178 appeared on POD 1. Portal vein flow pulsatility was detected in 38 patients, and within 36 hours
179 of intensive care unit (ICU) admission in 33 patients (86.8%). For the remaining patients (5
180 patients (13.2%)), portal vein flow pulsatility was detected at a median of 4 days (IQR: 3-6 days).
181 Detailed data regarding ultrasound assessments are presented in [Table 16](#).

182 During the week following surgery, 62 patients (60.8%) developed AKI. Severe AKI (KDIGO
183 ≥ 2) developed in 14 patients (13.7%), and 5 patients (4.9%) required renal replacement therapy
184 for a median of 3 days (IQR 2 – 5 days). The majority developed AKI on POD1 (50/62 patients),
185 and serum creatinine reached a peak after a median of 2 days (IQR 1-3).

186 Clinical characteristics in relationship with the risk of AKI and severe AKI are presented in
187 [Table 17](#). Patients' characteristics associated with a higher risk to develop AKI were higher
188 baseline serum creatinine, lower baseline eGFR from the Modified Diet in Renal Disease equation
189 (553) and higher AKI prediction score by Thakar et al.(44) During surgery, higher systolic and
190 diastolic pulmonary artery pressures (PAP) as well as use of vasopressin were associated with a
191 higher risk of developing AKI. The use of epinephrine, amount of 5% albumin administered and
192 the need of blood transfusions in the first 24 hours after surgery were associated with an
193 increased risk of severe AKI. In the post-operative period, portal vein flow pulsatility, the
194 cardiovascular component of the SOFA score, PAP and mean cardiac index following ICU
195 admission (POD 0) were associated with a higher risk of AKI.

196 In univariate analyses, after excluding 18 patients without portal flow assessment before
197 AKI diagnosis, there was an association between maximal PF $\geq 50\%$ and AKI (OR: 4.31 CI: 1.50 –
198 12.35 p=0.007). (Table 17) In patients with AKI, 28.0% (7 out of 25 patients) of those with portal
199 vein flow pulsatility subsequently progressed to severe AKI while 13.3% (4 out of 30 patients) of
200 patients without portal vein flow pulsatility progressed to severe AKI (OR: 2.53 (CI: 0.64 – 9.92)).

201 A multivariable logistic regression model to predict AKI was performed. Predictors
202 selected in the first model were portal vein flow pulsatility, the cardiovascular component of the
203 SOFA score during POD 0 and 1 and a diagnosis of hypertension. In the second model, portal vein
204 flow pulsatility and the cardiovascular component of the SOFA score during POD 0 and 1 were
205 selected. In a third model, eGFR was added to the second model although it was not selected by

206 the stepwise method. Portal vein flow pulsatility (PF \geq 50%) was associated with an increased risk
207 of post-operative AKI in all models ([Table 18](#)).

208 A higher cumulative positive fluid balance was associated with a PF \geq 50% compared with
209 a PF<50% (2.3 ± 2.2 L vs. 1.6 ± 2.2 L $p=0.02$). This association was also significant when fluid balance
210 was expressed as a percentage of pre-operative weight (3.1 ± 3.2 % vs. 2.1 ± 3.1 % $p=0.04$).
211 Maximal and minimal CVP measurements, maximal systolic and diastolic PAP measurements, and
212 mean cardiac index during the day of assessment of portal vein flow were not associated with a
213 PF \geq 50%. ([Table 19](#)) The CVP values recorded were highly variable in the studied patients as the
214 mean daily difference between the maximal and the minimal in the ICU was 9 ± 4 mmHg.

215 In patients diagnosed with Portal vein flow pulsatility, 69% received diuretics within the
216 next 24 hours and 92% within the next 48 hours. The median cumulative fluid balance over 48
217 hours was -1.4 L (IQR: -4.8 – 0.0L). There was a positive relationship between the change in fluid
218 balance and serum creatinine over 72 hours following portal vein flow detection as shown in
219 [Figure 31](#) ($p=0.02$). Other clinical outcomes are presented in [Table 20](#). Patients with portal vein
220 flow pulsatility detected after cardiac surgery had longer duration of vasopressor support, ICU
221 and hospital lengths of stay.

222

223 Discussion

224 This study investigated the clinical significance of portal vein flow pulsatility as an
225 echographic marker of venous congestion associated with AKI. The association between portal
226 vein flow pulsatility and right ventricular dysfunction has been demonstrated in congestive heart
227 failure patients(522) and has also been reported in cardiac surgery patients (512, 554). We found
228 an independent association between the detection of portal vein flow pulsatility (PF \geq 50%) and
229 subsequent AKI in our retrospective cohort. We also found that the presence of portal vein flow
230 pulsatility after cardiac surgery was associated with a higher positive fluid balance.

231 In patients with right ventricular dysfunction in the peri-operative and post-operative
232 periods, the administration of IV fluids could lead to an increase in systemic venous pressure and

233 the appearance of portal vein flow pulsatility. These results are important as they may highlight
234 a frequent but overlooked cause of AKI. Venous congestion is not easily evaluated at the bedside,
235 but measures to decrease it are clinically available and may therefore represent therapeutic
236 options to reduce the incidence of postoperative AKI in a sub-group of patients. As mentioned,
237 quantifying the importance of venous congestion as a risk factor for AKI is hindered by a lack of
238 clinical tools. Weight and absolute fluid balance do not consider the severity of cardiac
239 dysfunction. Absolute CVP measurements are known for their important technical caveats.(555,
240 556) While AKI risk increases with absolute CVP values(549), it is unlikely that a universal CVP cut-
241 off could predict the complications related to venous congestion independently of cardiac output
242 and arterial pressure. However, the impact of elevated venous pressure might be better
243 evaluated by assessing its impact directly in end-organs. Portal vein flow pulsatility detected by
244 Point-of-Care ultrasound could be a biomarker of significant abdominal organ congestion and a
245 surrogate marker for cardiorenal syndrome. In contrast to the aforementioned hypothesis, similar
246 maximal and minimal values of CVP were noted for patients with and without abnormal portal
247 vein flow in this retrospective cohort. However, daily CVP measurements were highly variable
248 within individual patients. It is improbable that this magnitude of change in CVP would occur in a
249 single day in the majority of patients suggesting technical caveats in routine measurements of
250 CVP in the ICU.

251 Our study has limitations. Ultrasound assessments were performed by the attending
252 physician which may have caused selection, observer bias and might influenced management.
253 The incidence of AKI is notably elevated in this cohort suggesting that, while portal flow was
254 assessed in the (80%) of the screened patients, the patients for whom it was not performed
255 probably had a more favorable evolution after surgery and were at lower risk of AKI. Most
256 patients with portal vein flow pulsatility in the retrospective cohort received diuretics in the
257 following 48 hours. The relationship observed between serum creatinine and fluid balance 72
258 hours after portal vein flow pulsatility detection suggests that AKI was unlikely to be due to
259 induced hypovolemia and that kidney function might even have been improving during the
260 induction of a negative fluid balance. In addition, event numbers are low for severe AKI and
261 dialysis which precludes adjustments for other risk factors. Other factors independent of

262 congestive heart failure may also influence portal vein flow. Pulsatile portal vein flow has been
263 reported in normal patients with low body mass index (BMI) and should be interpreted with
264 caution in thin patients.(525) This relationship was present as lower BMI was associated with a
265 greater risk of presenting portal vein flow pulsatility after cardiac surgery. However, we cannot
266 assume that patients after cardiac surgery have normal cardiac function and patients with a low
267 BMI might be more susceptible to receive excessive fluid administration in the peri-operative
268 period. It must be noted that hemodynamic parameters available for analysis were not measured
269 during ultrasound assessments. Consequently, it is not possible with the available data to
270 determine the hemodynamics predictors of portal vein flow variations. Additionally, portal flow
271 variation might be influenced by changes in intrathoracic pressure from positive pressure
272 ventilation. While respiratory cycle variations have been reported to be minimal in spontaneously
273 breathing patients, the design of this study does not permit us to draw conclusions on this
274 matter.(514) Finally, we did not assess venous renal blood flow in our cohorts. Discontinuous
275 blood flow in the interlobar veins of the kidney was recently shown to be a predictor of adverse
276 outcomes in congestive heart failure patients and could be correlated with portal vein flow
277 pulsatility.(494, 497)

278 In conclusion, the results of our study suggest that portal vein flow pulsatility detected
279 after ICU admission in the context of cardiac surgery is associated with an increased risk of
280 developing AKI. These results suggest that portal vein flow pulsatility might be an “ultrasound
281 biomarker” of congestive cardiorenal syndrome. If these results are confirmed, portal vein flow
282 assessment could be studied as a tool to individualize patient management to prevent AKI and
283 other congestive complications in a sub-group of patients. The timing of portal vein flow
284 pulsatility must be studied prospectively further during ICU stay to clarify its determinants
285 including precisely measured echographic parameters, such as tricuspid regurgitation and right
286 ventricular dysfunction, and hemodynamic parameters, such as CVP. (NCT-02658006 and NCT-
287 02831907) In addition, additional studies must clarify the relationship between portal vein flow,
288 changes in intra-renal venous blood flow patterns and the development of AKI. (NCT-02831907)

5.1.3 Figures

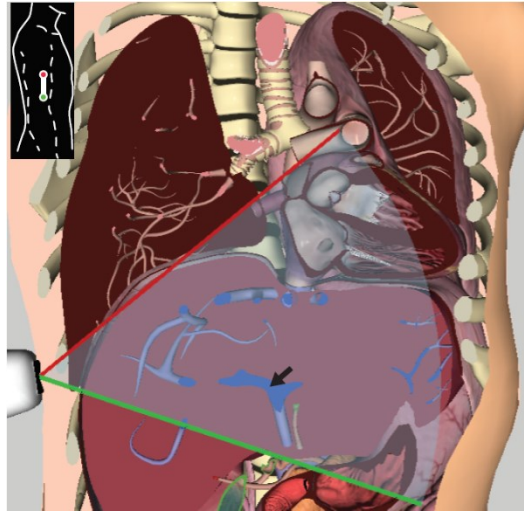


Figure 26. – Portal vein position (black arrow)

Legend: Image was obtained from a posterior axillary view using the Vimedix simulator (CAE Healthcare, St-Laurent, Canada)

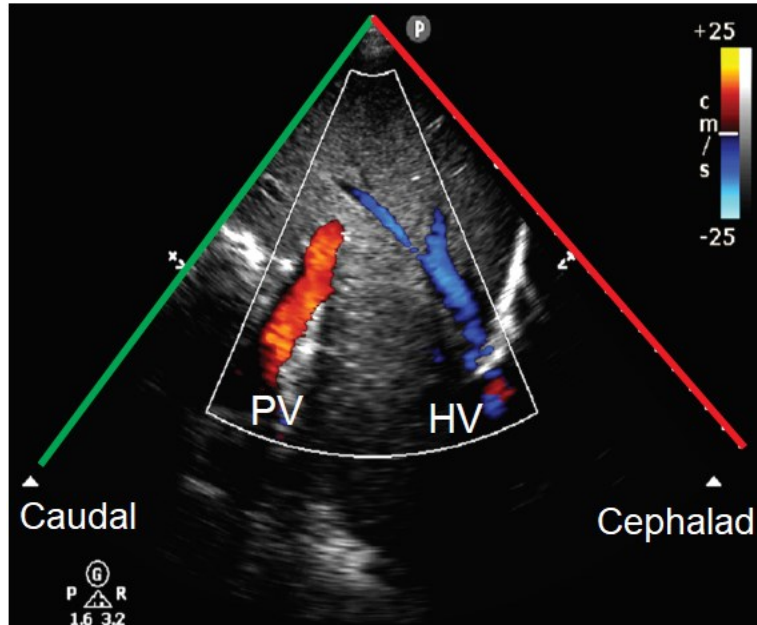


Figure 27. – Color Doppler showing the relative position the portal vein (PV) and hepatic vein (HV)

Legend: PV: Portal vein, HV: Hepatic vein

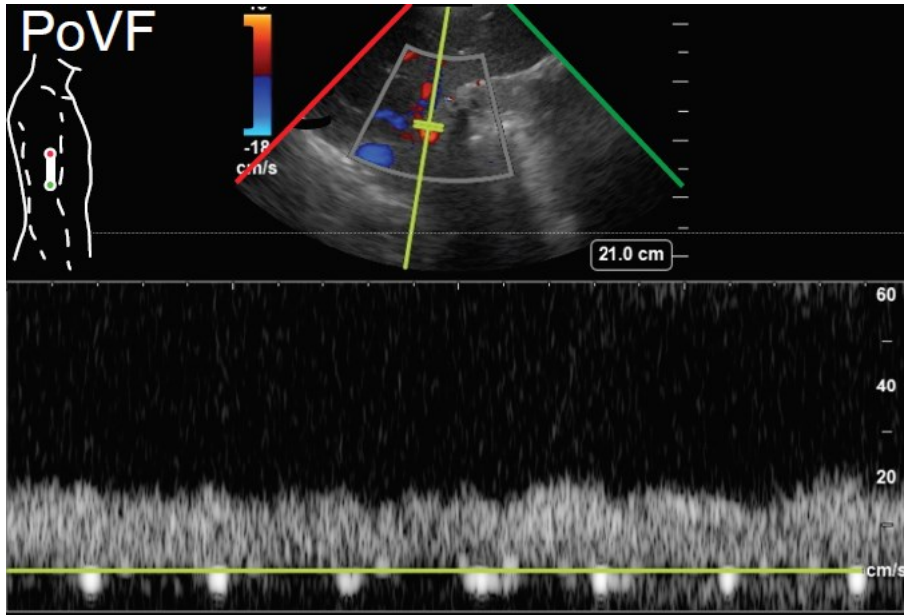


Figure 28. – Pulse-wave Doppler waveform of a normal portal flow

Legend: Normal portal vein flow (PoVF) showing minimal variation during the cardiac cycle.

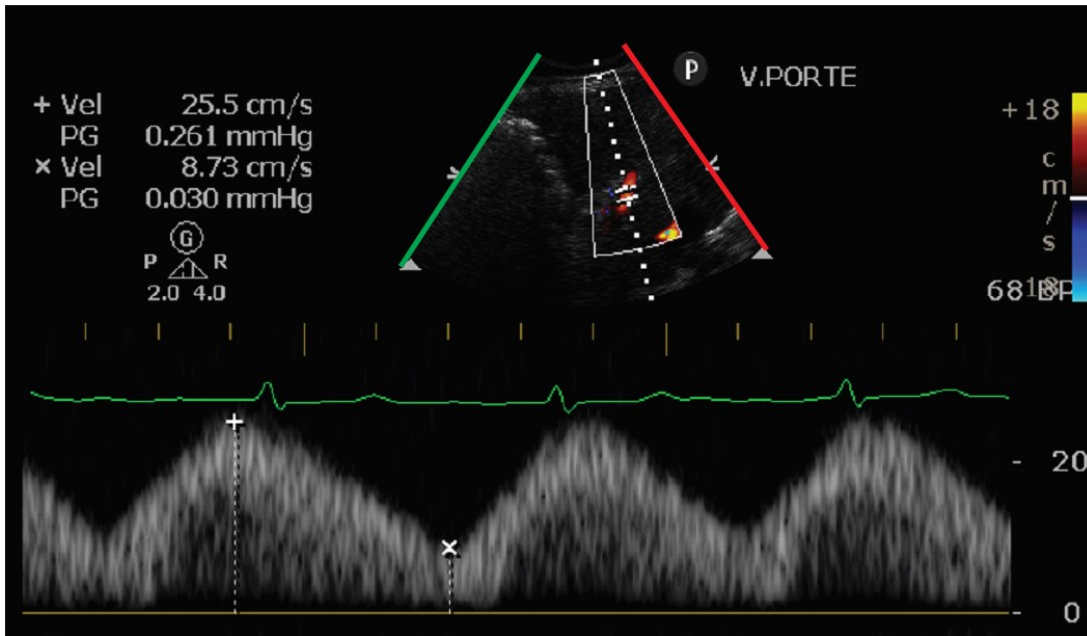


Figure 29. – Pulse-wave Doppler waveform of a pulsatile portal flow

Legend: The pulsatility fraction in this example is 66%.

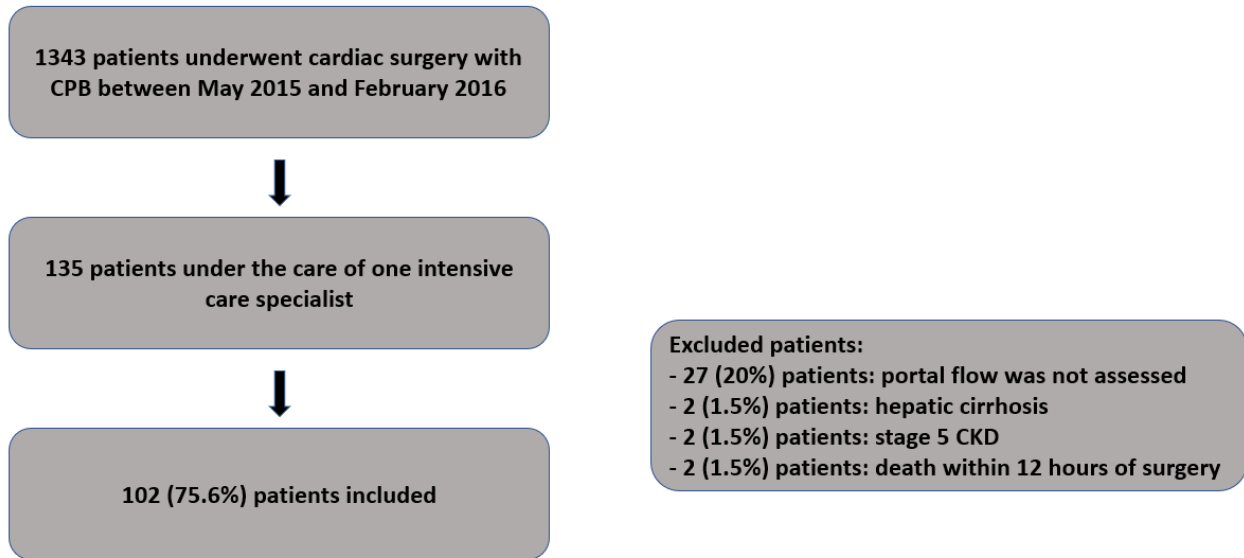


Figure 30. – Flow chart of patient inclusion

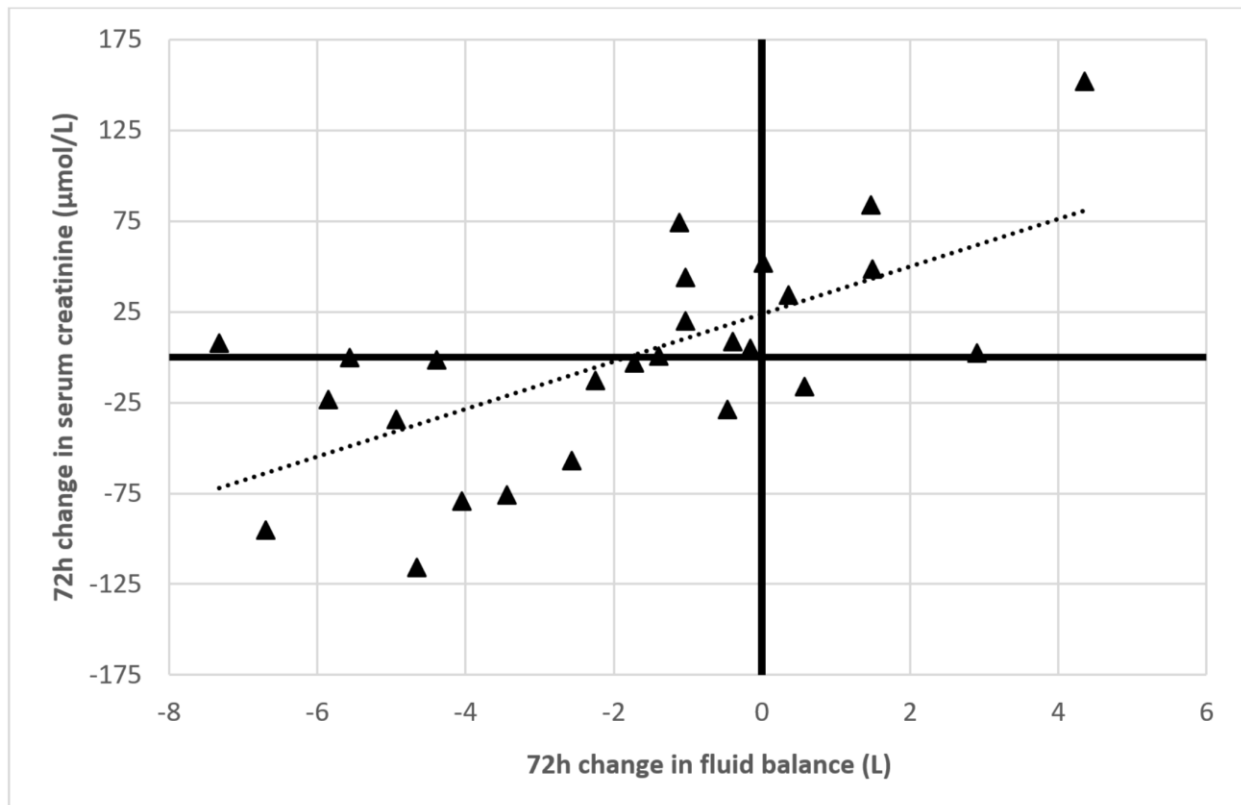


Figure 31. – The relationship between fluid balance and change in serum creatinine 72 hours after the detection of portal flow pulsatility.

5.1.4 Tables

Tableau 15. Clinical characteristics and portal flow pulsatility fraction

	Total N = 102	PF < 50% N = 64 (63%)	PF ≥ 50% N = 38 (37%)	p- value
Age (years)	69 ± 11	68 ± 12	70 ± 11	0.35
Female gender	32 (31%)	16 (25%)	16 (42%)	0.07
Diabetes	29 (28%)	17 (27%)	12 (32%)	0.59
Hypertension	85 (83%)	53 (83%)	32 (84%)	0.86
Tobacco use	22 (22%)	13 (20%)	9 (24%)	0.69
Peripheral artery disease	16 (16%)	12 (19%)	4 (11%)	0.27
Previous coronary artery disease	24 (24%)	15 (23%)	9 (24%)	0.98
EuroSCORE II (551) (%)	2.8% (1.6-5.7%)	2.7% (1.3-4.0%)	2.9% (1.9-6.2%)	0.15
AKI risk score by Thakar et al (44)	3 (1-4)	2 (1-3)	4 (3-5)	0.0002
Body mass index (kg/m²)	28.3 ±5.1	29.2 ±5.4	26.9 ±4.5	0.03
NYHA functional class				
1	41 (40%)	25 (39%)	16 (42%)	0.48
2	26 (26%)	19 (30%)	7 (18%)	
3	25 (25%)	14 (22%)	11 (18%)	
4	5 (5%)	4 (6%)	1 (3%)	
Undetermined	5 (5%)	2 (3%)	3 (8%)	
Left ventricular ejection fraction (%)	52% (45-60%)	54 (49-64%)	50 (40-60%)	0.10
Tricuspid regurgitation grade > 1 before surgery	9 (8.8%)	3 (4.7%)	6 (16%)	0.06
Urgent surgery	17 (17%)	7 (11%)	10 (26%)	0.04
Valvular surgery	53 (52%)	30 (47%)	23 (61%)	0.18
Surgery on thoracic aorta	11 (10.8%)	8 (12.5%)	3 (7.9%)	0.53
Cardiopulmonary bypass length (min)	80 (59-112)	77 (53-111)	81 (63-117)	0.38

Legend: ^a: The maximal PF documented was considered. AKI: acute kidney injury, NYHA: New York Heart Association, PF: portal flow pulsatility fraction

Tableau 16. Assessment of portal vein flow after cardiac surgery.

	POD 0	POD 1	POD 2	POD 3	POD 4	POD 5	POD 6	POD 7
Patients examined	72 (71%)	63 (62%)	31 (30%)	17 (17%)	13 (13%)	11 (11%)	6 (5.9%)	3 (2.9%)
Median PF (IQR) (%)	30% (0-35)	15% (0-30)	30% (30-50)	30% (20-50)	30% (25-50)	30% (0-100)	30% (15-30)	30% (30-50)
PF <30%	35 (49%)	37 (59%)	7 (23%)	5 (29%)	4 (31%)	4 (36%)	2 (33%)	0 (0%)
PF 30-49%	20 (28%)	20 (32%)	10 (32%)	7 (41%)	5 (39%)	3 (27%)	4 (67%)	2 (67%)
PF 50-99%	13 (18%)	4 (6.3%)	10 (32%)	2 (12%)	2 (15%)	1 (9.1%)	0 (0%)	1 (33%)
PF ≥ 100%	4 (5.6%)	2 (3.2%)	4 (13%)	3 (18%)	2 (15%)	3 (27%)	0 (0%)	0 (0%)

Legend: CPB: cardiopulmonary bypass, IQR: interquartile range, PF: pulsatility fraction, POD: post-operative day

Tableau 17. Predictors of post-operative acute kidney injury

	AKI stage ≥ 1		AKI stage ≥ 2	
	OR	p-value	OR	p-value
Baseline characteristics				
Age (years)	1.02 (0.99-1.06)	0.26	1.01 (0.96-1.07)	0.63
Female gender	0.63 (0.27-1.47)	0.29	1.26 (0.38-4.10)	0.71
Diabetes	2.05 (0.80-5.22)	0.13	1.48 (0.45-4.87)	0.52
Hypertension	2.62 (0.90-7.59)	0.08	∞ (all patients)	NS
Baseline creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	1.04 (1.01-1.06)	0.003	0.97 (0.94-1.00)	0.08
eGFR (ml/min/1.73 m^2)	0.97 (0.95-0.99)	0.005	1.025 (1.00-1.05)	0.07
Body mass index (kg/m^2)	1.00 (0.92-1.08)	0.90	1.01 (0.91 1.13)	0.81
Left ventricular ejection fraction (%)	0.98 (0.95-1.02)	0.29	0.98 (0.94-1.02)	0.40
Systolic PAP before surgery (mmHg)	1.04 (0.99-1.08)	0.10	0.93 (0.86-1.01)	0.07
Use of iodinated contrast < 7 days	1.36 (0.47-3.98)	0.57	0.75 (0.15-3.69)	0.72
EUROSCORE II (551) (for 1% increase)	1.05 (0.94-1.17)	0.39	1.08 (0.95-1.22)	0.27
AKI prediction score by Thakar et al. (44) (for 1 point increase)	1.28 (1.02-1.61)	0.03	1.21 (0.92-1.60)	0.18
During surgery				
Duration of CPB (h)	1.22 (0.75-2.00)	0.42	1.77 (0.95-3.32)	0.07
Fluid balance (L)	0.78 (0.51-1.20)	0.26	1.49 (0.83-2.66)	0.18
Blood transfusion	1.81 (0.64-5.13)	0.27	1.67 (0.47-5.98)	0.43
Synthetic colloid (L)	0.64 (0.28-1.44)	0.28	1.06 (0.34-3.32)	0.92
Albumin 5% (L)	4.01 (0.74-21.9)	0.11	5.70 (1.16-28.05)	0.03
Use of epinephrine (yes/no)	1.68 (0.54-5.20)	0.37	3.52 (1.01-12.30)	0.05
Use of vasopressin (yes/no)	2.98 (1.14-7.80)	0.03	1.33 (0.41-4.33)	0.64

Use of inotropic support (yes/no)	1.082 (0.24-4.80)	0.918	0.890 (0.101 – 7.839)	0.916
Systolic PAP (mmHg) at the end of surgery	1.11 (1.04-1.20)	0.004	0.96 (0.88-1.04)	0.31
Diastolic PAP (mmHg) at the end of surgery	1.10 (1.00-1.20)	0.04	0.93 (0.83 1.05)	0.24
After surgery				
PF ≥ 30%	1.59 (0.67-3.78) ^a	0.30	2.72 (0.56-13.20) ^b	0.22
PF ≥ 50%	4.31 (1.50 – 12.35) ^a	0.007	1.53 (0.45 – 5.25) ^b	0.23
Mean CV-SOFA score during POD 0 and 1 (552)	1.76 (1.15-2.69)	0.009	1.59 (0.79-3.21)	0.19
Maximal systolic PAP during POD 0	1.11 (1.03-1.19)	0.003	1.06 (0.99-1.12)	0.08
Maximal diastolic PAP during POD 0	1.09 (1.00-1.19)	0.040	1.06 (0.96-1.17)	0.239
Maximal CVP during POD 0	1.081 (0.979-1.194)	0.122	1.12 (0.99-1.27)	0.079
Mean cardiac index during POD 0 (L/min/m²)	0.39 (0.16-0.94)	0.04	0.53 (0.14-2.00)	0.35
Blood transfusion < 24 hours after surgery	2.63 (0.80 – 8.65)	0.11	4.75 (1.40-16.11)	0.01

Legend: ^a Patients without portal flow assessment before the day of acute kidney injury (AKI) diagnosis were excluded from the analysis (18/102 patients). ^b Patients without portal flow assessment before the day of stage 2 AKI diagnosis were excluded from the analysis (2/102 patients). ^c: PF during post-operative day (POD) 1 was considered. PF: pulsatility fraction AKI: acute kidney injury, CBP: cardiopulmonary bypass, eGFR: estimated glomerular filtration rate, PAP: pulmonary artery pressure, PF: pulsatility fraction, POD: post-operative day, CV-SOFA: cardiovascular component of the sequential organ function assessment.

Tableau 18. Risk factors for acute kidney injury with multivariate logistic regression analysis

	Model 1 ^a		Model 2 ^b		Model 3 ^c	
	Adjusted OR	p	Adjusted OR	p	Adjusted OR	p
PF ≥ 50%	4.88 (1.54 – 15.47)	0.007	4.73 (1.52-14.72)	0.007	3.34 (1.04 – 10.78)	0.04
Mean CV-SOFA during POD 0-1 (552)	2.18 (1.24 – 3.81)	0.007	2.13 (1.23-3.68)	0.007	2.03 (1.16-3.57)	0.01
Hypertension	3.02 (0.781 – 11.64)	0.109				
eGFR					0.98 (0.95-1.00)	0.06

Legend: Patients without portal flow assessment before the day of AKI diagnosis were excluded from the analysis (18/102 patients), PF: pulsatility fraction, CV-SOFA: cardiovascular component of the Sequential organ function assessment score (552) POD: post-operative day. ^aVariables with a p<0.1 in univariate analysis were considered for inclusion in the model. ^bVariables with a p<0.05 in univariate analysis were considered for inclusion in the model. ^c eGFR was included without stepwise selection.

Tableau 19. Hemodynamic parameters during the day of assessment

	Total (n=216)	PF<50% (n=165)	PF≥50% (n=51)	p-value
CV SOFA	3 (3-4)	3 (3-4)	3 (2-4)	0.616
Minimal CVP (mmHg)	5.3 (±3.4)	5.1 (±3.3)	5.7 (±3.7)	0.326
Maximal CVP (mmHg)	14.4 (±4.2)	14.2 (±4.4)	15.2 (±3.8)	0.161
Maximal systolic PAP (mmHg)	40.4 (±9.5)	39.7 (±8.9)	42.8 (±11.1)	0.142
Maximal diastolic PAP (mmHg)	20.9 (±6.3)	20.8 (±6.5)	21.2 (±5.9)	0.771
Mean cardiac index (L/min/m²)	2.22 (±0.53)	2.24 (±0.54)	2.14 (±0.49)	0.378

Legend: CV SOFA: cardiovascular component of the sequential organ failure assessment score, CVP: central venous pressure, PAP: pulmonary artery pressure, PF: pulsatility fraction

Tableau 20. Maximal portal pulsatility fraction and clinical outcomes

	PF < 50%	PF ≥ 50%	p-value
Duration of mechanical ventilation in days (IQR)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.06
Duration of vasopressor support in days (IQR)	2 (1-3)	4 (2-5)	0.0006
Duration of ICU stay in days (IQR)	3 (2-4.5)	5 (3-8)	<0.0001
Duration of hospital in days (IQR)	5 (4.5-8)	8 (5-15)	0.0003
Dialysis (% of patients)	4 (6.3%)	1 (2.6%)	0.42
Mortality rate during hospitalization (% of patients)	3 (4.7%)	2 (5.2%)	0.9

Legend: ICU: intensive care unit, IQR: interquartile range, PF: pulsatility fraction, POD: post-operative day.

5.2 High Postoperative Portal Venous Flow Pulsatility Indicates Right Ventricular Dysfunction and Predicts Complications in Cardiac Surgery Patients

5.2.1 Introduction

En 2015 et 2016, une étude prospective effectuée à l'Institut de cardiologie de Montréal a été menée en salle d'opération et dans la période postopératoire précoce. Cette étude comprenait plusieurs sous-projets visant à étudier les informations provenant de plusieurs modalités, incluant l'échographie transœsophagienne et transthoracique, l'oxymétrie tissulaire cérébrale et les courbes de pression du ventricule droit. Les objectifs de cette étude ont été enregistrés sur le site Clinicaltrials.gov (NCT02658006). Un de ces projets avait pour but de déterminer la prévalence de pulsativité du flot portal à 5 moments durant cette période. Les données détaillées obtenues ont permis d'étudier les déterminants cliniques, hémodynamiques et échographiques de la détection de la pulsativité portale.

Les examens échographiques pour ce projet ont été effectués par Roveert Eljaiek, Yiorgos Alexandros Cavayas et Elyse Rodrigue. Pour ce projet, j'ai complété la base de données, conçu et appliqué le plan d'analyse statistique, interprété les résultats et rédigé le manuscrit. Cet article a été publié dans le *British Journal of Anaesthesia* en février 2019. La permission des coauteurs et de l'éditeur pour la présentation de ce manuscrit dans cette thèse est présentée aux annexes 1 et 2, respectivement.

5.2.2 Article

High Postoperative Portal Venous Flow Pulsatility Indicates Right Ventricular Dysfunction and Predicts Complications in Cardiac Surgery Patients

Short Title: Pulsatile portal venous flow in cardiac surgery

R. Eljaiek¹, Y.A. Cavayas^{2,3}, E. Rodrigue⁴, G. Desjardins², Y. Lamarche^{2,3}, F. Toupin⁵, A.Y. Denault^{2,6}
and W. Beaubien-Souligny^{2,6}

¹Hôpital Pierre-Le Gardeur, Terrebonne, Canada, ²Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, Canada, ³Hôpital Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, Canada, ⁴Centre Hospitalier Sainte-Marie, Trois-Rivières, Canada, ⁵Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montreal, Canada and ⁶Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Canada

Abstract

Background: Right ventricular failure after cardiac surgery is associated with significant morbidity and mortality. Right ventricular dysfunction results in hepatic venous congestion, which impacts the portal circulation. We aimed to determine whether an increased portal flow pulsatility fraction was associated with right ventricular dysfunction in cardiac surgery patients. We also aimed to describe the haemodynamic factors and post-operative complications associated with an increased portal pulsatility in this setting.

Methods: We conducted a prospective single-centre cohort study, recruiting adults undergoing cardiac surgery. Portal flow was assessed before, during and after surgery by Doppler ultrasound. A detailed haemodynamic and echocardiographic assessment was performed at the same timepoints.

Results: A total of 115 patients were included. Both systolic and diastolic right ventricular dysfunction were associated with a higher portal pulsatility fraction ($p=0.008$ and $p<0.001$ respectively). A positive association was present between portal pulsatility fraction and measurements representative of venous pressure (central venous pressure, inferior vena cava diameter). A post-procedural portal pulsatility fraction $\geq 50\%$ measured in the operating room was associated with an increased risk of major complications (odds ratio = 5.83, confidence interval: 2.04 to 16.68, $p=0.001$). The addition of portal flow assessment to a predictive model including EuroSCORE II and systolic right ventricular dysfunction improved prediction of post-operative complications.

Conclusions: High portal flow pulsatility fraction is associated with right ventricular dysfunction, signs of venous congestion and decreased perfusion, and an increased risk of major complications. Portal vein Doppler ultrasound appears to be promising for risk assessment in the perioperative period.

Introduction

Despite global improvements in outcomes of patients undergoing cardiac surgery,(557) right ventricular (RV) dysfunction remains an important complication associated with increased major organ dysfunction and mortality.(234, 235) Optimal management of patients with RV dysfunction remains controversial. Both the reduction of cardiac output and the elevation of systemic venous pressure contribute to decreased organ perfusion. Recent guidelines highlight the important uncertainties in the treatment of patients with RV failure, particularly regarding fluid management.(558) Venous congestion may be responsible for significant morbidity in critically ill patients, resulting in prolonged mechanical ventilation, increased risk of major bleeding, delayed wound healing, and impaired intestinal, renal and hepatic functions. (427, 559) However, the lack of practical tools to assess the haemodynamic impact of venous hypertension limits the clinician's ability to identify patients who will develop complications from venous congestion.

Evaluation of portal venous flow using Doppler ultrasound could represent a simple method to assess the degree of hepatic venous congestion resulting from hypervolemia and right heart failure.(518, 520, 522) Indeed, portal venous flow pulsatility has been described as a marker of portal hypertension resulting from chronic congestive heart failure. It correlates with elevated right atrial pressure and is the best predictor of an abnormal increase in serum bilirubin.(518, 520, 522) Portal congestion is associated with bowel oedema and is predictive of outcomes in hospitalised heart failure patients.(542) The detection of portal flow pulsatility in patients undergoing cardiac surgery has been associated to an increased risk of acute kidney injury (AKI) in a retrospective study.(543) However, portal flow pulsatility has never been studied prospectively in cardiac surgery patients.

The primary objective of this study was to determine if portal flow variability during the cardiac cycle measured as the pulsatility fraction was associated with RV dysfunction in the peri-operative period. The secondary objective of this study was to study the haemodynamic and echocardiographic factors associated with the pulsatility fraction, and to determine if severe alterations were associated with adverse outcomes after surgery.

Methods

Study design and patient selection

A prospective cohort study in patients undergoing cardiac surgery was performed at the Montreal Heart Institute between November 2015 and April 2016. All patients older than 18 years scheduled for cardiac surgery were eligible for the study. Exclusion criteria included emergency surgery, the need for mechanical circulatory support before surgery, heart transplant, and liver cirrhosis. Patients were randomly screened and approached the day before scheduled surgery. A written informed consent was obtained from all patients. The study protocol was approved by the research and ethics committee of the Montreal Heart Institute and registered on clinicaltrials.gov (NCT02658006). The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and its later amendments. Written informed consent was obtained from all subjects.

Patient assessment

Ultrasound assessments were performed using transoesophageal echography (TOE) and transthoracic echography (TTE) by physicians with training in critical care ultrasound (R.E., Y.A.C., E.R.). The investigators performing the ultrasound measurements were not involved in the clinical care of the patients. TTE was performed at the bedside the day before surgery. Then, TOE was performed after induction of anaesthesia, before cardiopulmonary bypass (CPB), and at the end of surgery, immediately after CPB separation. In the post-operative period, a TTE was repeated one hour after intensive care unit admission on post-operative day 0 and 24 hours later, on post-operative day 1. The assessment consisted of pulsed wave Doppler evaluation of portal venous flow, hepatic venous flow and two-dimensional ultrasound measurements of the inferior vena cava. Additionally, the TOE in the operating room was also used to assess left and RV function. Systolic RV dysfunction was defined as a fractional area change of <35% or a tricuspid annular plane systolic excursion of <16 mm. Diastolic RV dysfunction was an abnormal hepatic vein flow (systolic velocity < diastolic velocity) in the absence of a dysrhythmia or pacing. The systolic function of the left ventricle was evaluated by measuring the left ventricular ejection

fraction. Attending physicians in the operating room and the intensive care unit were blinded to the portal Doppler results.

Doppler evaluation of the portal vein flow with both TTE and TOE were performed as described previously in the literature.(512) The maximal and the minimal velocities during the cardiac cycle in the portal vein were measured. The portal flow pulsatility fraction was defined as the difference between the maximal and the minimal velocities, divided by the maximal velocity and expressed as a percentage. Portal flow pulsatility was defined as pulsatility fraction $\geq 50\%$ based on previous studies.(543)

Several other echocardiographic and haemodynamic parameters were recorded. The diameter of the proximal intra-hepatic inferior vena cava was measured at the end of inspiration and expiration on non-assisted ventilation. At all timepoints, hepatic vein flow was assessed with spectral Doppler as previously described for TTE and TOE.(560) The peak velocities during atrial contraction, systole and diastole were recorded. With each set of echocardiographic measurements, we recorded haemodynamic parameters including systemic systolic arterial blood pressure, diastolic arterial blood pressure, mean arterial pressure and right atrial pressure (including measurements at the top of the a/v waves and at the trough of the X and Y descents). In addition, in patients who had a pulmonary artery catheter inserted for surgery, pulmonary artery pressure, RV pressure including systolic, early-diastolic (proto-diastolic) and end-diastolic (tele-diastolic) measurements, and cardiac index, by the thermodilution method were also recorded. Mean perfusion pressure, defined as the difference between mean arterial pressure and right atrial pressure, was then calculated from the measurements.

Inter-rater reliability

Reproducibility of portal pulsatility fraction measurements by TTE was assessed by independently performing the assessment in 12 patients upon intensive care unit admission during the study in a blinded fashion (the other observer left during the exam). Reproducibility was assessed as the mean difference between measurements and the interclass correlation coefficient for the portal pulsatility fraction as a continuous variable.

Data collection and follow-up

We collected preoperative data on baseline characteristics and coexisting conditions. Subsequently, EuroSCORE II was calculated using an online calculator.(551) Baseline estimated glomerular filtration rate was estimated using the Modified Diet in Renal Diseases equation.(553) Intraoperative fluid balance and postoperative cumulative fluid balance during the first 24 hours were recorded.

The clinical outcomes recorded in the post-operative period included: duration of mechanical ventilation, intensive care unit and hospital length of stay, and early complications occurring in the intensive care unit, including AKI, severe AKI, surgical re-intervention, significant bleeding and death. AKI was defined according to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes group(14) criteria as an elevation of serum creatinine ($>26 \mu\text{mol L}^{-1}$ in 48 hours or 50% within one week) or a reduction in urine output ($<0.5 \text{ mL kg}^{-1} \text{ hr}^{-1}$ for ≥ 6 hours) during intensive care unit stay. Severe AKI was defined as an elevation of more than 100% in serum creatinine, achievement of a serum creatinine $\geq 354 \mu\text{mol L}^{-1}$ with evidence of a minimum increase of $>26 \mu\text{mol L}^{-1}$ from baseline or the initiation of dialysis (Stage ≥ 2) during intensive care unit stay. Significant bleeding was defined as a composite outcome of surgical re-intervention for bleeding or transfusion of blood products in the context of blood loss during the post-operative period.

Statistical analyses

A generalized estimating equation analysis was constructed to assess the association between the portal pulsatility fraction and other variables. This type of analysis accounts for the repeated measures design, implying the measures within the sample were not independent. Using a linear regression model, the association between the haemodynamic/echocardiographic parameters and the portal pulsatility fraction (dependent variable) was assessed. The results are presented as beta (β) estimates of effects which can be interpreted as linear regression coefficients, indicating the change in portal pulsatility fraction for each unit of increase in the parameter. The

time of assessment was included as a factor in the analysis and the interaction between the studied variable and the time of ultrasound assessment was tested. In the presence of a significant interaction with time ($p < 0.05$), the effect estimate would be presented for each time point. Robust estimators for the covariance matrix and independent structures for the working correlation matrix were used for all tests. No imputation was used for missing data. All measures of association are presented with a 95% confidence interval. Correlation between change in cumulative fluid balance and portal pulsatility fraction were assessed using Spearman correlation test.

The association of portal flow pulsatility ($\geq 50\%$) measured after CPB with major complications was assessed using a logistic regression model. The analysis was performed with the complications taken as a global composite outcome and then repeated for each individual complication. The assessment performed immediately after cardiopulmonary bypass was used for this analysis in order to ensure the studied complications occurred after the portal Doppler assessment. In order to evaluate if the addition of portal flow assessment improved risk prediction of major complications compared to pre-operative risk assessment using EuroSCORE II and peri-operative evaluation of systolic RV function after CPB separation, a multivariable logistic regression model was constructed. The added improvement in risk prediction of major complications conferred by the addition of portal flow assessment to the baseline model was evaluated by two methods. Firstly, the improvement in the area under the receiver-operating characteristic curve (C-statistic) for the risk of major complications was tested using DeLong test.⁽⁵⁶¹⁾ Secondly, continuous net reclassification improvement was calculated.^(562, 563) To do so, predicted risk for both the baseline model and the new model were estimated using generalized linear models and were compared using the PredictABEL⁽⁵⁶⁴⁾ and the nricens⁽⁵⁶⁵⁾ R packages. Internal validation was performed using bootstrap samples (1000 samples) to produce 95% confidence intervals. Reclassification plots were produced using the predicted probabilities of major complications in both models.⁽⁵⁶³⁾

To determine if an association between portal flow pulsatility, defined as a pulsatility fraction $\geq 50\%$ based on the previous literature,^(516-519, 543, 550) and the length of intensive care unit

and hospital stay was present, a Kaplan-Meier survival analysis was performed and the difference between survival curve was tested using the log-rank test.

Data are presented as medians and interquartile ranges (IQR) for nonnormally distributed variables and as means and standard deviations for normally distributed variables. Dichotomous data were compared by chi-square tests or by Fisher's exact test as appropriate. Continuous measurements were compared with the use of the t-test or the Mann-Whitney U test where appropriate. Effect sizes were calculated for Mann-Whitney U test as previously described.(566) A confidence interval of 95% was used for all analysis. Supplementary details about sample size estimation are presented in Supplementary Material Section 1. Data were analyzed with the use of SPSS version 23 (IBM, Armonk, New York, USA), and R (R Development Core Team, Vienna, Austria).(567)

Results

Between November 2015 and April 2016, 115 patients were enrolled (Supplementary Material – [Figure 34](#)). Their mean age was 63.7 ± 10.4 years. There were 90 males (78.1%). The median EuroSCORE II was 1.52 (IQR: 0.96; 2.74). [Table 21](#) shows baseline characteristics before surgery. There were 5 patients (4.3%) with a portal pulsatility fraction $\geq 50\%$ before surgery. Those patients had a lower estimated glomerular filtration rate (68.7 vs 83.2 mL min⁻¹ 1.73m⁻², $p < 0.001$) and had a more severe impairment in functional capacity (80.0% vs 12.7% , $p = 0.008$) (Supplementary Material - [Table 26](#)).

Portal flow assessment was performed 575 times and was successful in 100% of patients before surgery, 94.0% and 95.7% in the operating room before and after CPB; and 98.2% and 99.1% one hour after intensive care unit admission and the day after admission, respectively for an overall success rate of 97.0%. The inter-rater reliability of portal pulsatility fraction assessment by TTE was good (mean difference between repeated measurements: 5.6%, inter-class correlation coefficient: 0.824, $p < 0.001$).

The distribution of portal pulsatility fraction in the perioperative period is presented in [Figure 32](#). The prevalence of portal flow pulsatility increased to 15.7% in the operating room before CPB and 18.3% in the operating room before and after CPB. It then decreased to 7.8% one hour after intensive care unit admission and 13.2% on the day after admission. The associations between portal pulsatility fraction and haemodynamic variables at the time of assessment are presented in [Table 22](#). A positive association was found between portal pulsatility fraction and the a, v, and x components of the right atrial pressure waveform, all the components of RV pressure waveform (systolic, proto-diastolic, tele-diastolic) and pulmonary artery pressure (including mean, systolic and diastolic). A negative association was found with arterial blood pressure (diastolic and mean), perfusion pressure, and cardiac index. In a multivariable model combining mean arterial pressure, right atrial pressure (v wave) and cardiac index, remained associated with the portal pulsatility fraction. Additional information about the haemodynamic parameters at each timepoint is presented in Supplementary Material - [Table 27](#).

The association between the portal pulsatility fraction and other echocardiographic variables at the time of assessment are presented in [Table 23](#). During surgery, the portal pulsatility fraction was associated with RV systolic dysfunction ($\beta=15.7$, CI: 4.7; 26.6, $p=0.005$) and RV diastolic dysfunction ($\beta=20.1$, CI: 11.9; 28.3, $p<0.001$). The association was also noted with the tricuspid annular plane systolic excursion ($\beta=-8.5$, CI: -7.2; -1.4, $p=0.001$) and systolic to diastolic velocity ratio on the hepatic vein waveform ($\beta=-4.3$, CI: -7.2; -1.4, $p=0.004$) but not with left ventricular ejection fraction ($\beta=-0.14$, CI: -0.44; 0.17, $p=0.38$). Both the maximal inferior vena cava diameter and lower collapsibility during the respiratory cycle were associated with a higher portal pulsatility fraction ($\beta=13.4$, CI: 9.2; 17.5, $p>0.001$ and $\beta=-0.35$, CI: -0.47; -0.21, $p>0.001$, respectively).

A positive correlation was found between the intra-operative cumulative fluid balance and the change in the portal pulsatility fraction detected by TOE during surgery ($r=0.31$, $p=0.001$). Similarly, the fluid balance in the first 24 hours after surgery was modestly correlated with the change in the portal pulsatility fraction during this period as measured by TTE ($r=0.26$, $p=0.005$). There was also an association between the portal pulsatility fraction measured immediately post-CPB and maximum lactate levels in the perioperative period ($r=0.20$, $p=0.04$).

After surgery, 14 patients (12.2%) had significant bleeding episodes, 10 patients (8.7%) required surgical reintervention, 56 patients (48.7%) developed AKI, which progressed to severe AKI in 11 patients (9.6%), 6 (5.2%) of whom required dialysis. There was one perioperative death (0.9%). In total, major complications including severe AKI, surgical re-intervention, significant bleeding and death occurred in 25 patients (21.7%). We found positive associations between portal flow pulsatility after CPB separation and the risks of significant bleeding (OR: 8.40, CI: 2.34-30.20, $p=0.001$), surgical re-intervention (OR: 21.75, CI: 4.10-115.51, $p<0.001$) and overall postoperative complications (OR: 5.83, CI: 2.04-16.68, $p=0.001$). We found no association with AKI (OR: 1.10 CI: 0.41-2.93 $p=0.94$) or severe AKI (OR: 1.07 CI: 0.21-5.43 $p=0.94$). The association between portal flow pulsatility and postoperative complications remained significant after adjustment for EuroSCORE II and the presence of systolic RV dysfunction at the time of portal assessment (OR: 5.13 CI: 1.58-16.7 $p=0.007$) ([Table 24](#)).

Compared to a base model composed of EuroSCORE II and systolic RV dysfunction, the addition of portal flow assessment in the operating room after CPB separation did not result in a significant improvement of the C-statistic for the prediction of major complications as shown in Figure 34. (C-statistic: 0.708 improved to 0.786, $p=0.11$). However, the addition of portal flow assessment resulted in a significant improvement in the predicted risk of major complications (continuous net reclassification improvement of 0.659 (CI: 0.234-1.124, $p=0.003$). The reclassification plot is presented in [Figure 35](#) of the supplementary material.

The median duration of mechanical ventilation was 5.0 hours (3.6; 7.1 hours), the median stay in the intensive care unit was 46 hours (23; 72 hours) and the median hospital length of stay was 6 days (4; 8 days). Patients with portal flow pulsatility detected after CPB separation had a longer duration of mechanical ventilation, of intensive care unit stay and of hospital stay. ([Table 25](#)) The same relationship was found when portal flow pulsatility was found in the intensive care unit at Day 0, at Day 1 or both (Supplemental Material - [Table 28](#)). In exploratory analysis, we found that the presence of portal flow pulsatility on post-operative day 1 was associated with an increased risk of severe AKI (OR: 7.75 CI: 2.00; 30.02 $p=0.003$) and renal replacement therapy (OR: 8.00 CI: 1.45; 44.2 $p=0.017$).

Discussion

In this study, we found a statistically significant association between portal pulsatility fraction and RV dysfunction during cardiac surgery. Portal flow pulsatility was associated with haemodynamic indicators of venous hypertension and those of low systemic perfusion. We also demonstrated an association between portal pulsatility and post-operative complications. Moreover, the addition of this parameter to standard risk score and after cardiopulmonary bypass RV assessment resulted in a net reclassification improvement of the risk of major complications.

Intra-operative assessment of RV function is usually limited to the qualitative visual estimation of RV function, assessment of chamber size and systolic function using tricuspid annular plane systolic excursion and RV fractional area change measurements.(568) Other more complex echocardiographic measurements of systolic function (RV strain and 3D ejection fraction) and assessment of diastolic function are rarely done in clinical practice and are not included in the guidelines on basic perioperative TOE.(568) Consequently, while RV dilatation and systolic dysfunction may be detected by basic evaluation, significant alterations in diastolic function are often covert. Moreover, the impact of RV dysfunction on organ perfusion may be more adequately assessed by extracardiac ultrasonography than by standard echocardiography. Indeed, portal flow pulsatility was superior to conventional echocardiographic parameters of RV function (tricuspid annular plane systolic excursion, chamber size) to predict liver function test abnormalities in patients with congestive heart failure.(522) Similarly, we observed that adding portal flow assessment to the evaluation of RV systolic dysfunction significantly improved estimation of the risk of major complications after cardiac surgery. While the difference in the C-statistic was not significant, this statistical method of comparing prediction models is known to be underpowered.(569) We also demonstrate that portal Doppler assessment can be performed with an excellent success rate, both with TTE and TOE. This is very important as RV assessment is particularly challenging in the post-operative period when an adequate window is often difficult to find.

The prevalence of portal flow pulsatility was highly variable depending of the timepoint of assessment. The increase between the pre-operative assessment and the first intra-operative assessment may be related to the induction of general anaesthesia and the initiation of positive pressure ventilation. The latter may result in a decrease in central venous compliance resulting in an enhanced transmission of pressure variation to the portal circulation. The maximal prevalence of portal flow pulsatility was seen immediately after the procedure. Transient RV dysfunction may occur during this period due to ischemia or to increase in pulmonary artery pressure. However, it may be rapidly reversible in a significant proportion of patient. This could explain the subsequent decrease in portal pulsatility prevalence at intensive care unit admission. Finally, additional factors may explain the re-increase after 24 hours. Fluid balance in the first 24 hours was significantly correlated with portal pulsatility fraction. Additionally, patients with pre-existing congestive heart failure may mobilize accumulated fluids after surgery, with a resulting increase in venous return that may overload the RV. Similar finding have been described for the left ventricle, with the maximal incidence of pulmonary edema leading to reintubation occurred on postoperative day 2.(570)

Elevated venous pressures could increase the risk of surgical site bleeding.(571) This would explain the strong association between portal flow pulsatility after CPB separation with bleeding and reintervention. Venous congestion may impair the function of multiple organs including the digestive tract, the heart, soft tissues and the brain and may lead in its most extreme form to multiorgan failure.(559, 572)

Renal congestion may contribute to the development of renal failure in patients with congestive heart failure.(223) Although we found a significant association between portal flow pulsatility on postoperative day 1 and severe AKI, the uncertainty surrounding the temporal relationship with the development of AKI mandates caution when attributing this association with causality.

This was the first prospective study evaluating the portal venous flow pulsatility as a marker of the clinical impact of RV dysfunction in cardiac surgery. The strengths of the study include the repeated measure design and the comprehensive assessment of haemodynamic values with the

use of a pulmonary artery catheter. In addition, the overall success rate for portal flow assessment was high (97%) with both TTE and TOE with good inter-rater reliability.

However, the study also had some limitations. It was performed in a specialized center with expert clinicians in heart diseases and echocardiography. Diastolic function of the RV was assessed using the hepatic vein waveform, which is not the preferred parameter in the most recent guidelines.(436) Although both TTE and TOE were used for portal pulsatility fraction measurements at different timepoints, simultaneous measurements were not performed to allow inter-modality comparisons. Additionally, the timing of postoperative complications was not recorded which precluded the use of time-dependent analyses. Finally, portal flow variations might be influenced by other unmeasured factors such as body habitus.(525)

In conclusion, we found a statistically significant independent association between portal flow pulsatility and RV dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. Portal flow pulsatility was independently associated with an increased risk of complications after cardiac surgery and improved risk prediction compared to baseline pre-operative risk and echographic assessment of systolic RV function. Portal flow pulsatility offers the theoretical advantage of being a marker of the interplay between systemic perfusion and venous hypertension.(260) As such, portal Doppler may be a useful adjunct to central haemodynamic measurements to better evaluate the impact of RV dysfunction on organ perfusion.

Acknowledgements

We want to sincerely thank Sylvie Lévesque from the Montreal Health Innovations Coordinating Center (MHICC) for her help in data analysis and Antoinette Paolitto's support during manuscript preparation. WBS received salary support from Fonds de Recherche du Québec en Santé (FRQS). AYD is supported by the Richard Kaufman Endowment Fund in Anesthesia and Critical Care and the Montreal Heart Institute Foundation.

5.2.3 Tables

Tableau 21. Patient characteristics

		Total (n=115)
Age (years)		64 (range: 37-84)
Male sex		90 (78.1%)
Height (cm)		169 (10)
Weight (Kg)		81.4 (18.3)
BMI (Kg m⁻²)		28.0 (24.3-31.0)
Hypertension		80 (69.6%)
Diabetes		35 (30.4%)
Peripheral atherosclerosis		14 (12.2%)
Chronic pulmonary obstructive disorder		7 (6.1%)
Estimated glomerular filtration rate (mL/Kg/1.73m²)		83 (23)
NYHA class >2		18 (15.7%)
Left ventricular ejection fraction (%)		60 (47-60)
Systolic pulmonary artery pressure	Not available	66 (57.4%)
	≤ 30 mmHg	23 (20.0%)
	31-55 mmHg	19 (16.5%)
	> 55 mmHg	7 (6.1%)
Procedure	CABG only	55 (47.8%)
	Single other than CABG	37 (32.2%)
	2 Procedures	18 (15.7%)
	3 Procedures	4 (3.5%)
EuroSCORE II (%)		1.52 (0.96 - 2.74)

Legend: BMI, body mass index, CABG, coronary artery bypass grafting, NYHA, New York Heart Association.

Tableau 22. Portal flow pulsatility fraction and haemodynamic parameters

Variable	Univariable			Multivariable		
	β	CI	p-value	β	CI	p-value
SAP (mmHg)	-0.12	-0.25; 0.01	0.07			
DAP (mmHg)	-0.34	-0.59; -0.09	0.008			
MAP (mmHg)	-0.29	-0.48; -0.10	0.003	-0.41	-0.62; -0.20	<0.001
Systolic PAP (mmHg)	0.49	0.11; 0.87	0.012			
Diastolic PAP (mmHg)	0.82	0.32; 1.33	0.001			
Mean PAP (mmHg)	0.73	0.22; 1.23	0.005			
Cardiac Index (L min⁻¹ m⁻²)	-6.56	-11.52; -1.60	0.01	-4.03	-7.28; -0.230	0.04
RAP – a wave (mmHg)	0.86	0.35; 1.37	0.001			
RAP – x through (mmHg)	0.95	0.38; 1.52	0.001			
RAP – v wave (mmHg)	1.60	0.97; 2.24	<0.001	1.94	1.06; 2.43	<0.001
RAP – y through (mmHg)	0.38	-0.17; 0.92	0.175			
Systolic RVP (mmHg)	0.66	0.16; 1.16	0.009			
Proto-diastolic RVP (mmHg)	1.08	0.39; 1.77	0.002			
Tele-diastolic RVP (mmHg)	1.50	0.80; 2.19	<0.001			
Mean perfusion pressure (MAP-RAP) (mmHg)	-0.54	-0.76; -0.32	<0.001			

Legend: CPB, cardiopulmonary bypass; CI, confidence interval; D, diastole; DAP, diastolic arterial pressure; IVC, inferior vena cava; MAP, mean arterial pressure; PAP, pulmonary artery pressure; RAP, right atrial pressure; RVP, right ventricular pressure; S, systole; SAP, systolic arterial pressure.

Tableau 23. Clinical variables associated with portal pulsatility fraction

Variables	β	CI	p-value
RV systolic dysfunction	15.7	4.7; 26.6	0.005
RV diastolic dysfunction	20.1	11.9; 28.3	<0.001
Maximal IVC diameter (cm)	13.4	9.2; 17.5	<0.001
Variation in IVC diameter during respiration (%)	-0.35	-0.47; -0.21	<0.001
Hepatic venous flow systolic to diastolic wave ratio	-4.3	-7.2; -1.4	0.004
TAPSE (cm)	-8.5	-13.5; -3.4	0.001
LVEF (%)	-0.14	-0.44; 0.17	0.376

Legend: CI, confidence interval; IVC, inferior vena cava; LVEF, left ventricular ejection fraction; RV, right ventricular; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.

Tableau 24. Risk of major complications after cardiac surgery

Variables	Univariable			Multivariable		
	OR	CI	p-value	OR	CI	p-value
Portal flow pulsatility after CPB	5.83	2.04-16.68	0.001	5.13	1.58-16.67	0.007
Systolic RV dysfunction	2.77	1.08-7.09	0.034	1.22	0.37-4.02	0.75
EuroSCORE II	1.41	1.17-1.70	<0.001	1.37	1.10-1.69	0.04

Legend: CI, confidence interval; CPB, cardiopulmonary bypass; OR, odds ratio; RV, right ventricular.

Tableau 25. Duration of post-operative support and portal pulsatility fraction after cardiopulmonary bypass

	PF < 50% (n=89)	PF ≥ 50% (n=21)	p-value
Duration of mechanical ventilation (hours)	4.7 (3.5; 6.5)	7.1 (4.9; 11.5)	0.007
Duration of intensive care stay (hours)	31.1 (22.5; 69.3)	74.6 (47.3; 119.6)	0.007
Duration of hospital stay (days)	5 (4; 6)	8 (6; 9)	<0.001

Legend: PF, pulsatility fraction.

5.2.4 Figures

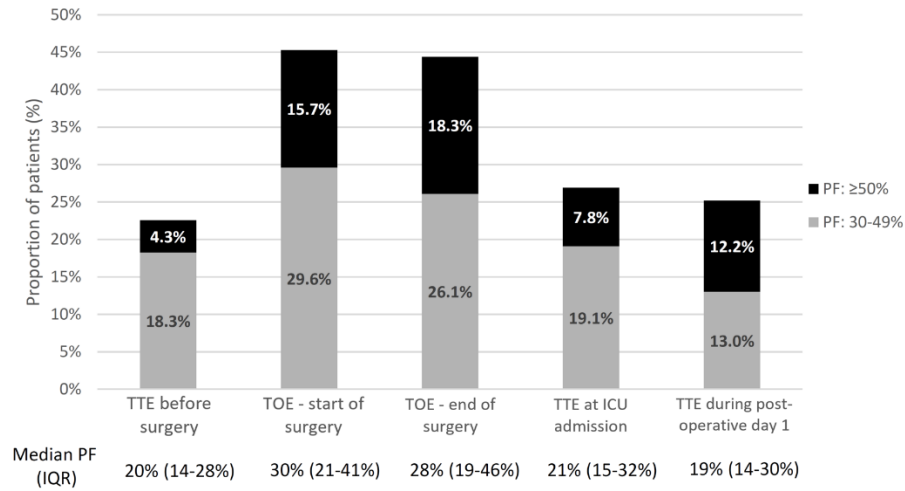


Figure 32. – Portal flow pulsatility fraction in patients undergoing cardiac surgery.

Legend: ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; PF: pulsatility fraction; POD, post-operative day; TOE: trans-oesophageal echography; TTE, transthoracic echography.

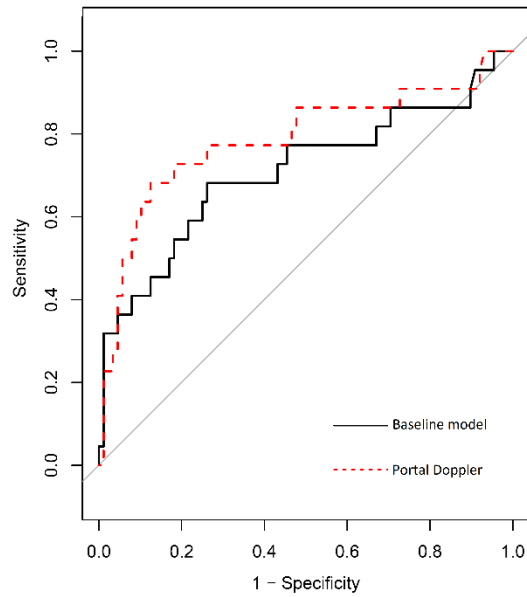


Figure 33. – Prediction of post-operative complications after cardiac surgery.

Legend: The baseline model is composed of pre-operative risk evaluated by EuroSCORE II and assessment of systolic right ventricular function during surgery after cardiopulmonary separation (C-statistic: 0.708). The dotted line represents the updated model when portal flow assessment is added to the model. (C-statistic: 0.786 p=0.11).

5.2.5 Matériel supplémentaire

Section 1: Sample size estimation

Based on local retrospective experience, we estimated that significant portal flow variations might occur in approximately 30% of patients in the peri-operative period, it was determined that a sample size of 115 patients would have a statistical power of 80% to detect a moderate increase (Cohen's $w > 0.26$) in the risk of complications after cardiac surgery with a significance level of 95%.

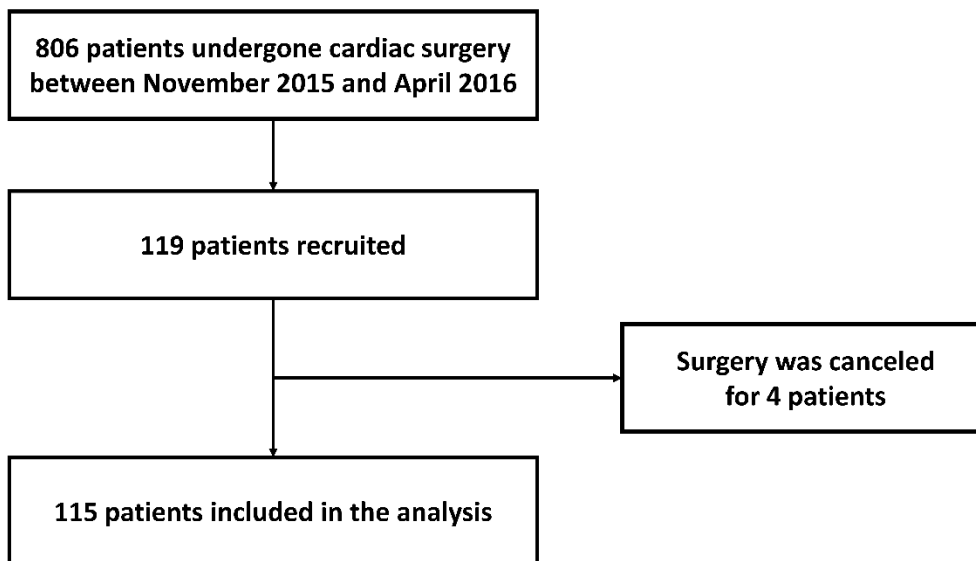


Figure 34. – Flowchart of patient inclusion.

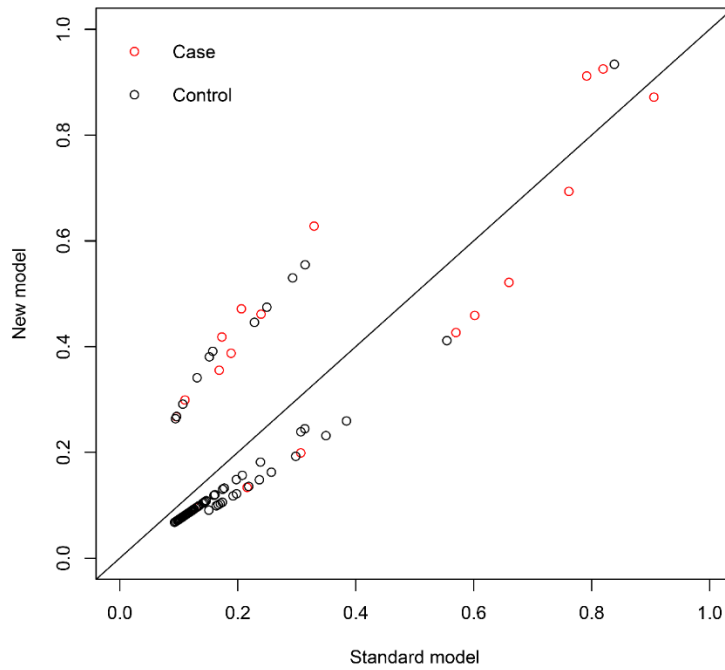


Figure 35. – Reclassification plot

Legend: Reclassification plot illustrating the change in predicted risk of major post-operative complications resulting from the introduction of portal flow pulsatility to a baseline model including pre-operative EuroSCORE II and systolic right ventricular dysfunction

Tableau 26. Patient Characteristics According to Pre-Operative Portal Pulsatility Fraction

		Total (n=115)	Baseline PF<50% (n=110)	Baseline PF≥50% (n=5)	p-value
Age (years)		63.7 (10.4)	63.6 (10.5)	65.6 (6.7)	0.68
Male sex		90 (78.1%)	86 (78.2%)	4 (80.0%)	0.92
Height (cm)		169.3 (10.2)	169.5 (10.3)	165.2 (8.2)	0.36
Weight (Kg)		81.4 (18.3)	82.1 (18.1)	65.3 (17.7)	0.06
BMI (Kg/m²)		28.0 (24.3-31.0)	28.0 (24.7 - 31.2)	24.5 (19.6 – 24.98)	0.06
Hypertension		80 (69.6%)	76 (69.1%)	4 (80.0%)	0.60
Diabetes		35 (30.4%)	34 (30.9%)	1 (20.0%)	0.60
Peripheral atherosclerosis		14 (12.2%)	13 (11.8)	1 (20.0%)	0.58
Chronic pulmonary obstructive disorder		7 (6.1%)	6 (5.5%)	1 (20.0%)	0.18
Estimated glomerular filtration rate		82.5 (23.1)	83.2 (23.31)	68.7 (11.00)	<0.001
NYHA class >2		18 (15.7%)	14 (12.7%)	4 (80.0%)	<0.001
Left ventricular ejection fraction (%)		60.0 (46.5-60.0)	60 (45-60)	60 (55 - 60)	0.68
Systolic pulmonary artery pressure	Not available	66 (57.4%)	66 (60.0%)	0 (0%)	0.005
	≤ 30 mmHg	23 (20.0%)	23 (20.9%)	0 (0%)	
	31-55 mmHg	19 (16.5%)	17 (15.5%)	2 (40.0%)	
	>55 mmHg	7 (6.1%)	4 (3.6%)	3 (60.0%)	
Procedure	CABG only	55 (47.8%)	55 (50.0%)	0 (0.0%)	0.001
	Single other than CABG	37 (32.2%)	36 (32.7%)	1 (20.0%)	
	2 Procedures	18 (15.7%)	14 (12.7%)	4 (80.0%)	
	3 Procedures	4 (3.5%)	5 (4.5%)	0 (0.0%)	
EurosCORE II (%)		1.52 (0.96 - 2.74)	1.49 (0.96 - 2.52)	7.53 (5.76 - 7.46)	0.008

Legend: BMI, body mass index, CABG, coronary artery bypass grafting; NYHA, New York Heart Association; PF, pulsatility fraction.

Tableau 27. Hemodynamic parameters according to the presence of portal flow pulsatility

Variables	Before CBP (TEE)			After CBP (TEE)			At ICU admission (TTE)			Day 1 after surgery (TTE)		
	Normal portal flow (PF<50%) n=91	Pulsatile portal flow (PF≥50%) n=17	p-value	Normal portal flow (PF<50%) n=89	Pulsatile portal flow (PF≥50%) n=21	p-value	Normal portal flow (PF<50%) n=104	Pulsatile portal flow (PF≥50%) n=9	p	Normal portal flow (PF<50%) n=99	Pulsatile portal flow (PF≥50%) n=15	p-value
SAP	106 (18)	98 (16)	0.09	101 (14)	99 (17)	0.47	111 (13)	110 (15)	0.78	115 (16)	113 (13)	0.7
DAP	55 (9)	54 (11)	0.74	55 (9)	51 (10)	0.11	59 (9)	56 (13)	0.48	57 (10)	51 (8)	0.02
MAP	73 (12)	69 (12)	0.18	70 (10)	67 (12)	0.21	76 (9)	74 (13)	0.55	75 (10)	70 (8)	0.11
sPAP	33 (8)	45 (11)	0.001	37 (10)	38 (9)	0.62	34 (8)	33 (10)	0.62	33 (7)	40 (10)	0.005
dPAP	15 (5)	22 (6)	0.002	18 (6)	20 (5)	0.13	17 (5)	17 (5)	0.71	14 (5)	17 (5)	0.07
mPAP	22 (6)	31 (7)	<0.001	25 (7)	26 (8)	0.61	23 (6)	23 (6)	0.95	21 (5)	25 (7)	0.02
CVP: a wave	12 (5)	16 (4)	0.002	12 (5)	14 (5)	0.51	10 (4)	11 (5)	0.85	11 (5)	12 (4)	0.28
CVP: v wave	11 (4)	15 (4)	<0.001	12 (5)	17 (6)	0.002	10 (4)	12 (5)	0.26	10 (4)	12 (4)	0.006
CVP: x through	8 (4)	11 (4)	0.02	10 (5)	10 (6)	0.68	7 (4)	7 (3)	0.71	7 (5)	11 (4)	0.02
CVP: y through	8 (4)	12 (4)	<0.001	9 (5)	9 (4)	0.66	7 (4)	7 (4)	0.83	6 (5)	5 (5)	0.57
Systolic RVP	34 (8)	46 (10)	<0.001	40 (8)	40 (7)	0.95	37 (8)	39 (12)	0.56	34 (8)	39 (8)	0.04
Proto-diastolic RVP	7 (4)	10 (7)	0.12	8 (5)	8 (3)	0.57	6 (4)	7 (3)	0.49	7 (5)	4 (4)	0.18
Tele-diastolic RVP	12 (4)	15 (6)	0.004	12 (5)	14 (4)	0.16	11 (4)	12 (5)	0.29	11 (5)	13 (5)	0.44
IVC diameter	1.96 (0.52)	2.44 (0.42)	0.001	1.86 (0.45)	1.86 (0.39)	0.99	2.16 (0.49)	2.46 (0.44)	0.08	2.04 (0.49)	2.50 (0.40)	0.001
CI	1.94 (0.45)	1.47 (0.24)	<0.001	2.33 (0.57)	2.05 (0.44)	0.11	2.27 (0.71)	2.21 (0.57)	0.8	2.58 (0.51)	2.51 (0.69)	0.67

Legend: CI, confidence interval; CBP, cardiopulmonary bypass; CVP, central venous pressure; DAP, diastolic arterial pressure; ICU, intensive care unit; IVC, inferior vena cava; MAP, mean arterial pressure; PAP, pulmonary artery pressure; PF, pulsatility fraction; RAP, right atrial pressure; RV, right ventricular; RVP, right ventricular pressure; SAP, systolic arterial pressure; TEE, transesophageal echography; TTE, transthoracic echography.

Tableau 28. Length of ICU and hospital stay

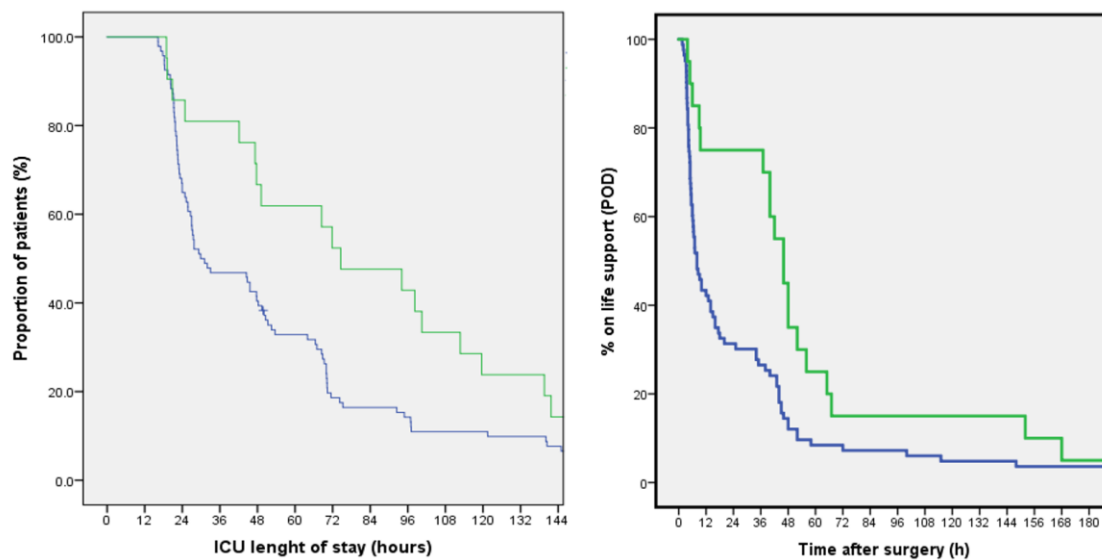
	PF < 50% both on Day 0 and 1 (n=84)	PF ≥50% only on Day 0 (n=16)	PF ≥50% only on Day 1 (n=10)	PF ≥50% both on Day 0 and 1 (n=5)	p-value
ICU length of stay (hours)	28 (22; 67)	70 (34; 110)	106 (51; 166)	113 (75; 147)	<0.001
Hospital length of stay (days)	5 (4; 6)	8 (6; 9)	9 (5; 20)	8 (7; 9)	<0.001

Legend: Length of ICU and hospital stay according to the detection of severe portal flow alteration (PF≥50%) in the intensive care unit after cardiac surgery. ICU, intensive care unit; PF, pulsatility fraction.

1 5.2.6 Analyses complémentaires non incluses dans la publication originale

2

3 Comme montré aux [tableaux 25](#) et [28](#), nous avons observé une différence importante
4 entre la durée des soins intensifs et la présence de pulsativité du flot portal à l'échographie. La
5 durée de séjour aux soins intensifs est illustrée à la [figure 36a](#). Ceci suggère que la différence est
6 principalement liée à la phase postopératoire précoce, car beaucoup moins de patients
7 démontrant une pulsativité portale à la fin de la chirurgie avaient reçu leur congé des soins
8 intensifs 36 heures plus tard. Le même phénomène est aussi observé lorsque la durée de support
9 vital est considérée ([figure 36b](#)). Le support vital, ou *post-operative organ dysfunction* en anglais,
10 inclut l'utilisation de vasopresseurs, de ventilation mécanique, de support circulatoire mécanique
11 ou de thérapie de remplacement rénale (573). On observe qu'un support vital est requis pour une
12 période prolongée pour les patients présentant une pulsativité portale à la fin de la chirurgie,
13 contrairement aux patients dont le flot portal était normal.



14

15 Figure 36. – Durée de séjour aux soins intensifs et de support vital après la chirurgie cardiaque

16 Légende : ICU : Intensive care unit; h : Hours; POD : Post-operative organ dysfunction

17

18

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

5.3 Alterations in Portal Vein Flow and Intra-Renal Venous Flow Are Associated with Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Prospective Observational Cohort Study

5.3.1 Introduction

En 2015 et 2016, une étude prospective effectuée à l’Institut de cardiologie de Montréal a été menée durant la période postopératoire, allant de l’arrivée aux soins intensifs au jour 3 après la chirurgie cardiaque. Cette étude avait pour objectif d’étudier l’association et la relation temporelle entre les anomalies du flot portal in intrarénal veineux et la survenue de deux complications après la chirurgie cardiaque : l’IRA et le délirium.

Les examens échographiques et la collecte des données cliniques ont été effectués par Aymen Benkreira, étudiant à la maîtrise, et moi-même. J’ai conçu le protocole et le plan d’analyse. J’ai effectué les analyses statistiques, l’interprétation des résultats ainsi que la rédaction du manuscrit. L’article suivant fut publié dans le *Journal of the American Heart Association* en octobre 2018. La sous-étude portant sur le délirium postchirurgical a été publiée en plus d’être l’objet d’un éditorial dans le *Journal canadien de cardiologie* en septembre 2019 (574, 575), ainsi que dans le *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*(576). Ce dernier a été rédigé par notre groupe. La permission des coauteurs pour la présentation de ce manuscrit dans cette thèse est présentée à l’annexe 1. La permission de l’éditeur n’était pas requise car cet article est publié sous la licence *Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs*.

1 **5.3.2 Article**

2

3 **Full title: Alterations in Portal Vein Flow and Intra-Renal Venous Flow Are Associated with Acute**
4 **Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Prospective Observational Cohort Study**

5 **Short title: Beaubien-S: Renal, portal Doppler and AKI**

6 William Beaubien-Souligny, MD, Aymen Benkreira, MD, Pierre Robillard, MD, Nadia
7 Bouabdallaoui, MD, Michaël Chassé, MD, PhD, Georges Desjardins, MD, Yoan Lamarche, MD,
8 MSc, Michel White, MD, Josée Bouchard, MD, André Denault MD, PhD

9

10 From the Department of Anesthesiology and Intensive Care (W.B.-S., A.B., G.D., A.Y.D.), Montreal
11 Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; Department of Cardiac
12 Surgery (Y.L.), Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada;
13 Department of Radiology (P.R.) and Department of Cardiology (N.B., M.W.), Montreal Heart
14 Institute, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; Department of Intensive Care
15 (M.C.), Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; Department
16 of Cardiac Surgery and Intensive Care (Y.L.) and Department of Nephrology (J.B.), Hôpital Sacré-
17 Cœur de Montréal, Montreal, Quebec, Canada.

18

19

20

21

22• **Subject terms:** Cardiorenal Syndrome, Ultrasound, Nephrology and Kidney, Clinical Studies,
23 Hemodynamics, Cardiovascular Surgery.

24

1 **Abstract**

2 **Background:** Acute kidney injury (AKI) after cardiac surgery is associated with adverse outcomes.
3 Venous congestion can impair kidney function, but few tools are available to assess its impact at
4 the bedside. The objective of this study was to determine if portal flow pulsatility and alterations
5 in intra-renal venous flow assessed by Point-Of-Care ultrasound are associated with AKI after
6 cardiac surgery.

7 **Methods and Results:** This single-center prospective cohort study recruited patients undergoing
8 cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Hepatic and renal Doppler ultrasound assessments
9 were performed before surgery, at the intensive care unit (ICU) admission and daily for 3 days
10 after surgery. The primary statistical analysis was performed using proportional hazards model
11 for time-dependant variables. Among the 145 patients included, 49 patients (33.8%) developed
12 AKI after cardiac surgery. The detection of portal flow pulsatility was associated with an increased
13 risk of AKI (HR: 2.09, CI: 1.11-3.94, p=0.02), as were severe alterations of intra-renal venous flow
14 (HR: 2.81, CI: 1.42-5.56, p=0.003). These associations remained significant in multivariable
15 models. The addition of these markers to pre-operative risk factors and central venous pressure
16 measurement at ICU admission improved the prediction of AKI. (Continuous net reclassification
17 improvement (NRI): 0.364, CI: 0.081–0.652 for portal Doppler and NRI: 0.343, CI: 0.081–0.628 for
18 intra-renal Doppler)

19 **Conclusions:** Portal flow pulsatility and intra-renal flow alterations are markers of venous
20 congestion and are independently associated with AKI after cardiac surgery. These tools might
21 offer valuable information to develop strategies aimed at treating or preventing congestive
22 cardiorenal syndrome after cardiac surgery.

23
24 **Study registration:** Clinicaltrials.gov identifier: NCT02831907 (URL:
25 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02831907>)

26
27 **Key Words:** point-of-care ultrasound, cardiac surgery, congestive heart failure

1

2 **Clinical perspective:**

3 What is new?: Alterations in portal vein flow and intra-renal venous flow can be detected at the
4 bedside of cardiac surgery patients by Point-Of-Care ultrasound. These markers of venous
5 congestion are independently associated with acute kidney injury in the post-operative period.

6

7 What are the clinical implications?: Portal and renal venous Doppler may provide additional tools
8 to assess the adverse hemodynamic impact of venous congestion on end-organs and may offer
9 insights to personalize management in cardiac surgery patients. Interventions aimed at
10 normalizing portal and intra-renal venous flow should be investigated in future interventional
11 studies.

12

13

14

1 Introduction

2 Acute kidney injury (AKI) after cardiac surgery is a frequent complication and is associated with
3 adverse clinical outcomes, including a 50% increase in mortality.(2) While multiple factors can
4 lead to AKI in this setting, the interaction between the heart and the kidneys during the peri-
5 operative period is of critical importance.(577) Impairment in kidney function in this setting may
6 be caused by acute cardiorenal syndrome in an unknown proportion of patients. Increased central
7 venous pressure (CVP) is known to be a major factor underlying worsening of kidney function in
8 patients with decompensated heart failure(223) and thus, venous congestion might also be an
9 important etiology of AKI after cardiac surgery. In this sub-group of patients, alleviating venous
10 congestion may improve renal function.(578) Consequently, identifying a method to detect renal
11 congestion may be useful for the development and assessment of different treatment strategies.

12 Point-Of-Care ultrasound is enabling clinicians to assess organ specific blood flow using
13 Doppler assessment. When right heart failure and/or fluid overload result in the distension of the
14 inferior vena cava (IVC), the pressure variations in the right atrium during the cardiac cycle are
15 transmitted through the non-compliant venous system in end-organs. Portal flow pulsatility and
16 discontinuous intra-renal venous flow are echographic signs described in congestive heart failure
17 that may represent clinical markers of the hemodynamic impact of venous congestion.(494, 497,
18 522) In prospective studies among patients with heart failure, portal flow pulsatility has been
19 shown to be the best predictor of elevated serum bilirubin(522) and the detection portal
20 congestion or abnormal patterns of intra-renal venous flow were associated with an increased
21 risk of death or hospitalisation.(497, 542)

22 Whether these echographic features carry prognostic implications in cardiac surgery
23 patients remains unclear. Portal flow pulsatility was associated with AKI in a retrospective
24 cohort(543) and intra-renal venous flow alterations have never been studied in this population.
25 We hypothesized that the presence of these ultrasound features is independently associated with
26 AKI after cardiac surgery. The secondary objectives of this study were to describe the prevalence
27 of these ultrasound markers and the factors associated with their detection before and after
28 cardiac surgery.

1

2 **METHODS**

3

4 The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon
5 reasonable request.

6

7 Study Design and Participants

8 This prospective cohort study (clinicaltrials.org identifier: NCT02831907) recruited patients from
9 a single specialized cardiac surgery center from August 2016 to July 2017. Patients 18 years and
10 older undergoing cardiac surgery with the use of cardiopulmonary bypass (CPB) were eligible to
11 participate. Patients were excluded if they had severe chronic kidney disease (CKD) (estimated
12 glomerular filtration rate (eGFR) < 15 mL/min/1.73 m² or dialysis) or renal transplantation, critical
13 pre-operative state (defined as aborted sudden death, preoperative cardiac massage,
14 preoperative mechanical ventilation, preoperative vasopressor or inotropes support, or intra-
15 aortic counterpulsation balloon pump before surgery), documented AKI or delirium before
16 surgery or any condition interfering with Doppler evaluation of the portal system (including
17 known or suspected cirrhosis or portal vein thrombosis). Screening was performed randomly in
18 patients scheduled for intervention during the following day and the number of patients recruited
19 per day was determined by the availability of the investigators to perform the assessments and
20 time constraints. Patients were followed daily for 3 days, and ultrasound studies were performed
21 after admission to the intensive care unit (ICU) after surgery and daily thereafter. We followed
22 the Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE)
23 guidelines.(579) The study was approved by the Montreal Heart Institute ethics board. Written
24 informed consent was obtained for all participants.

25

26 Data Collection

1 Demographic and baseline clinical data were collected, including the New York Heart Association
2 (NYHA) functional classification score.(368) The European System Operative Score Risk Evaluation
3 score (EuroSCORE II) was calculated,(551) as well as a validated risk score for the prediction of
4 AKI according to Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria in cardiac surgery
5 patients as based on pre-operative characteristics.(51, 580) Creatinine measurements were
6 performed before surgery and daily after surgery using an enzymatic assay (IDMS-standardized)
7 and eGFR is calculated using the Modified Diet in Renal Disease (MDRD) formula.(17) NT-pro-BNP
8 measurements were performed the day before surgery and on post-operative days 1, 2 and 3.
9 Cumulative fluid balance, duration of CPB and aortic cross clamping, and cumulative dose of
10 vasopressors were recorded.

11 During the post-operative period, cumulative fluid balance including urine output was
12 collected during the ICU stay. The following information was also gathered at the time of
13 ultrasound assessment: systolic and diastolic arterial pressure, CVP, heart rate, pulmonary artery
14 pressure (PAP), ongoing vasopressor/inotropic support, use of mechanical ventilation, presence
15 of arrhythmia during assessment and use of ventricular pacing. Diastolic perfusion pressure
16 (diastolic arterial pressure (DAP) – CVP) was also measured from this information.(260)

17

18 Clinical Outcomes

19 The primary outcome was AKI defined by the KDIGO criteria(14) as an increase of serum
20 creatinine $>26 \mu\text{mol/L}$ within 48 hours period or 50% from baseline creatinine within a week from
21 cardiac surgery. Severe AKI was defined per an increase of 100% or more in baseline creatinine
22 or to more than $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ or initiation of renal replacement therapy (KDIGO stage 2 or 3). The
23 ICU length of stay was recorded. Patients were contacted by phone after 30 days to determine
24 the 30-day mortality.

25

26

27

1 Ultrasound and Bedside Assessment

2 Ultrasound studies were performed at the bedside using a Sparq system (Philips Healthcare,
3 Amsterdam, Netherlands) with a phased array transducer (S4-2) or a convex array transducer (C6-
4 2) by two investigators trained in hepatic and renal Doppler (W.B.S. and A.B.) under the
5 supervision of a radiologist (P.R). The investigators were blinded to the serum creatinine levels
6 while performing the ultrasound assessments. Patients were positioned in a dorsal decubitus
7 position during the examination with the head of the bed at 0 to 30°. A special attention was
8 made to avoid a Valsalva maneuver during the examination as this could modify the echographic
9 parameters.(514) Concurrent electrocardiogram was obtained to precisely identify the phases of
10 the cardiac cycle. The attending physician was unaware of the results of the ultrasound
11 examination.

12 Portal vein Doppler assessment has previously been described(512) and is presented in
13 [Figure 37](#). The peak (V_{Max}) and the nadir velocities (V_{Min}) during the cardiac cycle were recorded.
14 The pulsatility fraction (PF) was subsequently calculated as follows:

$$15 \quad PF (\%) = 100 [(V_{Max} - V_{Min})/V_{Max}]$$

16 From the same position, pulsed wave Doppler waveform of the hepatic venous flow was
17 obtained, and the maximal diameter of the IVC was measured in its intra-hepatic portion. The
18 pattern of hepatic vein flow was recorded according to the classification described in [Figure 37](#)e-
19 g.

20 Intra-renal Doppler assessment in presented in [Figure 38](#). Pulsed wave Doppler waveform
21 at the corticomedullary junction was obtained in all three segments during a respiratory pause
22 after the end of expiration to obtain two to three consecutive cardiac cycles. The peak (V_{Max}) and
23 the nadir arterial velocities (V_{Min}) during the cardiac cycle were recorded. The pattern of intra-
24 renal venous flow was recorded according to a classification described by Iida et al(497) ([Figure](#)
25 [38](#)c-e). If multiple patterns were present, only the best pattern was recorded based on the
26 magnitude of the velocity and spectral definition (absence of artifacts). The renal arterial resistive
27 index ($RI = (V_{Max} - V_{Min}) / V_{Max}$) was measured in the three segments of each kidney.(581) The

1 median renal resistive index was obtained in each kidney and a mean of both kidneys was
2 considered.

3

4 Reproducibility

5 Reproducibility was assessed by three methods: To validate the technique of ultrasound
6 assessment, both investigators (W.B.S. and A.B.) and a radiologist (P.R.) with extensive experience
7 in renal Doppler assessment performed 10 exams on patients and healthy volunteers at the
8 radiology department. Interobserver agreement was measured for renal RI and venous patterns
9 between the investigators and the radiologist. Secondly, to assess the technique reliability in the
10 context of the study, both investigators (W.B.S. and A.B.) independently performed the
11 assessment in 5 patients at the same timepoint during the study in a blinded fashion (the other
12 observer left during the exam). Interobserver agreement was measured for renal RI, venous
13 patterns and PF measurements. Finally, after data acquisition, both investigators (W.B.S. and A.B.)
14 and the radiologist (P.R.) analyzed data from 15 exams independently without knowledge of the
15 other observer's measurements.

16

17 Sample Size Estimation and Statistical Analysis

18 Based on local retrospective data showing an incidence of AKI of 30%, significant portal flow
19 variations in approximately 30% of patients, and assuming that patients with pulsatile portal flow
20 are at high risk (odds ratio (OR) ≥ 3.0) to develop AKI based on a previous retrospective cohort
21 study by our group,(427) it was determined that a sample size of 152 patients would have a
22 statistical power of 80% to detect the expected difference in the risk of post-surgical AKI with a
23 significance level of 95%.

24

25 For the primary objective, the association between clinical variables including echographic
26 parameters and the risk of new onset AKI was assessed using a Cox proportional Hazards model
27 with the studied echographic parameters considered as segmented time-dependent covariates.

1 Other variables includes pre-operative factors (demographic variables, AKI prediction score,(51)
2 baseline echocardiographic features, comorbidities), intra-operative factors (CPB time,
3 vasopressor use, fluid balance, hemodynamic variables) and early post-operative factors
4 (vasopressor/inotrope use, hemodynamic variables, blood transfusions). To determine if the PF
5 and other continuous variables had to be considered as a continuous or categorical variable, the
6 assumption of linearity was verified by using Martingale residuals plot and, in case of non-
7 linearity, the optimal cut-off was decided based of the appearance of the plot. For the PF, the cut-
8 off used was $\geq 50\%$ based on previous studies.(543) The proportionality assumption of the Cox
9 model was verified for non-time dependant variables by confirming that no significant interaction
10 was present between the studied variable and time. Multivariable Cox regression was performed
11 by including variables associated with AKI ($p < 0.1$) selected by backward stepwise exclusion by the
12 likelihood ratio method.

13 The following variables were not included in the primary analysis because they were
14 related to the studied mechanism (venous congestion): right ventricular (RV) dysfunction, CVP
15 measurements, tricuspid regurgitation and NT-pro-BNP. Interactions were tested for variables
16 included in the models. If multiple continuous covariates were included in the models,
17 multicollinearity between those variables was tested. A secondary analysis was performed by
18 including IVC measurements as a time-dependant variable and CVP measurement at ICU
19 admission to determine if the studied echographic markers were independently associated with
20 AKI.

21 A post-hoc analysis was performed to determine the clinical value of the first assessment
22 upon ICU admission after surgery of the studied echographic markers. Univariate Cox regression
23 were performed, and the survival functions were represented graphically. A multivariate Cox
24 model including the studied echographic markers, pre-operative AKI risk score and the CVP at the
25 time of ultrasound assessment at ICU admission was constructed. CVP was not handled as a time-
26 dependant covariate because missing values were present after post-operative day 0 (removal of
27 central line). Continuous net reclassification improvement (NRI) was calculated.(562, 563) The
28 baseline model, including pre-operative risk score(51), intervention on thoracic aorta and CVP
29 measurements at ICU admission, was compared to a model adding portal flow pulsatility

1 (PF \geq 50%) or severe alterations in intra-renal venous flow (Pattern 3) detected at ICU admission.
2 Internal validation was performed using bootstrap sample (1000 samples) to produce 95%
3 confidence intervals. Reclassification plots were produced using the predicted probabilities of
4 AKI.(563)

5 For the secondary objective, a generalized estimating equations analysis was constructed
6 to assess the association between the studied echographic parameters and other variables during
7 the study. This type of analysis accounts for the repeated measures design, implying the sample
8 was not independent. Using a logistic regression model, the impact of each variable on the
9 studied echographic parameters was assessed. In addition, the time of assessment (4 timepoints:
10 Day 0 to 3) was included as a factor in the analysis and the interaction between the studied
11 variable and the time of ultrasound assessment was tested. In the presence of a significant
12 interaction with time ($p < 0.05$), the association was presented for each time point. For continuous
13 covariates, the linearity assumption was verified using the Box-Tidwell test.(582) A robust
14 estimator for the covariance matrix and an autoregressive structure for the working correlation
15 matrix were used.

16
17 Results are presented in number (%) for dichotomous variables and in mean \pm SD or
18 median and interquartile range (IQR) for continuous variables, where appropriate. Comparisons
19 between two groups for continuous variables were done using t-test or Mann-Whitney U test for
20 independent sample depending and comparison between two groups for categorical variables
21 was done using Chi squared test. Comparison between more than 3 groups were done using
22 ANOVA or Kruskal-Wallis test. Reproducibility was assessed as the mean difference between
23 measurements and the interclass correlation coefficient (ICC) for continuous variables (RI, PF).
24 For dichotomous variables (renal vein patterns), reproducibility was assessed as a percentage of
25 agreeability and Cohen's kappa statistics. Statistical tests were performed in SPSS version 24
26 (IBM, Armonk, New York, USA). The NRI were determined using PredictABEL R package and
27 confidence intervals were determined using the nricens R package.(567)(564, 565)

28

1

2 RESULTS

3 During the study period, 145 patients were included ([Figure 39](#)). Baseline characteristics
4 of patients are presented in [Table 29](#). All patients underwent pre-operative ultrasound
5 assessment. After surgery, 1 patient (0.7%) on Day 0, 3 patients (2.1%) on Day 1, 5 patients (3.4%)
6 on Day 2 and 10 patients (6.9%) on Day 3 refused to undergo ultrasound examination. A total of
7 706 ultrasound assessments were performed. The rate of successful examination was 99.6% for
8 the portal vein, 94.8% for the right kidney and 85.4% for the left kidney. Adequate inter-observer
9 agreement was achieved both in repeated assessment and repeated analysis of the Doppler
10 tracings (Supplemental material - [Table 33](#)).

11 The distribution of portal flow pulsatility and intra-renal flow patterns in the peri-
12 operative period are presented in [Figure 40a-b](#). The distribution of PF was different across
13 patterns of intra-renal venous flow ([Figure 40c](#)), with a higher PF being associated with a more
14 severe pattern. Concordant normal and/or abnormal portal and venous flow were present in 77%
15 ([Figure 40d](#)). Portal and renal venous flow were discordant in 23% of assessments. During the
16 observation period, portal flow pulsatility was detected at least once in 60 patients (41.4%) but
17 was present at all time points in only 2 patients (1.4%).

18 During the week following cardiac surgery, 49 patients (33.8%) developed AKI and 10
19 patients (6.9%) developed severe AKI. No patients required dialysis. The diagnostic of AKI was
20 made on day 1 for 35 patients, on day 2 for 9 patients, on day 3 for 4 patients and on day 7 for 1
21 patient. The detection of portal flow pulsatility and severe alterations in intra-renal venous flow
22 (Pattern 3) were associated with AKI after cardiac surgery (HR: 2.09 CI: 1.11-3.94 p=0.02 and HR:
23 2.81 CI: 1.42-5.56 p=0.003, respectively) ([Table 30](#)). Additionally, the difference from baseline
24 renal RI (per 0.01 change) and absolute RI values were also associated with AKI (HR: 1.05 CI: 1.01-
25 1.09 p=0.002 and HR: 1.06 CI: 1.02-1.10 p=0.03, respectively). The detection of portal flow
26 pulsatility was the only variable associated with severe AKI (HR: 5.12 CI: 1.47-17.9 p=0.01).

27

1 A higher pre-operative AKI risk score (HR: 1.25 CI: 1.09-1.44 p=0.001 per 10% increase in
2 risk), the presence of RV dysfunction at CPB separation (HR: 2.61 CI: 1.30-5.25 p=0.007), higher
3 CVP measurements at the end of surgery (HR: 1.04 CI: 1.01-1.08 p=0.02 per 1 mmHg increase),
4 IVC measurement > 2.0 cm (HR: 2.35 CI: 1.14-4.85 p=0.02) and high NT-pro-BNP measurements
5 (HR: 2.06 CI: 1.09-3.91 p=0.03 per 1 log of increase) were associated with AKI ([Table 34](#) of the
6 supplemental material). In multivariable proportional hazards models, portal flow pulsatility
7 (PF \geq 50%), severe alterations of intra-renal venous flow (Pattern 3) and change in the renal
8 resistive index were independently associated with AKI ([Table 31](#)). Variables included in the final
9 models were the pre-operative AKI risk score and surgery of the thoracic aorta. In addition,
10 previous cardiac surgery was included in the model with renal RI. Only one patient (0.7%) died 3
11 weeks after hospital discharge.

12 The risk of AKI according to the results of the first ultrasound assessment at ICU admission
13 is illustrated in [Figure 41](#). Both portal flow pulsatility and severe alteration in intra-renal venous
14 flow remained associated with AKI after adjustment with CVP measurement at ICU admission and
15 IVC measurements throughout the study in multivariable models (Supplementary material [Table](#)
16 [35](#) and [36](#)). From a baseline prediction model including pre-operative risk factors and CVP
17 measurements at ICU admission, the addition of portal flow pulsatility and severe alteration in
18 intra-renal venous flow detected at ICU admission resulted in an improvement in the prediction
19 of AKI. (Portal Doppler: NRI: 0.364, CI: 0.081 – 0.652. Intra-renal venous Doppler : NRI: 0.343, CI:
20 0.081 – 0.628). Reclassification plots are presented in [Figure 42](#).

21 After cardiac surgery, portal flow pulsatility and abnormal intra-renal venous patterns
22 were associated with lower diastolic perfusion pressure, lower heart rate, use of positive pressure
23 ventilation, use of ventricular pacing, higher NT-pro-BNP measurements, higher measurements
24 of IVC diameter, abnormal hepatic vein waveform (S<D), and higher renal RI ([Table 32](#)). Portal
25 flow pulsatility was also associated with higher systolic PAP, higher cumulative fluid balance and
26 lower DAP. Additional information about portal and intra-renal Doppler performed before
27 surgery in relationship with baseline characteristics are presented in Supplementary material
28 [Table 37](#).

1 **Discussion**

2 The aim of this study was to determine if specific Doppler patterns found in the portal vein
3 and in the interlobar veins of the kidney are associated with AKI, a frequent complication in
4 cardiac surgery for which venous congestion could be a potential reversible etiologic factor. We
5 observed an independent association with pulsatile portal flow and with severe alterations in
6 intra-renal venous flow after accounting for the baseline risk of AKI. In addition, the introduction
7 of these markers resulted in significant improvement in risk prediction compared to a model
8 including pre-operative risk factors and CVP measurements at ICU admission.

9 Considering CVP measurements is currently the most common clinical tool used to
10 evaluate venous congestion at the bedside, the present data suggests that adding portal and
11 intra-renal venous flow Doppler lead to a better assessment of the impact of venous congestion
12 on renal function. CVP measurements are commonly performed in the ICU setting but are subject
13 to numerous technical caveats(338, 583, 584) and important inter-observer variability even
14 amongst trained users.(339) Additionally, CVP measurements require a central venous catheter.
15 While this procedure is done routinely in cardiac surgery patients, the central line is usually
16 removed promptly to minimise the risk of infection. As such, a non-invasive assessment of venous
17 congestion using ultrasound has the added benefit of being possible without the need for invasive
18 monitoring.

19 We found an association between portal flow pulsatility and alterations of intra-renal
20 venous flow as previously proposed by Tang et al. in patients with congestive heart failure.(494)
21 While severe intra-renal flow alterations were more strongly associated with AKI than portal flow
22 pulsatility, the success rate was lower for intra-renal venous flow despite adequate training due
23 to the technical difficulty of the assessment. This suggests that portal flow assessment might be
24 more realistically integrated into patient care. However, it must be noted that in 10% of
25 assessments, portal flow pulsatility was not associated with alterations in intra-renal venous flow.
26 Other unknown factors may influence portal and intra-renal Doppler waveforms such as body
27 habitus and intra-thoracic pressure during positive pressure ventilation.(514, 525) Consequently,
28 portal flow pulsatility does not act as a perfect surrogate for severe alterations of intra-renal

1 venous flow. Nevertheless, both markers were associated with higher NT-pro-BNP
2 measurements, with higher IVC diameter and lower diastolic perfusion pressure.(260)

3 Renal congestion has currently no universally accepted definition. An increase in pressure
4 in the renal vein lead to an acute reduction in the glomerular filtration rate and hypoxia of the
5 renal cortex.(248, 251, 252) This hemodynamic phenomenon is likely to be exacerbated in the
6 context of a variable degree of cardiac dysfunction in the peri-operative period. In this setting,
7 the organ perfusion gradient is hampered by both a reduction of cardiac output and an elevation
8 of CVP from fluid overload and/or right ventricular dysfunction.(259, 260) While these dynamic
9 hemodynamic changes occurring rapidly may result in renal dysfunction, venous congestion can
10 also refer to interstitial edema within the renal parenchyma.(559) According to the revised
11 Starling equilibrium, interstitial edema is promoted by an increased hydrostatic capillary pressure
12 in conjunction with an alteration of the endothelial glycocalyx.(261, 262) The latter is a structure
13 composed of glycated proteins and lipids creating a local oncotic barrier to fluid transfer.(261)
14 The endothelial glycocalyx is altered in the setting of cardiac surgery leading to increased vascular
15 permeability.(264, 265) Because the kidney is an encapsulated organ, the interstitial pressure
16 might rise rapidly if interstitial edema develops.(276, 277) An increase in interstitial pressure lead
17 to a reduction of the glomerular filtration gradient.(278) Avoiding high capillary pressure from
18 venous hypertension may minimize the development of renal interstitial edema in the peri-
19 operative period.

20 Our group previously described cases where the use of inhaled drugs to induce pulmonary
21 vasodilatation in patients with RV dysfunction resulted in a reduction of the portal flow variations
22 in the post-operative period(554) and the normalization of intra-renal venous flow during off-
23 pump cardiac surgery.(495) Additionally, Nijst et al demonstrated that fluid loading in patients
24 with congestive heart failure resulted in the appearance of a discontinuous pattern of intra-renal
25 venous flow and reduced diuretic response.(496) In order to prevent or treat congestive AKI in
26 the setting of a critically ill cardiac patient, a strategy based on the normalisation of portal vein
27 flow and intra-renal venous flow might be considered for future trials. This approach might
28 involve combining inhaled pulmonary vasodilators, in the setting of right ventricular dysfunction,
29 and the induction of a negative fluid balance using diuretics in patients with fluid overload.

1 This study has some limitations. This is a single center study which was performed in
2 cardiac surgery patients only. Its results should not be generalized to other critically ill patients.
3 Echocardiographic assessment of LVEF and RV function was not performed at the time of
4 assessment. However, this issue is being explored in another study by our group (NCT02658006).
5 While multivariable analysis was performed, residual confounding is possible, and the number of
6 variables included in the models were limited by the number of events. In addition, no validation
7 sample was available to confirm the improvement of the risk prediction of AKI. Finally, a cause-
8 effect relationship cannot be inferred by the available data as both the consistency and the
9 coherence of this association will need to be further explored in subsequent studies.

10

11 **CONCLUSION**

12 In summary, we have shown using time-dependent models that both portal flow pulsatility and
13 severe intra-renal flow alteration are independently associated with subsequent AKI in cardiac
14 surgery patients. In comparison with other clinical tools to evaluate venous congestion, these
15 Doppler features are available at minimal cost, are non-invasive, are rapidly assessed at a good
16 success rate and can be easily repeated at the bedside. Whether a personalized treatment
17 strategy aimed at preventing or reversing portal and intra-renal flow alterations based on the
18 clinical context could prevent AKI and other complications in cardiac surgery patients should be
19 investigated.

20

21 **Acknowledgements**

22 We sincerely thank Anne-Marie Claveau (Medicine Student) for her help in data collection, Denis
23 Babin (Research Assistant) for his help in manuscript preparation and Anna Nozza (Biostatistician)
24 for the sample size estimation.

25 .

5.3.3 Tables

Tableau 29. Patients characteristics

Total (n=145)		Total (n=145)	No AKI (n=96)	AKI (n=49)	p
Age (years)		66 ±12.9	65 ±14	68 ±12	0.31
Female gender (n)		38 (26.2%)	30 (31.3%)	8 (16.3%)	0.05
Height (cm)		168.1 ±9.6	167 ±10	170 ±9	0.15
Body mass index (Kg/m ²)		28.9 ±4.7	28.3 ±4.7	30.1 ±4.6	0.025
EuroSCORE II (551) (%)		2.96 (1.70; 4.79)	2.74 (1.64; 4.07)	3.70 (1.86; 7.60)	0.01
Preoperative AKI risk score(51) (%)		22.9 (14.1; 35.3)	20.6 (11.6; 31.0)	28.2 (19.9; 48.6)	<0.001
eGFR (mL/Kg/1.73m ²)		75.9 ±20.3 Range: (28-132)	76.3 ±19.6	74.2 ±21.8	0.47
Hypertension (n)		122 (84.7%)	80 (83.3%)	42 (85.7%)	0.48
Diabetes (n)		50 (34.7%)	30 (31.3%)	20 (33.9%)	0.25
Peripheral vascular disease (n)		17 (11.8%)	9 (9.4%)	8 (16.3%)	0.22
Active tobacco use (n)		25 (17.4%)	18 (18.8%)	7 (14.3%)	0.50
Chronic obstructive pulmonary disease (n)		22 (15.3%)	11 (11.5%)	11 (22.4%)	0.08
Recent myocardial infarction (<90 days) (n)		18 (12.5%)	14 (14.6%)	4 (8.2%)	0.27
Left ventricular ejection fraction (%)		55 (45; 60)	55 (45; 60)	55 (42; 60)	0.70
ACEi or ARB use before surgery (n)		66 (45.5%)	43 (44.8%)	23 (46.9%)	0.81
Diuretic use before surgery (n)		49 (33.8%)	28 (29.2%)	21 (42.9%)	0.10
Active endocarditis (n)		3 (2.1%)	1 (1.0%)	2 (4.1%)	0.22
Previous cardiac surgery (n)		21 (14.5%)	10 (10.4%)	11 (22.4%)	0.05
Type of surgery (n)	Isolated CABG	42 (29.0%)	34 (35.4%)	8 (16.3%)	0.08
	One procedure other than CABG	38 (26.2%)	27 (28.1%)	12 (24.5%)	
	2 procedures	50 (34.5%)	28 (29.2%)	22 (44.9%)	
	≥3 procedures	11 (7.6%)	6 (6.3%)	6 (12.2%)	
	Cardiac transplantation	2 (1.4%)	1 (1.0%)	1 (2.0%)	
	Surgery on thoracic aorta	10 (6.9%)	4 (4.2%)	6 (12.2%)	0.07
Context of surgery (n)	Elective	97 (66.2%)	67 (69.1%)	31 (63.3%)	0.72
	Urgent*	48 (33.1%)	30 (30.9%)	18 (36.7%)	
NT-pro-BNP before surgery		475 (155; 1588) (Range: 15; 3534)	390 (146; 1532)	690 (172; 1922)	0.16

*Patients who have not been electively admitted for operation but who require intervention or surgery on the current admission for medical reasons. These patients cannot be sent home without a definitive procedure. Legend: BMI: Body mass index, CABG: coronary artery bypass grafting, COPD: chronic pulmonary obstructive disorder, eGFR: estimated glomerular filtration rate calculated using the MDRD equation(17), HTN: chronic hypertension, LVEF: left ventricular ejection fraction.

Tableau 30. Echographic parameters and acute kidney injury after cardiac surgery

	Any AKI (n=49)			Severe AKI (n=10)		
	HR	CI	P	HR	CI	p
Pulsatile portal flow (PF ≥ 50%)	2.09	1.11-3.94	0.02	5.12	1.47-17.9	0.01
Alterations in intra-renal venous flow						
- Pattern 1	1.00 (Ref)			1.00 (Ref)		
- Pattern 2	1.29	0.62-2.68	0.50	3.34	0.82-13.61	0.09
- Pattern 3	2.81	1.42-5.56	0.003	2.55	0.46-14.02	0.28
Renal resistive index						
• Absolute value (per 0.01 elevation)	1.06	1.02-1.10	0.002	1.02	0.95-1.11	0.58
• Change from baseline (per 0.01 change from baseline)	1.05	1.01-1.09	0.03	1.08	0.98-1.18	0.11

Univariable Cox proportional Hazards models for the risk of acute kidney injury (AKI) were developed with the studied echographic parameters coded as segmented time-dependent covariates. Legend: PF: pulsatility fraction,

Tableau 31. Multivariable proportional hazards models for the risk of acute kidney injury

	Portal flow pattern (PF≥50%)	Intra-renal venous flow pattern	Change in renal resistive index from baseline* (HR for each increase of 0.01)
		Pattern 1: 1.0 (reference)	
Echographic marker	2.00 (1.04-3.85) p=0.04	Pattern 2: 1.23 (0.58-2.60) p=0.59 Pattern 3: 2.62 (1.24-5.56) p=0.01	1.05 (1.01-1.09) p=0.03
AKI preoperative risk score(51)	1.25 (1.08-1.44) p=0.002	1.22 (1.05-1.42) p=0.009	1.27 (1.10-1.46) p=0.001
Surgery on thoracic aorta	2.76 (1.15-6.62) p=0.02	3.12 (1.27-7.59) p=0.01	2.52 (1.06-6.00) p=0.04
Previous cardiac surgery			1.92 (0.97-3.82) p=0.06

Multivariable Cox proportional Hazards models for the risk of acute kidney injury (AKI) were developed with the studied echographic parameters coded as segmented time-dependent covariates. Other known pre-operative risk factors associated with AKI were selected by backward stepwise exclusion by the likelihood ratio method *Results for absolute values of renal resistive index are not presented because a significant interaction with AKI risk score was present (p<0.05). Legend: AKI: acute kidney injury, PF: pulsatility fraction.

Tableau 32. Association between the studied echographic markers and clinical parameters

	Portal flow PF ≥ 50% (560 assessments in 145 patients)			Discontinuous intrarenal venous flow (Pattern 2 or 3) (550 assessments in 145 patients)			Absence of systolic intrarenal venous flow (Pattern 3) (550 assessments in 145 patients)		
	OR	CI	P	OR	CI	p	OR	CI	p
Hemodynamic and clinical parameters									
CVP (per 10 mmHg increase)	2.08	(0.96-4.53)	0.06	1.82	(0.98-3.39)	0.06	2.27	(0.76-6.82)	0.14
Systolic PAP (per 10 mmHg increase)	2.23	(1.45-3.42)	<0.001	Day 0: 2.62 Day 1: 0.92 Day 2: 5.32	(1.52-4.53) (0.49-1.74) (0.31-65.40)	0.001 0.80 0.27	1.36	(0.76- 2.41)	0.30
Diastolic PAP (per 10 mmHg increase)	1.52	(0.80-1.12)	0.20	Day 0: 2.02 Day 1: 0.53 Day 2: 0.17	(0.99-4.12) (0.15-1.74) (0.01-1.88)	0.05 0.29 0.15	0.91	(0.18-4.53)	0.91
Systolic arterial pressure (per 10 mmHg increase)	0.94	(0.80-1.12)	0.49	0.96	(0.84-1.08)	0.50	0.90	(0.73- 1.11)	0.34
Diastolic arterial pressure (per 10 mmHg increase)	0.68	(0.50-0.91)	0.01	0.76	(0.60-0.96)	0.02	0.69	(0.47- 1.01)	0.06
Diastolic perfusion pressure (per 10 mmHg increase)	0.59	(0.39-0.90)	0.01	0.70	(0.53-0.95)	0.02	0.92 ^a	(0.52-4.41)	0.01
Heart rate (Per 10 beat/min increase)	0.78	(0.65-0.94)	0.009	0.81	(0.70-0.92)	0.001	0.71	(0.57-0.90)	0.003
Cardiac index (Per 1L/min/m ² increase)	0.63	(0.22-1.78)	0.38	0.52	(0.24-1.10)	0.09	2.14 ^b	(0.74-6.20)	0.16
Cumulative fluid balance (per L of increase)	1.27	(1.07-1.50)	0.007	1.07	(0.93-1.23)	0.34	1.09	(0.92-1.29)	0.34
Positive pressure ventilation	6.72	(1.89-23.95)	0.003	4.02	(1.96-8.26)	<0.001	2.66	(0.96-7.40)	0.06
Ventricular pacing	3.71	(1.66-8.27)	0.001	Day 0: 5.32 Day 1: 5.47 Day 2: 1.71 Day 3: 1.28	(1.92-14.78) (1.82-16.42) (0.53-5.50) (0.37-4.42)	0.001 0.002 0.37 0.70	2.84	(0.99-8.17)	0.05
Echographic parameters									
IVC diameter (per 1 cm increase)	1.76	(1.08-2.87)	0.02	2.09	(1.38-3.18)	0.001	2.09	(1.38-3.18)	0.001
Abnormal hepatic vein waveform (S<D)	17.36	(7.15-42.18)	<0.001	3.85	(2.48-5.95)	<0.001	13.45	(6.54-27.69)	<0.001
Renal resistive index (per 0.1 increase)	1.76	(1.18-2.63)	0.005	1.54	(1.17-2.02)	0.002	1.50	(0.97-2.32)	0.07
Laboratory parameters									
Log BNP (per 1 of increase)	10.7	(4.16-27.4)	<0.001	6.92	(2.81-17.05)	<0.001	10.36	(3.86-27.85)	<0.001

Generalized estimating equations analysis was performed using a logistic link function. The OR presented for each variable are adjusted for the time of assessment which was included as a factor in the models. ^{a, b}Linearity assumption could not be demonstrated, OR is presented for perfusion pressure ≥40 mmHg. and for cardiac index <2.2 L/min/m². Legend: BP: blood pressure , CI: cardiac index, HR: heart rate, CVP: central venous pressure, PAP: pulmonary artery pressure.

5.3.4 Figures

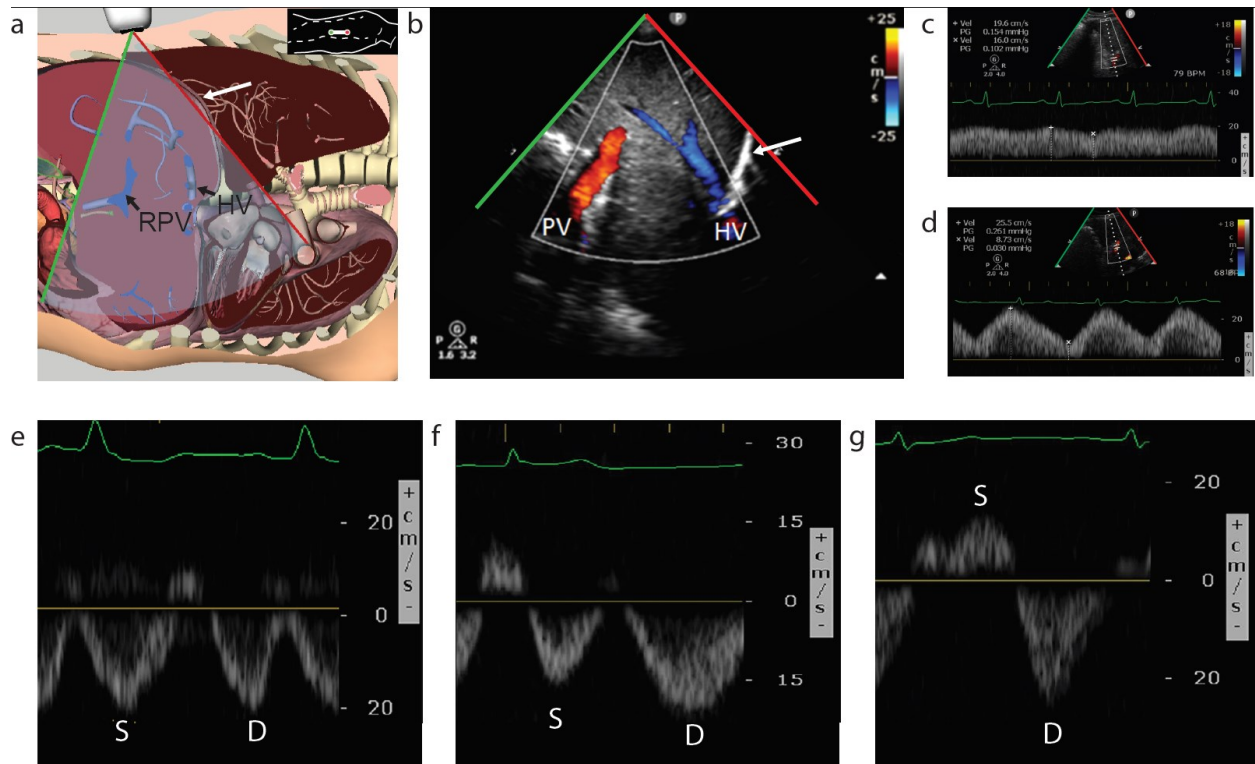


Figure 37. — Pulse-wave Doppler assessment of portal vein flow

Legend: a) Probe position in the mid to posterior axillary position shown using the Vimedix simulator (with permission of CAE Healthcare, St-Laurent, Canada). b) Color Doppler of hepatic vessels showing the position of the hepatic vein (HV) and the portal vein (PV). c) Normal portal flow showing minimal variations of flow velocities during the cardiac cycle (Pulsatility fraction: 18.4%) d) Abnormal variations of portal flow velocities during the cardiac cycle (Pulsatility fraction: 66%). e) Normal hepatic vein waveform with systolic component (S) equal or greater than the diastolic component (D). f) Abnormal hepatic venous flow with systolic component (S) less than the diastolic component and, e) when severe, with reversal of hepatic flow during systole. PG, pressure gradient; RPV, right portal vein; Vel, velocities.

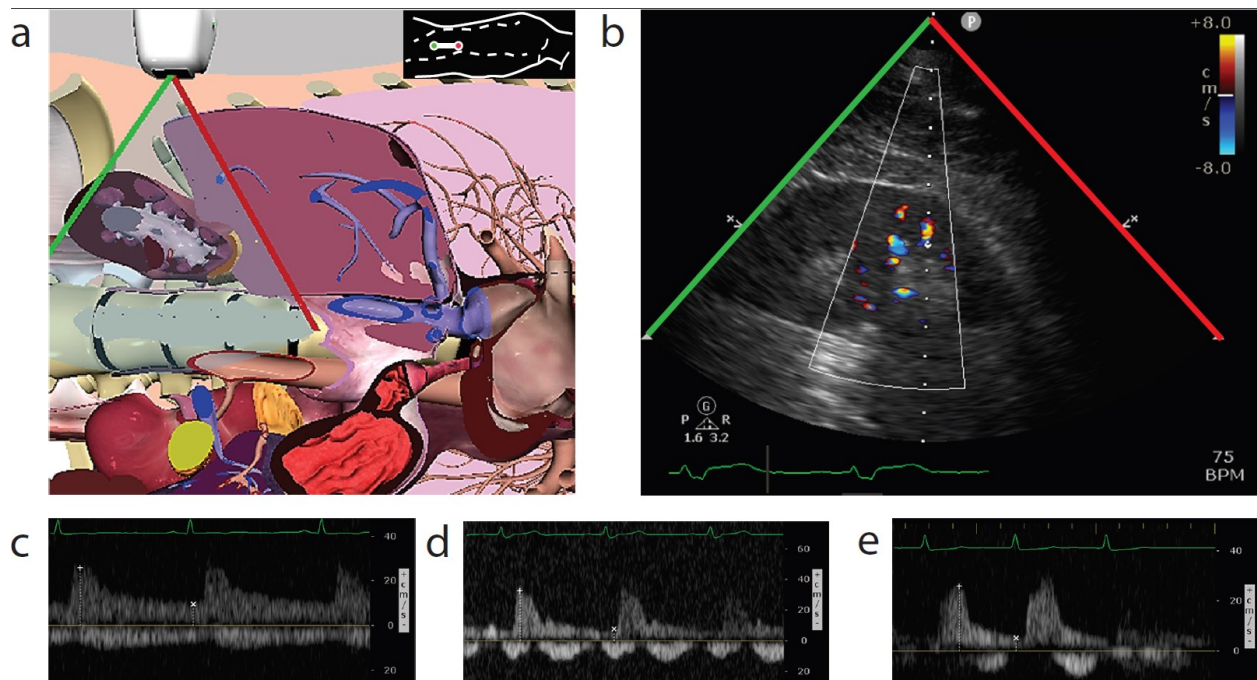


Figure 38. – Doppler assessment of renal interlobar arterial and venous flow

Legend: a) Probe position in the posterior axillary position to obtain a longitudinal view of the right and left kidney shown using the Vimedix simulator (with permission of CAE Healthcare, St-Laurent, Canada). b) Longitudinal view of the right kidney with color Doppler to identify interlobar vessels. The intra-renal venous waveform was classified into 3 patterns. Pattern 1: c) Normal continuous venous flow during the cardiac cycle or brief interruption of venous flow during atrial contraction. Pattern 2: d) Discontinuous biphasic venous flow with systolic and diastolic components. Pattern 3: e) Discontinuous venous flow with flow exclusively detectable during diastole.

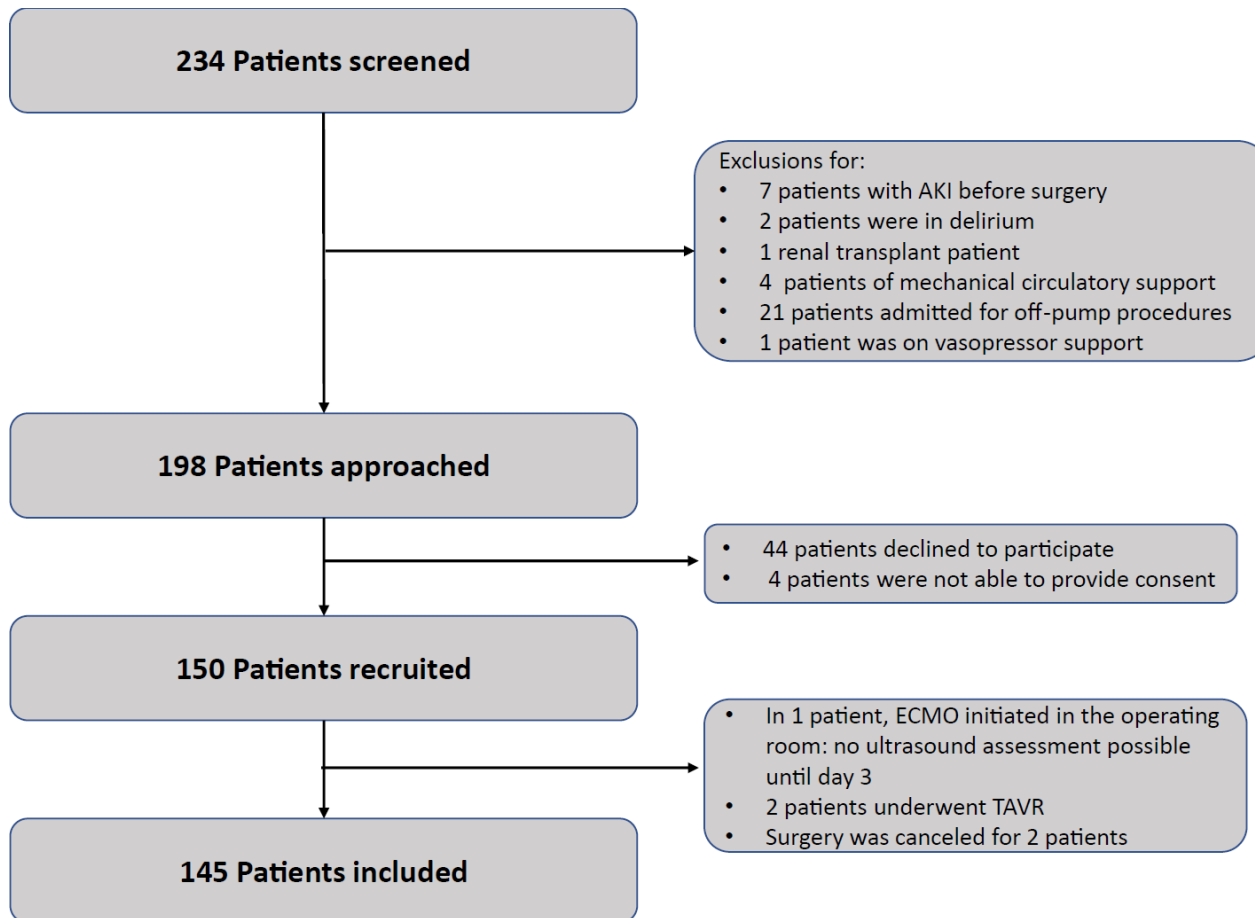


Figure 39. – Flowchart of studied patients

Legend: AKI, acute kidney injury; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; TAVR, transcatheter aortic valve replacement.

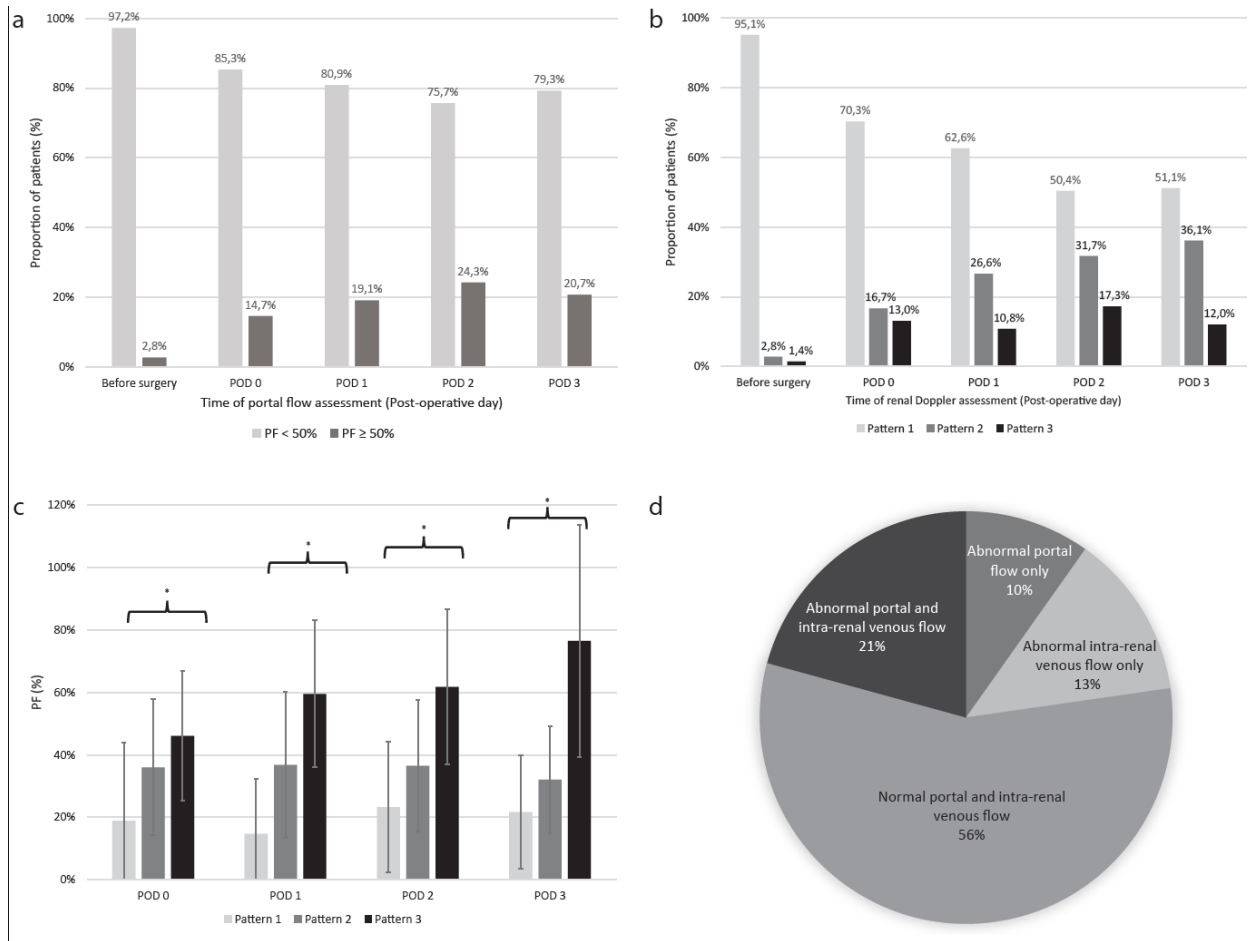


Figure 40. – Portal and intra-renal venous flow during the peri-operative period

Legend: a) Portal flow pulsatility (PF≥50%) b) Intra-renal venous flow patterns. c) Measured portal pulsatility fraction (PF) according to intra-renal flow patterns. d) Proportion of assessments showing concordance or discordance between abnormal portal flow (PF≥50%) or abnormal intra-renal venous patterns (Pattern >1) *Significant difference p<0.05. POD, post-operative day.

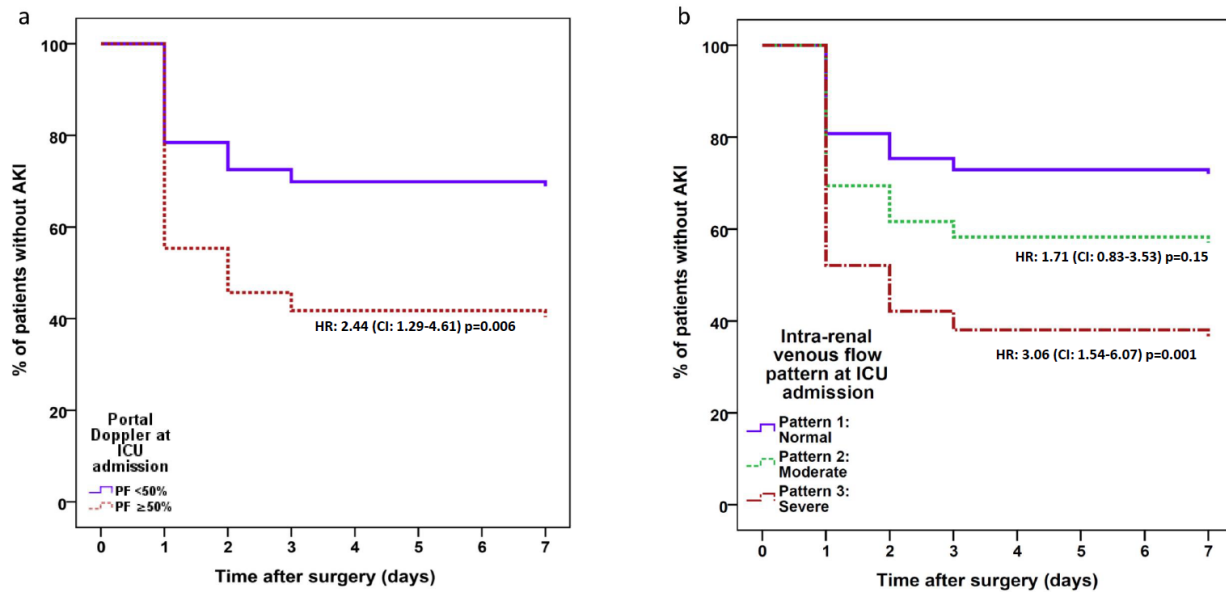


Figure 41. – Acute kidney injury (AKI) free survival

Legend: Acute kidney injury (AKI) free survival: according to a) portal Doppler patterns and b) intra-renal venous flow patterns at the intensive care unit (ICU) admission after cardiac surgery. The association between each ultrasound findings and AKI was determined by univariate Cox regression and the results are presented adjacent to the survival curves as hazard ratio (HR) with 95% confidence intervals (CI). PF, pulsatility fraction of the portal vein.

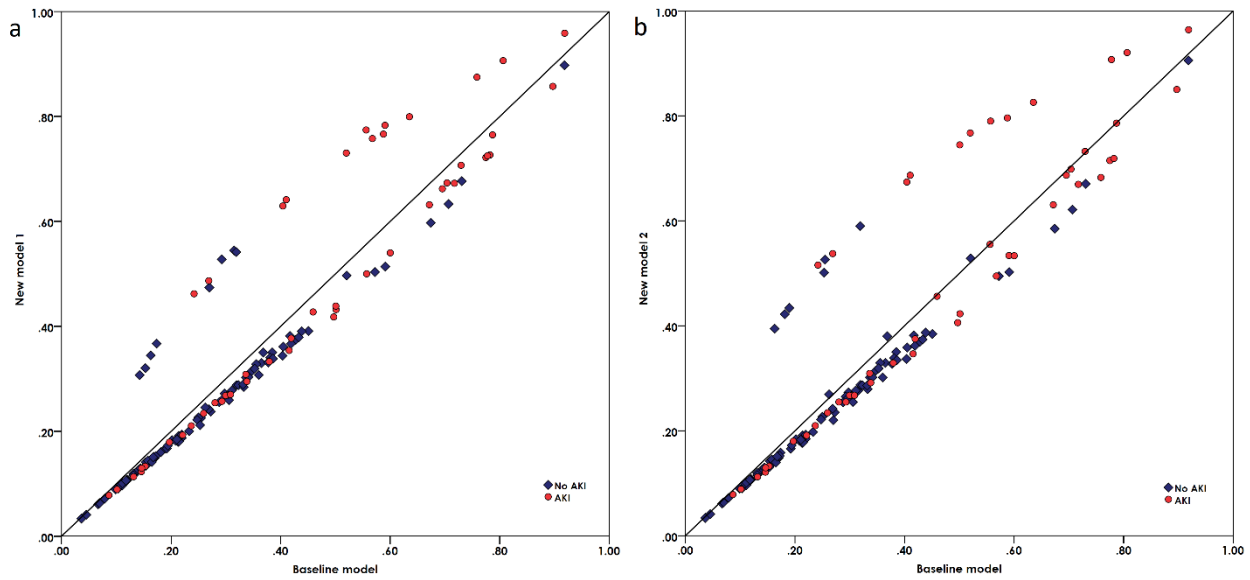


Figure 42. – Reclassification plots illustrating the added value of the studied ultrasound markers compared to a baseline risk prediction model of acute kidney injury.

Legend: a) New model with the addition of portal flow pulsatility at ICU admission b) New model with the addition of severe intra-renal venous flow alteration at ICU admission. AKI cases above the reference line and non-AKI cases below the reference are appropriately reclassified in the new model. For both analysis, the baseline model was composed of pre-operative risk factors (AKI risk score(51) and intervention on thoracic aorta) and central venous pressure measurement at ICU admission.

5.3.5 Matériel Supplémentaire

Tableau 33. Inter-observer agreement and variability

		Observer 1 / Observer 3				Observer 2 / Observer 3				Observer 1 / Observer 2			
		Mean difference (±SD) / % of agreement	ICC (CI) / κ	p	n	Mean difference (±SD) / % of agreement	ICC (CI) / κ	p	n	Mean difference (±SD) / % of agreement	ICC (CI) / κ	p-value	n
Healthy volunteers / outpatients	Renal RI	0.033 (±0.029)	0.931 (0.887-0.958)	<0.001	51	0.045 (±0.035)	0.777 (0.561-0.886)	<0.001	48				
	Renal venous flow patterns	All patterns were continuous											
Repeated assessment during the study	Portal PF									0.011 (0.010)	0.954 (0.902-0.979)	<0.001	5
	Renal RI									0.030 (±0.023)	0.994 (0.946-0.999)	<0.001	28
	Renal venous patterns									100%	*		25
Repeated analysis of the Doppler tracing after the study	Portal PF	0.062 ± 0.081	0.953 (0.818-0.986)	<0.001	14	0.099 ± 0.080	0.911 (0.587-0.974)	<0.001	14	0.061 ± 0.062	0.951 (0.858-0.983)	<0.001	15
	Renal RI	0.018 ± 0.025	0.956 (0.930 – 0.972)	<0.001	75	0.025 ± 0.023	0.943 (0.910-0.964)	<0.001	75	0.026 ± 0.022	0.960 (0.937-0.974)	<0.001	82
	Renal venous patterns	93.8%	Kappa = 0.868	<0.001	65	87.1%	Kappa = 0.738	<0.001	70	91.3%	Kappa = 0.826	<0.001	69

(Legend: Observer 1 performed ultrasound assessments during the study and interpreted the Doppler tracings after the study, Observer 2 performed ultrasound assessments during the study, Observer 3 is a clinical radiologist with extensive experience in renal Doppler. RI: resistive index, PF: pulsatility fraction, ICC: interclass correlation coefficient, κ: cohen’s kappa statistic, CI: confidence interval, SD: standard deviation)

Tableau 34. Associations between clinical parameters and the risk of AKI

N=145	HR (CI)	p
Pre-operative risk factors		
Female gender	0.52 (0.24-1.11)	0.09
Age (for every year above 60)	1.01 (0.97-1.04)	0.74
Pre-operative risk prediction score(51) (for a 10% increase in risk)	1.25 (1.09-1.44)	0.001
Hypertension	1.32 (0.56-3.09)	0.53
Diabetes	1.34 (0.76-2.37)	0.31
Chronic obstructive pulmonary disease	1.61 (0.82-3.16)	0.16
Left ventricular ejection fraction ≤40%	1.19 (0.62-2.28)	0.62
Mitral regurgitation (>1 grade) before surgery	0.81 (0.42-1.55)	0.52
Tricuspid regurgitation (Grade >1) before surgery	1.77 (0.94-3.35)	0.08
Pulmonary hypertension (mPAP ≥ 25) before surgery	1.04 (0.52-2.08)	0.92
Peripheral vascular disease	1.54 (0.72-3.27)	0.27
Coronary disease	1.21 (0.62-2.36)	0.60
Previous cardiac surgery	1.91 (0.97-3.74)	0.06
Recent infarct (90 days)	0.59 (0.21-1.63)	0.31
Use of ACEi or ARB before surgery	1.09 (0.55-2.18)	0.81
Use of loop diuretics before surgery	1.82 (0.89-3.73)	0.10
Contrast exposure < 7 days before surgery	1.58 (0.38-6.49)	0.53
eGFR before surgery <60 mL/min	1.30 (0.71-2.39)	0.40
Intra-operative and post-operative risk factors		
Valvular procedure	1.61 (0.82-3.15)	0.20
Multiple procedures	1.37 (0.78-2.40)	0.27
Surgery on thoracic aorta	2.20 (0.93-5.19)	0.07
CPB length (per h)	1.30 (0.94-1.80)	0.11
Hourly dose of norepinephrine during surgery (per mg/h)	1.02 (0.98-1.06)	0.42
Blood transfusions during surgery	1.09 (0.39-3.04)	0.86
Right ventricular dysfunction at the end of surgery	2.61 (1.30-5.25)	0.007
CVP at the end of surgery	1.04 (1.01-1.08)	0.02
Diastolic PAP at the end of surgery	1.03 (0.98-1.08)	0.28
Systolic PAP at the end of surgery	1.01 (0.98-1.04)	0.67
mPAP/MAP ratio at the end of surgery	2.73 (0.20-37.21)	0.45
Perfusion pressure (MAP-CVP) at the end of surgery	1.00 (0.76-1.28)	0.93
Vasopressor support at ICU admission		
- No vasopressor support	1.0 (ref)	
- 1 agent	1.01 (0.51-2.0)	0.99
- 2 agents	1.92 (0.90-4.11)	0.09
- 3 agents	2.09 (0.70-6.20)	0.19
Other time dependant variables (multiple measurements)		
IVC diameter > 2.0 cm	2.35 (1.14-4.85)	0.02
NT-pro-BNP (per 1 log increase)	2.06 (1.09-3.91)	0.03

Legend: Univariable Cox proportional regression models for the risk of acute kidney injury (AKI). CVP: central venous pressure, eGFR: estimated glomerular filtration rate, MAP: mean arterial pressure, PAP: pulmonary artery pressure

Tableau 35. Alternative Multivariable Cox model 1

	Portal Doppler			Intra-renal venous Doppler		
	HR	CI	p	HR	CI	p
Echographic marker at ICU admission	2.03	1.02-4.06	0.04	Pattern 1: 0 (Reference) Pattern 2: 1.42 Pattern 3: 2.44	0.63-3.20 1.12-5.29	0.40 0.02
Pre-operative AKI risk score*	1.02	1.002-1.03	0.03	1.01	0.998-1.03	0.08
CVP at ICU admission	1.10	1.01-1.19	0.04	1.10	1.01-1.20	0.03

Legend: Multivariable Cox model for the risk of acute kidney injury after cardiac surgery according of pre-operative risk and assessment at ICU admission. *Pre-operative AKI risk score by Birnie et al.(51)

Tableau 36. Alternative multivariable Cox model 2

	HR	CI	p
Portal vein Doppler			
Portal flow pulsatility	1.98	1.06-3.70	0.032
IVC >2cm	2.18	1.05-4.51	0.036
Intra-renal venous flow patterns			
Pattern 1	0 (reference)		
Pattern 2	1.13	0.54-2.37	0.75
Pattern 3	2.44	1.21-4.90	0.013
IVC >2 cm	2.02	0.96-4.25	0.07

Legend: Multivariable Cox model for the risk of acute kidney injury after cardiac surgery according to inferior vena cava (IVC) diameter, portal Doppler and intra-renal venous Doppler ultrasound as time-dependant variables

Tableau 37. Association between portal flow pulsatility and clinical variables.

		n	Portal vein flow		Intra-renal venous flow	
			Median PF (IQR)	p-value	% Discontinuous renal flow	p-value
LVEF	≥50%	101	13.3 (0.0; 20.6)	0.924	7 (6.9%)	0.614
	<50%	43	14.2 (0.0; 21.9)		2 (4.7%)	
Mitral insufficiency	Grade 0 or 1	98	12.2 (0.0; 19.6)	0.095	5 (5.1%)	0.266
	Grade >1	40	15.3 (0.0; 28.2)		3 (10.0%)	
Tricuspid insufficiency	Grade 0 or 1	109	12.1 (0.0; 19.4)	<0.001	6 (5.5%)	0.214
	Grade >1	26	25.7 (0.0; 39.3)		3 (11.5%)	
eGFR	≥60 mL/min	107	10.4 (0.0; 20.5)	0.026	3 (2.8%)	0.003
	<60 mL/min	37	16.2 (0.0; 30.9)		6 (16.2%)	
	<30 mmHg	64	15.1 (0.0; 23.7)		6 (9.4%)	
NYHA functional classification	1	27	0 (0.0; 22.8)	0.112	0 (0%)	0.460
	2	48	0 (0.0; 17.0)		3 (6.3%)	
	3	55	17.0 (0.0; 23.1)		5 (9.1%)	
	4	13	15.9 (0.0; 31.50)		1 (7.7%)	

Legend: LVEF: left ventricular ejection fraction, eGFR: estimated glomerular filtration rate, NYHA: New York Heart Association, PF: pulsatility fraction RV: right ventricular.

5.3.6 Analyses complémentaires non incluses dans la publication originale

Comme observé dans l'étude précédente, la détection d'un flot portal pulsatile peu après la chirurgie cardiaque était associée à une durée de séjour aux soins intensifs plus longue. La même observation a été notée avec les anomalies du flot veineux intrarénal, avec une durée plus longue pour les anomalies sévères comparativement à un profil veineux normal. Ces résultats sont illustrés à la [figure 43](#) de la page 200.

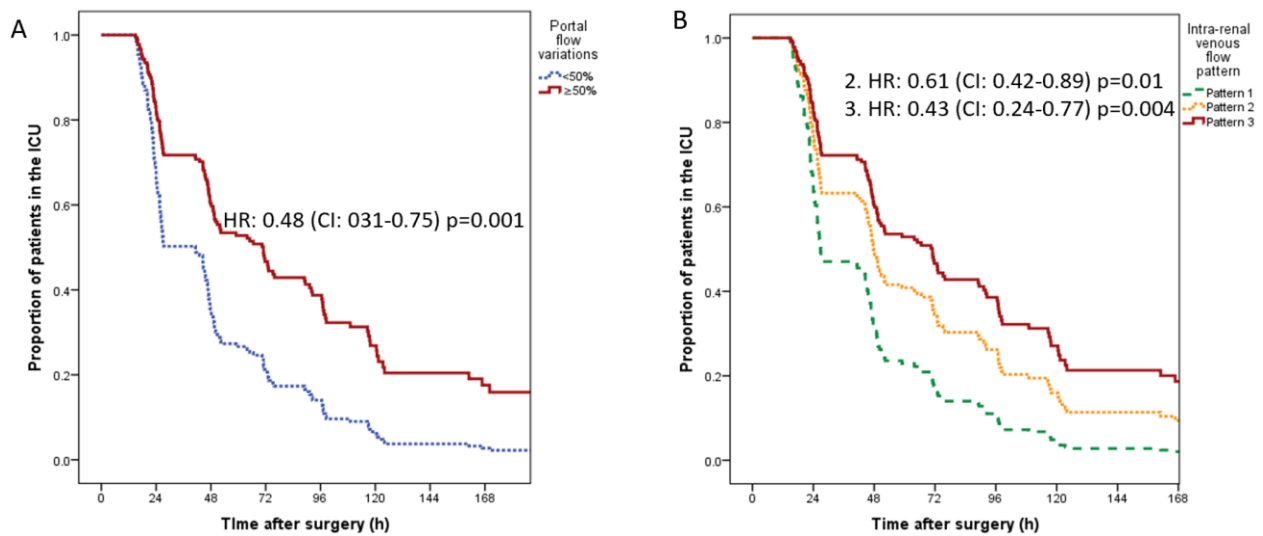


Figure 43. — Durée de séjour aux soins intensifs selon les signes échographiques étudiés

Légende : Courbe de Kaplan-Meier illustrant la durée de séjour aux soins intensifs en fonction de la fraction de pulsatilité portale (A) et du profil de vélocité intrarénale veineux (B) à l'admission aux soins intensifs après la chirurgie cardiaque. L'association évaluée par une régression de Cox est exprimée en termes de Hazard Ratio (HR) exprimant la probabilité d'avoir congé des soins intensifs avec intervalle de confiance à 95 %. Abréviations : h : heures; ICU : *intensive care unit*.

Comme discuté précédemment, le seuil de fraction de pulsatilité portale de 50 % et plus a décidé à priori en fonction des données en provenance de la littérature en insuffisance cardiaque. En analyse exploratoire, nous avons cherché à déterminer à partir de quel seuil de

fraction de pulsatilité une augmentation du risque d'IRA était-elle notée. Cette analyse exploratoire est présentée graphiquement à la [figure 44](#) de la page 201. Tel qu'observé, le risque d'IRA n'augmente pas de façon linéaire avec la fraction de pulsatilité portale. Celui-ci semble peu affecté de 0 % à 30 %, mais s'élève à partir de ce seuil (OR : 1.041 IC : 1.008 – 1.076 p=0.015 pour chaque augmentation de 1 % au-dessus de 30 %).

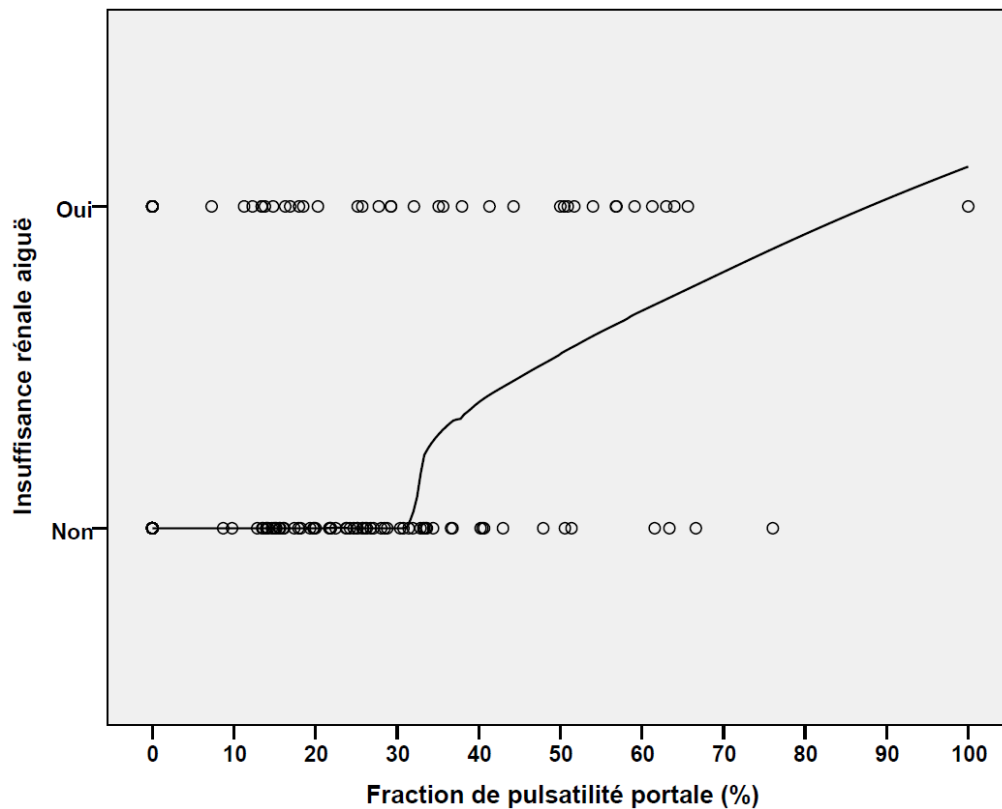


Figure 44. – Risque d'insuffisance rénale aiguë et fraction de pulsatilité portale

Légende : Régression de type *locally estimated scatterplot smoothing* (LOESS) illustrant l'association entre la fraction de pulsatilité portale au moment de l'admission aux soins intensifs après la chirurgie cardiaque et le risque d'IRA durant la période postopératoire.

Afin de prendre en considération des facteurs potentiellement confondants dans l'association entre les marqueurs échographiques et la survenue de l'IRA, le score de risque de Birnie et al(585) fut utilisé comme variable d'ajustement dans les modèles multivariés. Considérant que ce score de risque n'a jamais été validé dans une cohorte canadienne, il est intéressant de noter que celui-ci semble avoir une performance similaire pour prédire la survenue de l'IRA dans notre cohorte (Aire sous la courbe ROC : 0.69, IC : 0.59; 0.78) comparativement à la discrimination rapportée lors de la description initiale dans la population du Royaume-Unis (Aire sous la courbe ROC : 0.74, IC : 0.72; 0.76).

Finalement, cette étude de cohorte comportait un volet axé sur l'évaluation des impacts cognitifs de la congestion veineuse après la chirurgie cardiaque. Ce volet a fait l'objet d'une publication dans le *Journal canadien de cardiologie* (574) et fait partie des travaux de maîtrise en Sciences biomédicales du Dr Aymen Benkreira à l'Université de Sherbrooke. Des évaluations répétées de l'état cognitif ont été effectuées au moment de la visite pour l'examen échographique, cela en plus du dépistage du délirium fait de façon routinière par le personnel infirmier. Nous avons également procédé à une mesure de l'oxymétrie cérébrale tissulaire par spectroscopie infrarouge (Near Infra-Red Spectroscopy (NIRS)) au moment de l'évaluation échographique. La méthode d'analyse statistique pour ce volet était similaire à celle présentée pour l'étude de l'IRA utilisant des méthodes appropriées pour des évaluation répétées dans le temps (modèles d'équations d'estimation généralisées, modèle de Cox avec variables temps-dépendantes).

Durant la période postopératoire, une altération des fonctions cognitives a été détectée lors de 36,9 % (139/379) des évaluations et un délirium a été diagnostiqué chez 25 patients (17,2 %). Cette sous-étude a démontré que la pulsatilité portale est indépendamment associée à la présence de dysfonction cognitive détectée au moment de l'évaluation échographique (OR : 2.10 CI : 1.25;3.53 p=0,005) et est également associée à la détection subséquente du délirium par le personnel infirmier (*hazard ratio* : 2.63; CI : 1.13;6.11 p=0.025). De plus, la présence de pulsatilité portale était aussi associée à une augmentation du risque d'observer une diminution significative de l'oxymétrie cérébrale par rapport à la valeur préopératoire (OR : 2.23 CI : 1.12;4.71 p=0.02).

5.4 Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: Development of the Venous Excess Ultrasound score

5.4.1 Introduction

En 2018, la parution des études précédentes a mené certains cliniciens à utiliser l'échographie pour l'évaluation de la congestion veineuse dans le contexte de leur pratique médicale. Depuis, une discussion multidisciplinaire académique est amorcée sur plusieurs plateformes, incluant les médias sociaux. Celle-ci a donné naissance à une collaboration afin de proposer un prototype destiné à quantifier la sévérité de la congestion veineuse par une combinaison de signes échographiques.

Afin de guider ces efforts, les données de l'étude précédente ont été utilisées pour développer une classification de la congestion veineuse, le *Venous Excess UltraSound (VExUS) grading system* en anglais. Cette étude a également été l'opportunité de présenter les données de façon à fournir une information sur la performance diagnostique des signes échographiques et de comparer celle-ci à la mesure de la PVC, qui représente l'outil alternatif le plus utilisé à cet effet.

Le concept de ce projet provient d'une collaboration multidisciplinaire des auteurs. J'ai conçu le protocole et le plan d'analyse statistique. J'ai effectué les analyses statistiques, interprété les résultats et rédigé le manuscrit. Cet article a été publié dans *The Ultrasound Journal* en avril 2020. La permission des auteurs pour l'inclusion de ce manuscrit dans ma thèse est présentée à l'annexe 1. La permission de l'éditeur n'était pas requise car cet article a été publié sous la licence *Creative Commons Attribution 4.0*.

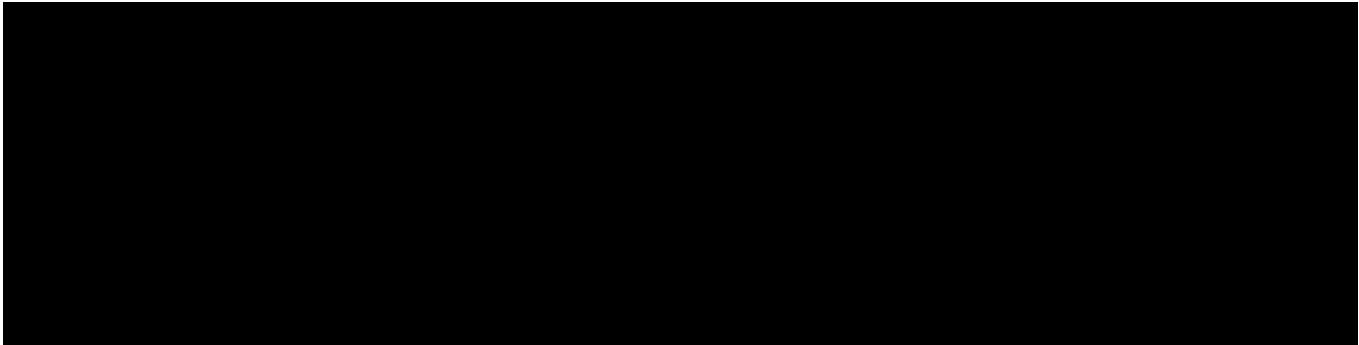
5.4.2 Article

Title: Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: Development of the Venous Excess Ultrasound grading system

Author list: William Beaubien-Souligny MD^{1,2}, Philippe Rola MD³, Korbin Haycock MD⁴, Josée Bouchard MD⁵, Yoan Lamarche MD MSc⁶, Rory Spiegel MD⁷, André Y Denault MD PhD^{1,8}

Affiliations:

1. Department of Anesthesiology and Intensive Care, Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
2. Division of Nephrology, Centre Hospitalier de l'Université de Montreal, Montreal,, Quebec, Canada
3. Division of intensive care, Santa Cabrini Hospital, Montreal, Quebec, Canada.
4. Department of Emergency Medicine, Loma Linda University School of Medicine, Loma Linda, CA 92354, USA.
5. Division of Nephrology, Hôpital Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
6. Department of Surgery and Critical Care, Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montréal, Qc , Canada
7. Departments of Critical Care and Emergency Medicine, Washington Hospital Center, Georgetown University Washington, DC
8. Division of intensive care, Centre Hospitalier de l'Université de Montreal, Montreal, Quebec, Canada



Abstract

Background: Organ congestion is a mediator of adverse outcomes in critically ill patients. Point-Of-Care ultrasound (POCUS) is widely available and could enable clinicians to detect signs of venous congestion at the bedside. The aim of this study was to develop several grading system prototypes using POCUS and to determine their respective ability to predict acute kidney injury (AKI) after cardiac surgery. This is a post-hoc analysis of a single-center prospective study in 145 patients undergoing cardiac surgery for which repeated daily measurements of hepatic, portal, intra-renal vein Doppler and inferior vena cava (IVC) ultrasound were performed during the first 72 hours after surgery. Five prototypes of venous excess ultrasound grading system combining multiple ultrasound markers were developed.

Results: The association between each score and AKI was assessed using time-dependant Cox models as well as conventional performance measures of diagnostic testing. A total of 706 ultrasound assessments were analyzed. We found that defining severe venous congestion as the presence of severe flow abnormalities in multiple Doppler patterns with a dilated IVC ($\geq 2\text{cm}$) showed the strongest association with the development of subsequent AKI compared with other combinations (HR: 3.69 CI: 1.65-8.24 $p=0.001$). The association remained significant after adjustment for baseline risk of AKI and vasopressor/inotropic support (HR: 2.82 CI: 1.21-6.55 $p=0.02$). Furthermore, this VExUS pattern offered a useful positive likelihood ratio (+LR: 6.37 CI: 2.19-18.50) when detected at ICU admission, which outperformed central venous pressure measurements.

Conclusions: The combination of multiple POCUS markers may identify clinically significant venous congestion.

Keywords: Acute kidney injury, cardiac surgery, Point-Of-Care ultrasound, venous congestion, fluid balance

Background

Hemodynamic management in critically ill patients has traditionally focused on maintaining adequate cardiac output and arterial blood pressure by relying on fluid administration and vasopressor/inotropic support.(586, 587) However, organ perfusion is affected by other important factors.(588, 589) Among them, the venous pressure is often overlooked as a hemodynamic parameter that may be of critical importance. The development of clinically significant organ congestion is susceptible to occur in patients with right ventricular failure or pulmonary hypertension, and in patients with fluid overload. These contributors are likely to be synergistic in critically ill patients, particularly when renal dysfunction aggravates fluid retention. A reduction of the arteriovenous gradient across vital organs may hamper adequate perfusion.(260) This phenomenon may be worsened with the development of interstitial edema after prolonged elevation of capillary hydrostatic pressure in the context of a dysfunctional endothelial barrier.(589) In encapsulated organs such as the kidney and the brain, interstitial edema may result in a rapid elevation in interstitial pressure, which then decreases organ blood

flow.(248, 336) Furthermore, interstitial edema is hypothesized to impair tissue oxygenation by increasing the diffusion distances within the interstitium.(590)

An exceedingly challenging aspect of hemodynamic evaluation is determining what represents clinically significant venous hypertension. Central venous pressure (CVP) measurements performed in the intensive care unit (ICU) remains invasive and are subject to important measurement errors even amongst experienced operators.(339) Furthermore, while higher CVP has been associated with complications in multiple settings(226, 292, 591), it remains unclear what level of CVP is deleterious and may be considered a trigger for intervention(592). Other metrics such as cumulative fluid balance, weight variations and physical examination for peripheral edema each have important limitations and may not be proportional to systemic venous pressure.(353, 360, 593)

Point-Of-Care ultrasound (POCUS) enables the clinician to visualize the vascular anatomy and assess blood velocity using Doppler imaging. Within any venous vascular system, the additional volume associated with congestive factors will eventually reach the upper limits of the systemic venous capacitance, causing a rapid rise in venous pressures. Several markers of the high pressures associated with this congestive process have been proposed including the assessment of large veins (vena cava, internal jugular) as well as detecting abnormal venous waveforms suggestive that the limit of the systemic venous compliance in the portal vein, hepatic veins and intra-renal veins.(427) All of these markers have been associated with adverse consequences of venous hypertension, both in acute and chronic settings. (488, 497, 542, 544) However, they also all have significant limitations that may hamper their clinical usefulness when interpreted in isolation.(525, 594, 595) It is likely that considering a combination of these ultrasonographic

features may increase the clinical usefulness of POCUS for the purpose of detecting significant venous congestion.

The primary objective of the exploratory study was to develop a prototypical Venous Excess Ultrasound (VExUS) grading system of the severity of venous congestion, and to validate its potential clinical value in predicting the occurrence of acute kidney injury (AKI) after cardiac surgery using existing data from a recent prospective cohort study. The secondary objective was to compare its clinical usefulness to CVP measurements.

Methods

Study design and participants

This is a post-hoc analysis of data collected during a prospective cohort study at a tertiary cardiac surgery center from August 2016 to July 2017 (NCT02831907).(488) Written consent was obtained for all patients and the project was approved by the Montreal Heart Institute Ethics Committee (2016-1946).

Non-critically ill patients 18 years and older undergoing cardiac surgery with the use of cardiopulmonary bypass were eligible to participate. Complete inclusion and exclusion criteria have been previously described(488). Notably, patients with critical illness, AKI or delirium before surgery were excluded as well as patients with conditions that may have interfered with portal Doppler assessment (cirrhosis, portal thrombosis) and patients with severe chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate < 15 mL/min per 1.73 m² calculated using the Modified Diet in Renal Disease formula(17)) or dialysis).

Ultrasound assessment

All patients underwent repeated POCUS assessment the day before surgery, at ICU admission after surgery and daily from post-operative days 1 to 3. Each ultrasound assessment consisted of hepatic vein Doppler, portal vein Doppler, intra-renal venous Doppler and inferior vena cava (IVC) ultrasound. The complete method for hepatic, portal and renal Doppler assessment has been previously published.(488) The assessments were performed with concurrent electrocardiogram tracing to adequately identify the hepatic waveform phases during the cardiac cycle. Inter-observer variability for identifying portal and intra-renal vein Doppler pattern were good, as previously reported.(488)

The IVC diameter was measured in its intra-hepatic portion at 2 cm of the junction with the hepatic veins using a longitudinal view from a sub-xiphoid position.(596) When the sub-xiphoid window was not appropriate the probe was moved laterally to the right side of the body, over the liver, until an adequate view was achieved. The maximal diameter during the respiratory cycle was measured.

Development of VExUS grading system prototypes

Based on an original concept (P.R.), a multidisciplinary team composed of intensivists (A.D., P.R.), anesthesiologist (A.D.), emergency physicians (R.S., K.H.) and nephrologist (W.B.S) developed five VExUS grading system prototypes based on the severity of venous ultrasonographic markers ([Figure 45](#)). For the hepatic vein Doppler, a systolic phase of lesser

amplitude than the diastolic phase but toward the liver was considered mild while the presence of a reversed systolic phase was considered severe.(427, 436) For the portal vein Doppler, a pulsatility fraction (PF) of 30 to 49% was considered mild while a PF > 50% was considered severe based on previous studies.(488, 512, 574) For the intra-renal venous Doppler, a discontinuous pattern with a systolic and a diastolic phase was considered mild while a discontinuous pattern with only a diastolic phase was considered severe.(488, 497) The prototype grading systems were named VExUS “A” through “E” ([Figure 45](#)) with multiple patterns with each grading systems. The VExUS scores was determined for all patients and for all timepoints. Overall, echographic variables were >95% complete within the dataset. In the case of a missing value for an echographic marker, the last known value for this marker for the patient (i.e. assessment performed the previous day) was imputed.

Clinical data collection

Demographic, baseline information, cumulative fluid balance information, hemodynamic parameters at the time of assessment and outcomes during hospitalisation were all collected prospectively during the study as previously published.(488) The presence of left and right systolic ventricular dysfunction on transesophageal echocardiography performed by the attending anesthesiologist before cardiopulmonary bypass were also collected. Left ventricular dysfunction was defined as a left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 40\%$, and right systolic ventricular dysfunction was defined by either tricuspid annular plane systolic excursion <16mm or right ventricular area of change <35% (436). Mean CVP measurements were obtained using a jugular

central venous catheter. Measurements were noted before POCUS assessment at ICU admission and daily if the central line was still in place at the time of POCUS assessment. The mean CVP values were noted after verifying the position of the pressure transducer in relation with the patient. The height of the bed was adjusted if needed to insure proper positioning at the level of the right atrium (intersection between mid-axillary line and fourth intercostal space). N-terminal pro-beta natriuretic peptide (NT-pro-BNP) was also measured prospectively before surgery and on the morning of post-operative day 1, 2 and 3. The European System Operative Score Risk Evaluation score (EuroSCORE II) was calculated, as well as a validated risk score by Birnie et al for the prediction of AKI in cardiac surgery patients based on preoperative characteristics and validated for the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria.(51) During the post-operative period, AKI was defined by the KDIGO criteria as an increase of serum creatinine $>26 \mu\text{mol/L}$ within a 48-hour period or 50% from baseline creatinine within a week from cardiac surgery.(14) Vasopressors (norepinephrine, vasopressin, dopamine) and inotrope (epinephrine, milrinone, dobutamine) use was noted at the time of ultrasound assessment. The vasopressor inotrope score (VIS) was calculated to estimate the degree of pharmacologic support at the time of ultrasound assessment.(597, 598) The VIS was calculated using the following formula: $\text{VIS} = \text{dopamine dose } (\mu\text{g/kg/min}) + \text{dobutamine dose } (\mu\text{g/kg/min}) + (100 * \text{epinephrine dose } (\mu\text{g/kg/min})) + (10 * \text{milrinone dose } (\mu\text{g/kg/min})) + (10000 * \text{vasopressin dose } (\text{U/kg/min})) + (100 * \text{norepinephrine dose } (\mu\text{g/kg/min})).(597, 599)$

Data analysis

Results are presented in number (%) for dichotomous variables and in mean \pm standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) for continuous variables, where appropriate. Comparisons between two groups for continuous variables were done using t-test or Mann-Whitney U test for independent sample depending and comparison between two groups for categorical variables was done using Chi squared test. The prevalence of each VExUS patterns were presented as descriptive data for each timepoint. The association between the VExUS patterns and the risk of new-onset of AKI was assessed using a Cox proportional hazards model with the VExUS patterns considered as segmented time-dependent covariates. After identifying the VExUS pattern most associated with AKI in univariable analysis, multivariable Cox regression was performed. A first model was constructed by including the pre-operative risk of AKI as performed by Birnie et al (51) as an a-priori covariate. This score included age, sex, body mass index, smoker status, New York Heart Association functional status, diabetes, peripheral vascular disease, chronic hypertension, hemoglobin level, renal function, recent coronary angiogram, triple vessel disease, operative priority and procedure type. Additionally, a second model was created by adding the VIS as a segmented time-dependent covariate to the first model. As a sensitivity analysis, other multivariable models including CBP duration and cardiac output measured at the end of surgery were performed. Results are presented as hazard ratio (HR) with 95% confidence intervals (CI).

The sensitivity and specificity as well as the positive likelihood ratio (+LR) and the negative likelihood ratio (-LR) of the different VExUS patterns assessed at ICU admission to predict AKI after cardiac surgery were presented. The same analysis was performed using different cut-offs of CVP

(≥ 8 , ≥ 10 , ≥ 12 and ≥ 14 mmHg), as well as individual ultrasound findings included in the VExUS scores. The CVP cut-off used were chosen based on current literature and expert opinion. (226, 292, 592, 600) Results are presented with 95% CI. Leaf plots were created to visually compare the diagnostic performance of pattern 3 of the VExUS C grading system and CVP ≥ 12 mmHg (601, 602). Leaf plots were generated using an online tool (603). As a supplementary analysis, specificity of pattern 3 of the VExUS C grading system was compared to other variables using exact McNemar test for paired nominal data.

The association between the VExUS grading system prototypes and commonly used markers of venous congestion (cumulative fluid balance, NT-pro-BNP and CVP) and VIS was first assessed using generalized estimating equation models using a robust estimator for the covariance matrix and an exchangeable structure for the working correlation matrix was used. This type of analysis accounts for the repeated measures design, implying that the sample was not independent. In addition to the VExUS scores, the time of assessment (4 time points: Day 0 to Day 3) was included as a factor in the analysis and the interaction between the studied variable and the time of ultrasound assessment was tested. We found multiple significant interactions ($p < 0.05$) with the time of assessment. Consequently, we presented the association for each time point and for each grade of score. The difference between the different grades was assessed using one-way ANOVA or Kruskal-Wallis test, where appropriate depending of the distribution of data. In the presence of a significant result ($p < 0.05$), multiple post-hoc pairwise comparisons with Bonferroni correction were performed and significant results were presented. Statistical tests were performed in SPSS version 24 (IBM, Armonk, New York, USA).

Results

Complete data from all 145 participants included in the original prospective study were included in the analysis. Baseline characteristics of patients have been previously published (488) and a summary is available in supplementary materials (Supplementary [Table 41](#)). The median age was 66 ± 13 years and the median risk of complications based on pre-operative characteristics according to the EuroSCORE II was 2.96% (1.70; 4.79%). Known heart failure with reduced ejection fraction (LVEF \leq 40%) was present in 31 patients (21.4%) and stage III chronic kidney disease or higher (corresponding to an eGFR $<$ 60 mL/min/1.73m²) was present in 37 patients (25.5%). At the start of the surgery before cardiopulmonary bypass, trans-esophageal echocardiography revealed low LVEF in 37 patients (25.5%) and systolic right ventricular dysfunction in 18 patients (12.4%). After surgery, 49 patients (33.8%) developed AKI but no patients received renal replacement therapy.

The complete distributions of all VExUS patterns (0 to 3) according to candidate grading system (A to E) during the peri-operative period are presented in [Figure 46](#). Severe venous congestion (Pattern 3) was less often diagnosed with grading systems requiring the presence of severe flow abnormalities in multiple Doppler patterns (VExUS scores C and E) compared with grading systems requiring at least one severe Doppler finding (VExUS score A) or the combination of mild and severe Doppler findings (VExUS grading systems B or D). Compared with scores which did not consider IVC measurements (VExUS grading systems D and E), corresponding grading systems which included IVC measurements (VExUS grading systems B and C) identified less patients as having severe congestion (Pattern 3). Before surgery, EuroSCORE II was different for

all VExUS grading systems, with more severe VExUS patterns being associated with a higher pre-operative risk assessment (Supplementary [Table 42](#)).

In the post-operative period, the presence of severe congestion (Pattern 3) was associated with the development of subsequent AKI for all VExUS grading systems ([Table 38](#)). Severe congestion (Pattern 3) defined by the VExUS C grading system was the most strongly associated with AKI (HR: 3.69 CI: 1.65-8.24, p=0.001). After adjustment for the baseline risk of AKI and pharmacologic support (VIS), severe congestion (Pattern 3) defined by the VExUS C grading systems remained associated with the subsequent development of AKI after surgery (HR: 2.82 CI: 1.21-6.55 p=0.02) ([Table 39](#)). Adjustment with cardiac output measured at the end of surgery and cardiopulmonary bypass duration yielded similar results (Supplementary [Table 43](#)). As for moderate congestion (Pattern 2), only the VExUS C grading system was associated with the development of AKI (HR: 2.65 CI: 1.07-6.60 p=0.036).

While only considering the assessment performed at ICU admission after surgery, severe congestion (Pattern 3) defined by the VExUS C grading system had a high specificity (96% CI:89-99%) but low sensitivity (27% CI: 15-41%) for the development of subsequent AKI resulting in a moderate +LR of 6.37 (CI: 2.19-18.5) which surpassed the performance of other grading systems ([Table 40](#)). All VExUS grading systems had a low sensitivity (<75%) resulting in poor -LR (>0.5). A low CVP cut-off (≥ 8 mmHg) had a moderately useful -LR of 0.49 (CI: 0.28-0.86). However, none of the studied CVP cut-offs or individual ultrasound markers outperformed the pattern 3 of the VExUS C grading system with respect to the +LR. The performance of VExUS C grade 3 and CVP ≥ 12 mmHg is represented graphically in [Figure 47](#). The specificity of pattern 3 of the VExUS C grading system was statistically better than all other candidate variables except severe portal vein

pulsatility, severe alteration of intra-renal venous flow and VExUS E pattern 3 (Supplementary [Table 44](#)).

Other congestion markers including cumulative fluid balance, NT-pro-BNP and CVP were associated with severe congestion (Pattern 3) in all studied VExUS grading systems (Supplementary [Table 45](#)). However, a statistical interaction with the time of assessment is present in multiple analyses. For the VExUS C grading system, severe congestion (Pattern 3) was associated with a greater cumulative fluid balance ($\beta=899$ CI: 470; 1327 $p<0.001$) and a higher CVP ($\beta=2.4$ CI: 0.70; 4.0 $p=0.004$) without statistical interaction with the time of assessment. While an interaction was present for the analysis involving NT-pro-BNP, a significant difference in NT-pro-BNP measurements among patterns was also present at each studied timepoint as shown in [Figure 48](#). Comparison for other VExUS grading systems yielded similar results (Supplementary Tables [46](#) to [50](#)).

Discussion

In this work, we aimed to investigate the performance of different venous congestion scores based on ultrasound markers to predict AKI after cardiac surgery. We found that severe congestion, defined as the presence of severe flow abnormalities in multiple Doppler patterns with a dilated IVC (VExUS grading system C – Pattern 3), offered the strongest association with the development of subsequent AKI compared with other combinations of ultrasonographic features. Examples of VExUS C patterns are presented in [Figure 49](#). Importantly, this association remained significant after adjustment with known risk factors for AKI as well as vasopressor-

inotropic support after surgery, with a HR of 2.82. Furthermore, the presence of severe congestion defined by the VExUS C grading system at ICU admission after cardiac surgery offered a high specificity but low sensitivity to predict AKI resulting in a moderate +LR which outperformed the use of common CVP measurements cut-offs. Of note, IVC dilatation alone had poor diagnostic performance (Specificity: 41%) suggesting that this commonly used ultrasound assessment in the ICU is not sufficient to detect clinically significant congestion. However, VExUS grading systems that included IVC assessment had small improvement in specificity suggesting that IVC dilatation might be a useful to avoid false positives.

While there is now a widespread agreement that systemic venous hypertension resulting from fluid overload and right ventricular failure is associated with multiorgan injury and adverse outcomes.(559) POCUS may enable the clinician to detect clinically significant systemic venous hypertension. However, each of the proposed markers have some pitfalls and limitations. Hepatic vein Doppler is strongly influenced by tricuspid regurgitation which may influence its interpretation.(604) Pulsatile portal vein flow and IVC dilatation have been reported in healthy athletic volunteers which raise the possibility of false positives.(525, 529) Finally, intra-renal venous Doppler is more technically challenging to perform and has a greater chance to provide ambiguous results in patients with poor ultrasound penetration or with devices offering less sensitive Doppler capabilities. We therefore used a combination of these findings to better predict AKI and showed that it outperformed CVP measurement to predict congestive AKI. Previous studies have reported associations between echographic findings of right ventricular dysfunction and AKI after cardiac surgery.(605, 606) In addition to requiring advanced training, a high number of patients (>25%) were excluded from these studies because of inadequate image

quality raising concerns about the clinical usefulness of these assessments.(605, 606) Furthermore, in contrast to previous work, we performed a time-dependant analysis with repeated measurements. In addition, we performed multivariable adjustment for obvious potential confounders including validated scores summarizing the baseline risk of AKI and hemodynamic stability after cardiac surgery.(51, 597)

In the present work, the low sensitivity to predict AKI is not surprising since venous congestion is unlikely to be a contributive factor in all cases. A multitude of other factors, venous congestion being only one of them, may trigger AKI in the peri-operative period.(546) However, the positive likelihood ratio exhibited by VExUS C pattern 3 indicates that most patients (96%) with these ultrasound features at ICU admission will develop AKI in the post-operative period. A small proportion of patients did not develop AKI despite presenting signs of severe venous congestion. Clearly, the presence of severe congestion alone is not enough to perfectly predict organ failure. However, this may not be entirely unexpected as perfusion also depends on arterial flow. Damman et al elegantly demonstrated in a cohort of acutely decompensated congestive heart failure patients that venous hypertension was particularly deleterious in patients with reduced cardiac output.(607) This finding is also consistent with early animal experiments in which only very high venous pressure (≥ 25 mmHg) resulted in a decrease in the glomerular filtration rate when arterial blood flow was maintained.(248, 253) It is likely that the VExUS grading system, while being useful to assess the clinical importance of venous hypertension, will only give us partial information on how to guide intervention aimed at improving organ perfusion which could be complemented additional information related to arterial perfusion.

The present work has several limitations. First, we performed a relatively small single-center study including only cardiac surgery patients which limits the generalizability of the findings. Most importantly, the formation of interstitial edema also depends on vascular permeability which may be quite variable depending of the underlying disease. Consequently, caution should be taken when interpreting these finding in other clinical contexts. Furthermore, while the relationship between portal Doppler patterns and other echocardiographic variables during cardiac surgery has been previously described by our group(544) and others(608), we did not assess right ventricular function in this study which precludes us to determine if systolic right ventricular dysfunction was an important mechanism associated with severe VEXUS pattern in our cohort. Furthermore, because this analysis was based on retrospective data, other pertinent ultrasound features such as the respiratory collapsibility, 3d measurements of the IVC(444) or the evaluation of extra-vascular lung water could not be integrated in the VExUS scores. Finally, the confidence intervals over the diagnostic performance parameters (sensitivity, specificity, +LR, -LR) is large due to the limited number of patients available in this cohort which also limits the power to detect significant differences in the performance of the studied patterns. Consequently, we cannot definitely confirm based on the available data the superiority of the VEXUS C grading system compared to the other candidate classifications or compared to individual findings.

Conclusions:

In conclusion, we used existing data to propose a novel grading system for venous congestion, the Venous Excess UltraSound (VExUS) grading system based on the combination of

multiple ultrasound findings. The presence of at least two severe alterations of hepatic vein, portal vein or intra-renal venous flow on pulse-wave Doppler ultrasound with an IVC of ≥ 2 cm of diameter at ICU admission after cardiac surgery indicates a high risk of post-operative AKI. Further studies should aim to validate this grading system in different clinical settings, confirm the optimal criteria for diagnostic performance and determine whether it could be used to personalize interventions to improve organ perfusion.

Declarations

Ethics approval and consent to participate: Written consent was obtained for all patients and the project was approved by the Montreal Heart Institute Ethics Committee (2016-1946).

Consent for publication: Not applicable

Availability of data and materials: The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests: André Y. Denault is a Speaker for CAE Healthcare, Edwards and Masimo. The other authors have no conflict of interest to declare.

Funding: William Beaubien-Souligny has received support from Fonds de Recherche du Québec en Santé (FRQS). The costs for laboratory measurements were covered by the SQIC-Alliance BMS-Pfizer grant on heart failure and renal failure from Société Québécoise de l'Insuffisance Cardiaque (SQIC). Denault is supported by the Montreal Heart Institute Foundation and the Richard Kaufman

Endowment Fund in Anesthesiology and Critical Care. The funding sources had no role in the conduct of the study.

Authors' contributions: W.B.S designed and conducted the study, performed data analysis and drafted the manuscript, P.L., K.H., R.S. contributed to the design of the study and reviewed the manuscript, J.B. and Y.L, contributed to data analysis and reviewed the manuscript, A.Y.D. overviewed the conduct of the study, contribute to study design, to results interpretation and reviewed the manuscript.

Acknowledgements: None

5.4.3 Tables

Tableau 38. Association between VEXUS prototypes and the risk of acute kidney injury

Score	Grade	HR	CI	p-values
	0	Reference category		
VExUS A	1	1.10	0.44-2.73	0.84
	2	1.41	0.58-3.43	0.44
	3	3.21	1.55-6.67	0.002
	0	Reference category		
VExUS B	1	1.10	0.44-2.74	0.84
	2	2.11	0.85-2.74	0.11
	3	2.43	1.18-5.02	0.02
	0	Reference category		
VExUS C	1	1.25	0.58-2.66	0.57
	2	2.65	1.07-6.60	0.036
	3	3.69	1.65-8.24	0.001
	0	Reference category		
VExUS D	1	1.71	0.78-3.74	0.18
	2	1.95	1.02-3.75	0.045
	0	Reference category		
VExUS E	1	1.72	0.78-3.80	0.18
	2	2.68	1.41-5.12	0.003

Legend: Proportional hazard regression model (Cox) with VEXUS grade considered as a time varying covariate (i.e. VEXUS at day 0 is used to predict acute kidney injury (AKI) at day 1, VEXUS at day 1 is used for AKI at day 2 and so on). HR: Hazard ratio, CI: 95% confidence intervals)

Tableau 39. Prediction of acute kidney injury using the VExUS C system

	Crude Hazard Ratio			Model 1 Adjusted Hazard Ratio ^a			Model 2 Adjusted Hazard Ratio ^b		
	HR	CI	p	HR	CI	p	HR	CI	p
	VExUS C	Reference category			Reference category			Reference category	
Grade 0	Reference category			Reference category			Reference category		
VExUS C	1.25	0.58-2.66	0.57	1.13	0.52-2.43	0.76	1.13	0.52-2.43	0.76
Grade 1	1.25	0.58-2.66	0.57	1.13	0.52-2.43	0.76	1.13	0.52-2.43	0.76
VExUS C	2.65	1.07-6.60	0.036	2.31	0.92-5.80	0.074	2.32	0.92-5.83	0.073
Grade 2	2.65	1.07-6.60	0.036	2.31	0.92-5.80	0.074	2.32	0.92-5.83	0.073
VExUS C	3.69	1.65-8.24	0.001	2.83	1.22-6.55	0.015	2.82	1.21-6.55	0.016
Grade 3	3.69	1.65-8.24	0.001	2.83	1.22-6.55	0.015	2.82	1.21-6.55	0.016
Pre-operative AKI risk score(51)	1.02	1.01-1.04	0.001	1.02	1.003-1.03	0.019	1.02	1.003-1.033	0.02
Vasopressor-inotrope score	1.01	0.99-1.03	0.51				1.001	0.98-1.03	0.93

Legend: Multivariable proportional hazard regression model (Cox) with VExUS grade considered as a time varying covariate (e.i. VExUS at day 0 is used to predict AKI at day 1, VExUS at day 1 is used for AKI at day 2 and so on). HR: Hazard ratio, CI: 95% confidence intervals) ^aVariables included in the multivariate model were: VExUS C grade (segmented time-dependant) and pre-operative AKI risk score(51). ^bVariables included in the multivariate model were: VExUS C grade (segmented time-dependant), vasopressor-inotrope score (segmented time-dependant) and pre-operative AKI risk score(51).

Tableau 40. Performance parameters of the different VExUS systems

	Grade/Cut-off	Specificity (CI)	Sensitivity (CI)	+LR (CI)	-LR (CI)
VExUS A	1	41% (31-51%)	73% (59-85)	1.24 (0.98-1.57)	0.65 (0.40-1.07)
	2	67% (56-76%)	55% (40-69%)	1.65 (1.13-2.42)	0.67 (0.49-0.93)
	3	86% (78-92%)	39% (26-54%)	2.86 (1.54-5.30)	0.71 (0.56-0.89)
VExUS B	1	41% (31-51%)	73% (59-85%)	1.24 (0.98-1.57)	0.65 (0.40-1.07)
	2	67% (56-76%)	55% (40-69%)	1.65 (1.13-2.42)	0.67 (0.49-0.93)
	3	77% (67-85%)	43% (29-58%)	1.87 (1.15-3.05)	0.74 (0.58-0.95)
VExUS C	1	41% (31-51%)	74% (59-85%)	1.24 (0.98-1.57)	0.65 (0.40-1.07)
	2	87% (78-92%)	39% (26-54%)	2.86 (1.55-5.30)	0.71 (0.56-0.89)
	3	96% (89-99%)	27% (15-41%)	6.37 (2.19-18.5)	0.77 (0.65-0.91)
VExUS D	2	52% (42-62%)	61% (46-74%)	1.28 (0.94-1.73)	0.74 (0.51-1.08)
	3	70% (59-79%)	45% (31-60%)	1.49 (0.96-2.29)	0.79 (0.61-1.03)
VExUS E	2	79% (69-87%)	41% (27-56%)	1.96 (1.17-3.28)	0.75 (0.59-0.95)
	3	93% (85-97%)	29% (17-43%)	3.92 (1.69-9.07)	0.77 (0.64-0.92)
Portal Doppler only	Mild	73% (64-82%)	39% (25-52%)	1.46 (0.90-2.37)	0.83 (0.65-1.08)
	Severe	91% (86-97%)	27% (14-39%)	3.12 (1.39-7.01)	0.80 (0.67-0.96)
Hepatic vein Doppler only	Mild	56% (46-66%)	51% (37-65%)	1.16 (0.81-1.66)	0.88 (0.62-1.23)
	Severe	84% (76-91%)	34% (20-48%)	2.11 (1.15-3.89)	0.79 (0.63-0.98)
Renal Doppler only	Mild	80% (72-88%)	45% (31-59%)	2.27 (1.36-3.77)	0.69 (0.52-0.90)
	Severe	94% (89-99%)	25% (12-37%)	3.92 (1.57-9.81)	0.81 (0.68-0.95)
CVP	≥8 mmHg	48% (37-59%)	77% (61-88%)	1.47 (1.13-1.90)	0.49 (0.28-0.86)
	≥10 mmHg	66% (55-75%)	58% (42-73%)	1.71 (1.16-2.51)	0.64 (0.44-0.91)
	≥12 mmHg	83% (73-90%)	33% (20-49%)	1.91 (1.02-3.59)	0.81 (0.66-1.01)

Legend: CI: confidence intervals, CVP: central venous pressure, +LR: positive likelihood ratio, -LR: negative likelihood ratio

5.4.4 Figures

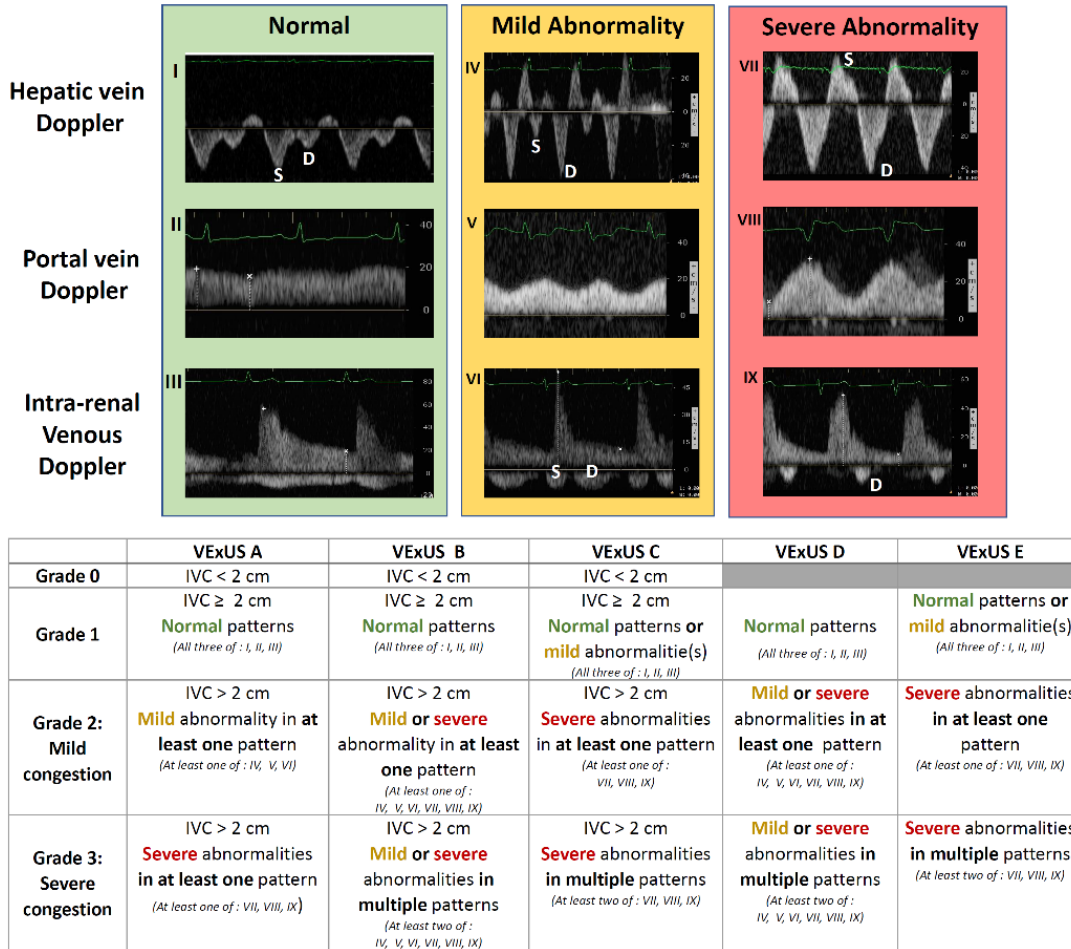


Figure 45. – The Venous Excess UltraSound (VExUS) prototypes

Legend: VExUS combines inferior vena cava (IVC) diameter and venous Doppler waveform of the portal, hepatic and interlobular renal veins. Hepatic Doppler is considered mildly abnormal when the systolic (S) component is lower in magnitude than the diastolic (D) component but still toward the liver while it is considered severely abnormal when the S component is reversed (toward the heart). Portal Doppler is considered mildly abnormal when a variation in the velocities during the cardiac cycle of 30 to <50% are observed while is considered severely abnormal when a variation of ≥50% is seen. Intra-renal venous Doppler is considered mildly abnormal when it is discontinuous with a systolic (S) and diastolic (D) phase while is it considered severely abnormal when it is discontinuous with only a diastolic phase seen during the cardiac cycle.

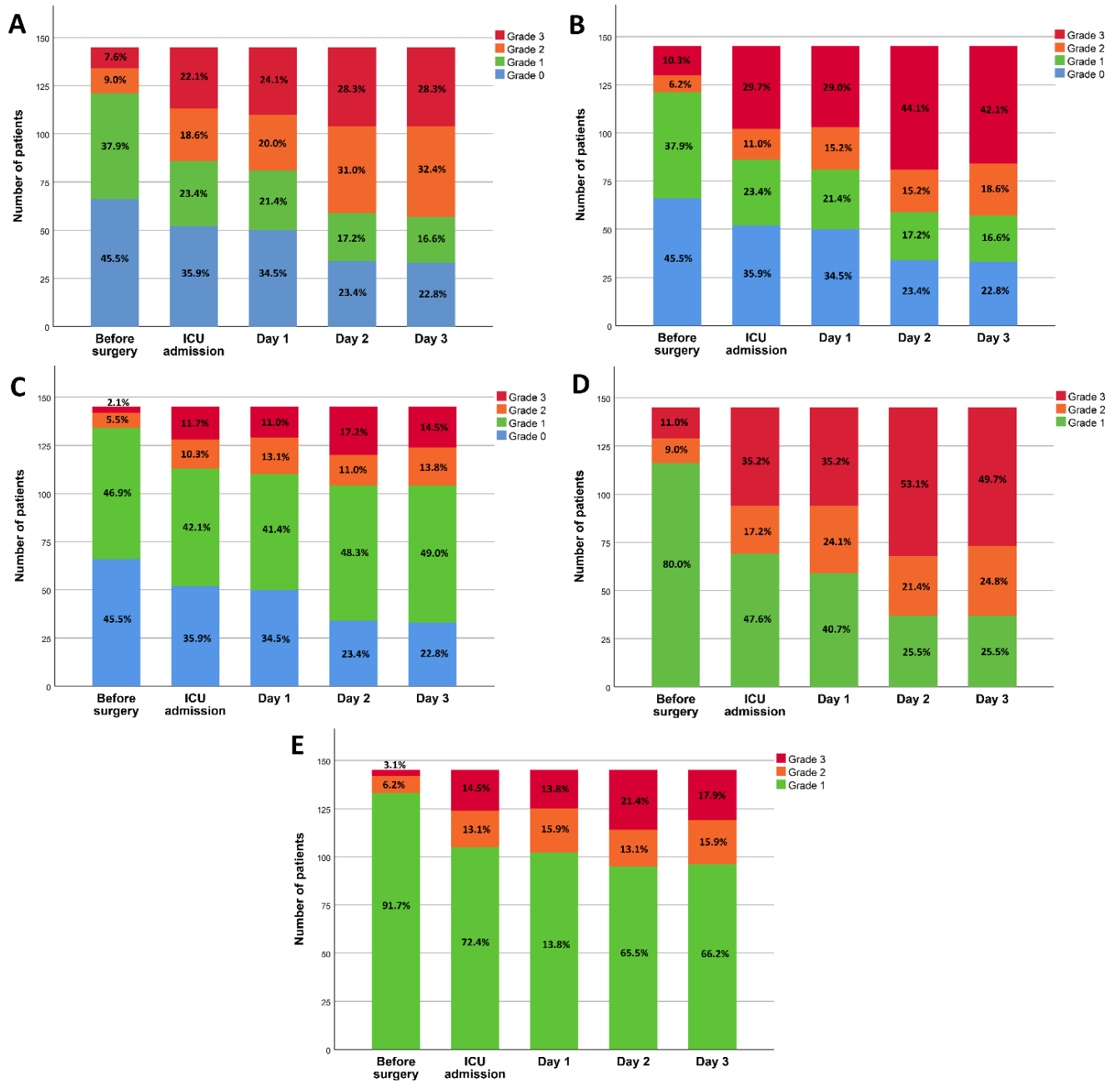


Figure 46. – Distribution of Venous Excess UltraSound (VExUS) prototypes

Legend: Distribution of VEXUS prototype A, B, C, D and E in the post-operative period. ICU: Intensive Care Unit

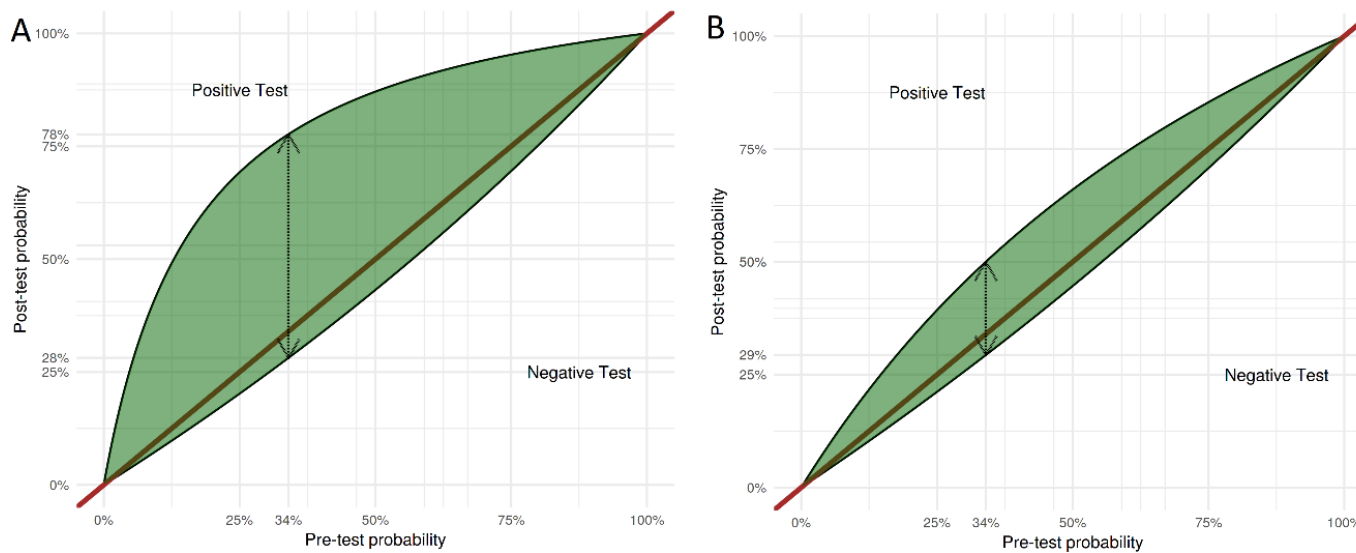


Figure 47. – Leaf plots displaying the performance of VExUS and central venous pressure

Legend: Leaf plots displaying the relationship between pre-test probability (on the x-axis) and the post-test probability (on the y-axis) of acute kidney injury (AKI). The following cut-offs were used: A) Severe congestion (Grade 3) defined by the VExUS C system and B) Central venous pressure of ≥ 12 mmHg. The upper half part of the curve indicates the post-test probability in case of a positive result while the lower half indicates is for a negative test result. The dashed double-sided arrow indicated the test performance considering the incidence of acute kidney injury (pre-test probability) within the studied cohort (33.8%).

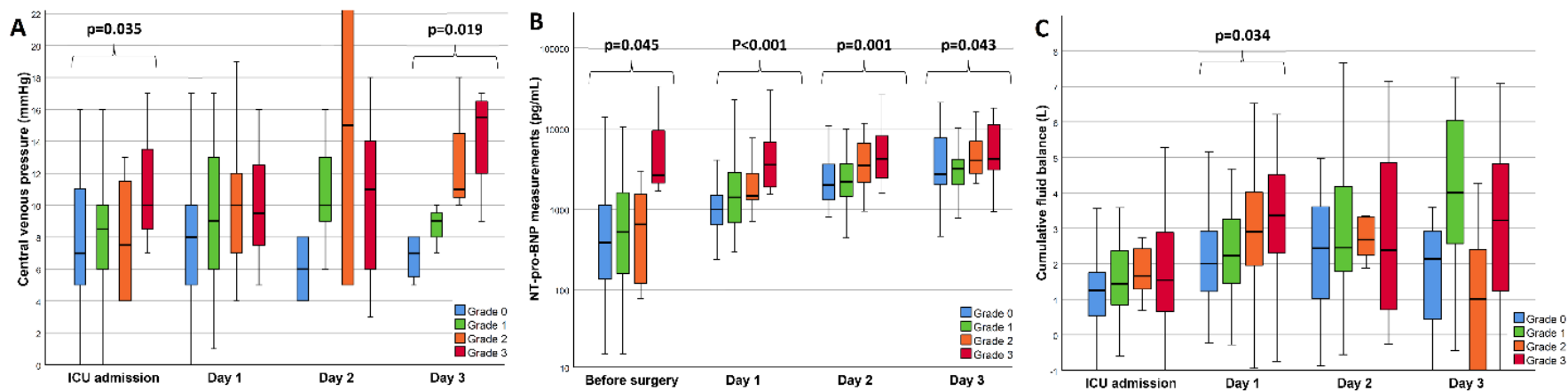


Figure 48. – Clinical parameters in relationship with the Venous Excess UltraSound (VExUS) system C.

Legend: A) Central venous pressure at the time of ultrasound assessment in relationship with VExUS C grading. B) N-terminal pro-beta natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in relationship with VExUS C grading. C) Cumulative fluid balance in relationship with VExUS C grading. Significant results ($p<0.05$) are highlighted. Complete results of comparisons are presented in supplementary e-Table 3 (see Additional File 1).

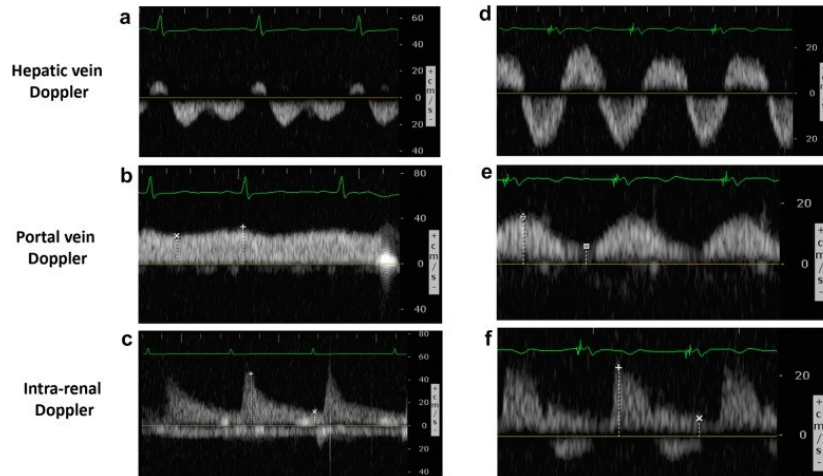


Figure 49. – Example of VExUS C grading system assessment in cardiac surgery.

Legend: Patient #1: A 55-year-old woman undergoing tricuspid valve repair aortic valve replacement and mitral valve replacement known with chronic kidney disease (baseline eGFR = 35 mL/min/1.73 m²) with left ventricular ejection fraction of 40% and a high risk of major complications (EuroSCORE II = 16.8%) presented the following ultrasound findings at ICU admission after surgery: a Normal hepatic triphasic pattern, b a non-pulsatile portal flow and c continuous intral-renal venous flow and an IVC diameter of > 2.1 cm (not shown) corresponding to Grade 1 of VExUS C grading system. The patient did not develop acute kidney injury, was extubated 2.2 h after ICU admission and was discharged from the ICU less than 24 h after surgery.

Patient #2: A 70-year-old man undergoing mitral valve repair with a left ventricular ejection fraction of 50% and a moderate risk of major complication (EuroSCORE II = 1.54%) presented the following ultrasound findings at ICU admission after surgery complicated by right ventricular dysfunction after cardiopulmonary bypass: d Systolic reversal of the hepatic venous flow, e severe portal flow pulsatility and f severe alteration in intra-renal venous flow corresponding to Grade 3 of the VExUS C grading system. The patient developed severe acute kidney injury and delirium in the post-operative period

5.4.5 Matériel supplémentaire

Tableau 41. Baseline characteristics of studied patients

Total (n=145)		Total (n=145)	No AKI (n=96)	AKI (n=49)	p
Age (years)		66 ±12.9	65 ±14	68 ±12	0.31
Female gender (n)		38 (26.2%)	30 (31.3%)	8 (16.3%)	0.05
Body mass index (Kg/m ²)		28.9 ±4.7	28.3 ±4.7	30.1 ±4.6	0.025
EuroSCORE II (%)		2.96 (1.70; 4.79)	2.74 (1.64; 4.07)	3.70 (1.86; 7.60)	0.01
Preoperative AKI risk score (%)		22.9 (14.1; 35.3)	20.6 (11.6; 31.0)	28.2 (19.9; 48.6)	<0.001
eGFR (mL/Kg/1.73m ²)		75.9 ±20.3	76.3 ±19.6	74.2 ±21.8	0.47
Diabetes (n)		50 (34.7%)	30 (31.3%)	20 (33.9%)	0.25
Recent myocardial infarction (<90 days) (n)		18 (12.5%)	14 (14.6%)	4 (8.2%)	0.27
Left ventricular ejection fraction before surgery (%)		55 (45; 60)	55 (45; 60)	55 (42; 60)	0.70
Diuretic use before surgery (n)		49 (33.8%)	28 (29.2%)	21 (42.9%)	0.10
Type of surgery (n)	Isolated CABG	42 (29.0%)	34 (35.4%)	8 (16.3%)	0.08
	One procedure other than CABG	38 (26.2%)	27 (28.1%)	12 (24.5%)	
	2 procedures	50 (34.5%)	28 (29.2%)	22 (44.9%)	
	≥3 procedures	11 (7.6%)	6 (6.3%)	6 (12.2%)	
	Cardiac transplantation	2 (1.4%)	1 (1.0%)	1 (2.0%)	
	Surgery on thoracic aorta	10 (6.9%)	4 (4.2%)	6 (12.2%)	
Context of surgery (n)	Elective	97 (66.2%)	67 (69.1%)	31 (63.3%)	0.72
	Urgent*	48 (33.1%)	30 (30.9%)	18 (36.7%)	
NT-pro-BNP before surgery		475 (155; 1588)	390 (146; 1532)	690 (172; 1922)	0.16

*Patients who have not been electively admitted for operation but who require intervention or surgery on the current admission for medical reasons. These patients cannot be sent home without a definitive procedure. Legend: BMI: Body mass index, CABG: coronary artery bypass grafting, COPD: chronic pulmonary obstructive disorder, eGFR: estimated glomerular filtration rate calculated using the MDRD equation, HTN: chronic hypertension, LVEF: left ventricular ejection fraction.

Tableau 42. Baseline clinical characteristics according to pre-operative VEXUS classification prototypes

	N	Euroscore II (%)		Pre-operative AKI risk score (%)		Age		LVEF		BMI		Female gender		Diabetes		CAD		
		Mean ±SD	p	Median (IQR)	p	Mean ±SD	p	Mean ±SD	p	Median (IQR)	p	N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p	
VEXUS A	0	66	3.77 ±3.36		21.6 (13.6-32.2)		67 ±11.8		53.6 ±12.1		29 (26-33)		22 (33%)		23 (35%)		12 (18%)	
	1	55	3.48 ±3.2	<0.001 ^a	21.1 (11.7-29)	0.01	63.9 ±12.1	0.45	50.6 ±13.7	0.6	28 (25-32)	0.73	9 (16%)	0.1	18 (33%)	0.3	11 (20%)	
	2	13	7.89 ±7.73		39.4 (32.6-51.3)*		68.2 ±16.2		50.2 ±14.8		28 (26-31)		3 (23%)		5		7 (54%)	4 (31%)
	3	11	8.65 ±7.25		24.2 (15.5-37)		68.4 ±18.8		51.7 ±11.4		27 (25-30)		4 (36%)				2 (18%)	1 (9%)
0	66	3.77 ±3.36	21.6 (13.6-32.2)		67 ±11.8		53.6 ±12.1		29 (26-33)		22 (33%)				23 (35%)		12 (18%)	
VEXUS B	1	55	3.48 ±3.2	<0.001 ^b	21.1 (11.7-29)	0.02	63.9 ±12.1	0.17	50.6 ±13.7	0.38	28 (25-32)	0.7	9 (16%)	0.6	18 (33%)	0.9	11 (20%)	
	2	9	8.64 ±8.92		34.8 (24.2-49.8)*		73.6 ±8.9		54.8 ±13.3		28 (27-32)		2 (22%)		2		4 (44%)	2 (22%)
	3	15	7.99 ±6.59		35.3 (15.5-51.3)		65.1 ±20		48.6 ±12.9		27 (25-30)		5 (33%)				5 (33%)	3 (20%)
	0	66	3.77 ±3.36		21.6 (13.6-32.2)		67 ±11.8		53.6 ±12.1		29 (26-33)		22 (33%)				23 (35%)	12 (18%)
VEXUS C	1	68	4.32 ±4.69	0.011 ^c	23.2 (14.9-40.4)	0.50	64.7 ±13	0.22	50.5 ±13.8	0.57	28 (25-32)	0.73	12 (18%)	0.0	25 (37%)	0.7	15 (22%)	
	2	8	8.65 ±8.37*		23.6 (16.9-35.3)		64.3 ±20.2		50.9 ±13.3		27.5 (26-29)		2 (25%)		6		2 (25%)	0 (0%)
	3	3	8.63 ±4.22		35.3 (15.5-60.6)		79.3 ±9.1		54 ±5.3		27 (24-33)		2 (67%)				0 (0%)	1 (33%)
	0	66	3.77 ±3.36		21.6 (13.6-32.2)		67 ±11.8		53.6 ±12.1		29 (26-33)		22 (33%)				23 (35%)	12 (18%)
VEXUS D	1	13	7.16 ±7.92	<0.001 ^d	24.2 (17.2-48.6)	0.09	69.9 ±10.2	0.52	53.3 ±12.4	0.59	28 (26-31)	0.55	3 (23%)	0.5	6 (46%)	0.6	2 (15%)	
	2	16	7.92 ±6.37		34.5 (17.4-45.3)		65.2 ±19.4		49 ±12.5		27.5 (25.5-30.5)		6 (38%)		4		5 (31%)	2 (19%)
	0	116	3.6 ±3.27		21.8 (13.5-32)		65.7 ±12.2		52.3 ±13.1		28 (26-33)		29 (25%)				39 (34%)	23 (20%)
VEXUS E	1	9	7.89 ±8.15	0.012	22.9 (14.6-33.7)	0.59	63.3 ±19.1	0.17	50.2 ±12.6	0.88	28 (27-29)	0.72	2 (22%)	0.6	3 (33%)	0.6	0 (0%)	
	2	3	8.63 ±4.22		35.3 (15.5-60.6)		79.3 ±9.1		54 ±5.3		27 (24-33)		2 (67%)				0 (0%)	1 (33%)
	0	133	4.07 ±4.1		22.7 (13.6-34.8)		65.9 ±12.5		52.1 ±13.1		28 (26-32)		34 (26%)				47 (35%)	27 (20%)

Legend : Significant post-hoc pairwise comparisons after Bonferroni correction: ^a Grade 0 vs 2: p=0.01, Grade 0 vs 3: p=0.003, Grade 1 vs 2: p=0.006, Grade 1 vs 3: 0.002 ^b Grade 0 vs 2: p=0.009, Grade 0 vs 3: p=0.004, Grade 1 vs 2: p=0.005, Grade 1 vs 3: p=0.002 ^c Grade 0 vs 2: p=0.02 ^d Grade 0 vs 1: p=0.015, Grade 0 vs 2: p=0.001.

Tableau 43. Supplementary multivariable Proportional Hazards Model

	Crude HR (CI) p-value	Adjusted HR (CI) p-value
CBP duration (per h)	1.24 (0.90; 1.74) 0.20	
Cardiac output at the end of cardiac surgery (L/min)		1.18 (0.86; 1.62) p=0.30
VExUS C Pattern 0	Reference	Reference
VExUS C Pattern 1	1.20 (0.57; 2.51) p=0.64	0.98 (0.42; 2.28) p=0.96
VExUS C Pattern 2	1.84 (0.69; 4.93) p=0.22	1.11 (0.35; 3.50) p=0.86
VExUS C Pattern 3	3.90 (1.76; 8.66) p=0.001	3.35 (1.35; 8.25) p=0.009

Legend: CBP: cardiopulmonary bypass

Tableau 44. McNemar test results to assess the presence of differences in specificity between VExUS C pattern 3 and other studied variables

VEXUS C pattern 3 compared to:	p-value
CVP \geq 8 mmHg	<0.001
CVP \geq 10 mmHg	<0.001
CVP \geq 12 mmHg	0.004
IVC >2 cm	<0.001
VEXUS C pattern 2	0.04
VEXUS C pattern 1	<0.001
VEXUS A pattern 3	0.04
VEXUS B pattern 3	<0.001
VEXUS D pattern 3	<0.001
VEXUS E pattern 3	0.25
Portal vein pulsatility Mild	<0.001
Portal vein pulsatility Severe	0.11
Hepatic vein pattern Mild	<0.001
Hepatic vein pattern Severe	0.001
Intra-renal venous pattern Mild	<0.001
Intra-renal venous pattern Severe	0.63

Legend: CVP: central venous pressure, IVC: inferior vena cava.

Tableau 45. Association between VEXUS classification prototypes and commonly used clinical markers of venous congestion.

	Grade	Cumulative fluid balance (mL)		NT-pro-BNP (1 log)		CVP (mmHg)		Vasoactive-inotropic score (points)	
		B (CI)	p	B (CI)	p	B (CI)	p	B (CI)	p
VEXUS A	0	Reference category							
	1	172 (-170; 513)*	0.32	0.072 (-0.041; 0.184)	0.21	0.0 (-1.4; 1.4)	0.99	0.6 (-1.2; 2.4)*	0.49
	2	387 (33; 741)	0.03	0.157 (0.058; 0.256)*	0.002	1.2 (-0.2; 2.6)*	0.09	1.0 (-0.4; 2.5)	0.17
	3	731 (366; 1095)	<0.001	0.220 (0.112; 0.329)	<0.001	1.9 (0.5; 3.2)*	0.009	1.5 (-0.8; 3.0)	0.06
VEXUS B	0	Reference category							
	1	160 (-183; 503)*	0.36	0.070 (-0.043; 0.182)	0.23	0.0 (-1.4; 1.4)	0.99	0.6 (-1.2; 2.4)*	0.52
	2	325 (-51; 701)	0.09	0.137 (0.025; 0.249)	0.02	1.0 (-0.6; 2.7)	0.22	0.4 (-1.1; 2.0)	0.60
	3	718 (364; 1072)	<0.001	0.206 (0.107; 0.304)	<0.001	1.8 (0.5; 3.0)*	0.007	1.7 (0.3; 3.1)	0.02
VEXUS C	0	Reference category							
	1	271 (-25; 567)	0.07	0.126 (0.034; 0.218)	0.007	0.6 (-0.6; 1.8)	0.34	0.8 (-0.5; 2.2)*	0.23
	2	534 (134; 934)*	0.009	0.181 (0.059; 0.304)	0.004	1.1 (-0.7; 2.8)*	0.23	1.0 (-0.8; 2.8)	0.28
	3	899 (470; 1327)	<0.001	0.250 (0.124; 0.376)*	<0.001	2.4 (0.7; 4.0)	0.004	1.9 (-0.1; 3.9)	0.07
VEXUS D	1	Reference category							
	2	119 (-197; 434)*	0.46	0.127 (0.039; 0.215)	0.005	0.5 (-0.8; 1.9)	0.45	-0.1 (-1.5; 1.4)	0.93
	3	395 (63; 726)*	0.02	0.254 (0.167; 0.341)*	<0.001	1.7 (0.5; 2.9)*	0.005	1.6 (0.04; 3.3)	0.049
VEXUS E	1	Reference category							
	2	206 (-111; 523)*	0.20	0.096 (0.002; 0.191)	0.05	0.4 (-1.0; 1.8)	0.58	0.5 (-1.3; 2.3)	0.58
	3	436 (89; 783)	0.014	0.205 (0.103; 0.307)*	<0.001	1.9 (0.5; 3.3)	0.007	1.3 (-0.6; 3.3)	0.17

Legend: Generalized estimating equation models with the time of assessment included in the models as a covariable. Results are shown in β estimates representing the estimated variation of the parameter for each VEXUS grade compared to grade 0 with 95% confidence intervals (CI). *Denotes that a significant interaction with the time of assessment was present. NT-Pro-BNP: N-terminal-Pro-Beta natriuretic peptide; CVP: central venous pressure; systolic pulmonary artery pressure.

Tableau 46. Commonly used parameters of congestion in relationship with the VEXUS C classification

Timepoint	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	p
	Fluid Balance (L)				
ICU admission	1.0 (0.5; 1.6)	1.3 (0.9; 1.8)	1.3 (0.5; 1.6)	1.4 (0.3; 1.7)	0.38
Day 1	1.3 (0.7; 1.9)	1.3 (0.8; 2.1)	1.8 (0.8; 2.9)	2.5 (1.5; 2.8)	0.034
Day 2	2.0 (1.2; 3.2)	2.2 (1.5; 3.3)	2.6 (1.5; 3.4)	2.9 (1.9; 3.7)	0.19
Day 3	2.0 (0.6; 3.3)	2.8 (1.9; 5.2)	2.2 (1.2; 4.3)	3.3 (0.9; 5.0)	0.11
	Central Venous Pressure (mmHg)				
ICU admission	8.2 ±4.0	8.5 ±3.4	7.9 ±3.5	11.1 ±3.1	0.035 ^a
Day 1	8.3 ±5.0	9.2 ±4.5	10.2 ±4.3	10.0 ±3.5	0.54
Day 2	6.0 ±2.8	10.8 ±4.0	15.0 ±14.1	10.4 ± 5.2	0.42
Day 3	6.8 ±1.5	8.7 ±1.5	13.0 ±4.4	14.3 ±3.6	0.019 ^b
	NT-pro-BNP (pg/mL)				
Before surgery	388 (135; 1137)	520 (160; 1604)	750 (121; 1521)	2651 (1689; 33534)	0.045 ^c
Day1	997 (650; 1496)	1401 (682; 2862)	1464 (1287; 3138)	3570 (1881; 8608)	<0.001 ^d
Day2	1995 (1304; 3607)	2183 (1401; 3851)	3514 (1919; 6894)	4255 (2445; 8354)	0.001 ^e
Day 3	2721 (2031; 7643)	3212 (2018; 4167)	4042 (2789; 6945)	4223 (3081; 11149)	0.043
	Vasoactive-inotropic score (points)				
ICU admission	0 (0; 5)	5 (0; 13)	1 (0; 7)	6 (2; 15)	0.005 ^f
Day1	0 (0; 3)	0 (0; 3)	0 (0;10)	6 (0; 20)	0.008 ^g
Day2	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 6)	0.09
Day 3	0 (0; 3)	0 (0; 3)	0 (0;10)	0 (0; 0)	0.26

Legend : Significant post-hoc pairwise comparisons after Bonferroni correction: ^a Grade 0 vs 3: p=0.037, ^b Grade 0 vs 3: p=0.019, ^c Grade 0 vs 3: p=0.03, ^d Grade 0 vs 3: p<0.001, ^e Grade 0 vs 3: p=0.002. ^f Grade 0 vs 1: p=0.014. ^g Grade 0 vs 3: p=0.036, Grade 0 vs 3: p=0.009.

Tableau 47. Commonly used parameters of congestion in relationship with the VEXUS A classification

Timepoint	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	p
Fluid balance (L)					
ICU admission	1.0 (0.5; 1.6)	1.5 (0.9; 1.8)	1.2 (0.8; 1.8)	1.4 (0.5; 1.7)	0.28
Day 1	1.3 (0.7; 1.9)	1.2 (0.7; 2.1)	1.4 (1.0; 2.1)	2.0 (1.2; 2.9)	0.035
Day 2	2.0 (1.2; 3.2)	1.6 (1.2; 2.8)	2.5 (1.7; 3.3)	2.7 (1.8; 3.7)	0.08
Day 3	2.0 (0.6; 3.3)	2.5 (1.9; 3.3)	3.0 (1.9; 5.8)	2.4 (1.2; 4.3)	0.1
Central venous pressure (mmHg)					
ICU admission	8.2 ±4.0	8.5 ±3.4	8.4 ±3.3	9.8 ±3.6	0.36
Day 1	8.2 ±5.0	6.7 ±3.8	11.5 ±3.9	10.1 ±3.9	0.010 ^a
Day 2	6.0 ±2.8	9.3 ±1.7	11.4 ±4.6	11.3 ±6.8	0.019
Day 3	6.8 ±1.5	10	8.0 ±1.4	13.7 ±3.6	0.049
NT-pro-BNP (pg/mL)					
Before surgery	388 (135; 1137)	383 (138; 1270)	1682 (520; 2792)	1521 (369; 2651)	0.005 ^b
Day1	997 (650; 1496)	903 (608; 2127)	2275 (988; 3914)	2458 (1464; 4928)	<0.001 ^c
Day2	1995 (1304; 3607)	1961 (1343; 2608)	2525 (1513; 4196)	3554 (2278; 6894)	0.001 ^d
Day 3	2721 (2031; 7643)	2594 (1785; 3486)	3459 (2481; 4314)	4223 (2842; 9117)	0.006 ^e
Vasoactive-inotropic score (points)					
ICU admission	0 (0; 5)	2 (0; 11)	5 (0; 16)	3 (0; 8)	0.02 ^f
Day 1	0 (0; 3)	0 (0; 0)	3 (0; 4)	4 (0; 13)	<0.001 ^g
Day 2	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 2)	0.49
Day 3	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0.19

Legend: Significant post-hoc pairwise comparisons after Bonferroni correction: ^a Grade 1 vs 2: p=0.016, ^b Grade 0 vs 2: p=0.025, ^c Grade 0 vs 2: p=0.02, Grade 0 vs 3: p<0.001, Grade 1 vs 3: p=0.011, ^d Grade 0 vs 3: p=0.004, Grade 1 vs 3: p=0.009, Grade 2 vs 3: p=0.028, ^e Grade 1 vs 3: p=0.003. ^f Grade 0 vs 2: p=0.026. ^g Grade 1 vs 2 : p=0.014, Grade 1 vs 3: p<0.001. Legend: NT-Pro-BNP: N-terminal-Pro-Beta natriuretic peptide; ICU: intensive care unit

Tableau 48. Commonly used parameters of congestion in relationship with the VEXUS B classification

Timepoint	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	p
Fluid balance (L)					
ICU admission	1.0 (0.5;1.6)	1.5 (0.9; 1.8)	1.0 (0.5; 1.5)	1.3 (0.6; 1.8)	0.19
Day 1	1.3 (0.7; 1.9)	1.2 (0.7; 2.1)	1.6 (0.8; 2.1)	1.7 (1.2; 2.8)	0.06
Day 2	2.0 (1.2; 3.2)	1.6 (1.2; 2.8)	2.5 (1.7; 3.0)	2.7 (1.8; 3.6)	0.08
Day 3	2.0 (0.6; 3.3)	2.5 (1.9; 3.3)	4.2 (3.0; 5.6)	2.4 (1.2; 4.9)	0.037
Central venous pressure (mmHg)					
ICU admission	8.2 ±4.0	8.5 ±3.4	8.9 ±3.8	9.2 ±3.4	0.034
Day 1	8.2 ±5.0	6.7 ±3.8	10.8 ±4.8	10.6 ±3.5	0.017
Day 2	6.0 ±2.8	9.3 ±1.7	7.5 ±2.1	11.8 ±5.9	0.012
Day 3	6.8 ±1.5	10	9	12.9 ±4.1	0.18
NT-pro-BNP (pg/mL)					
Before surgery	388 (135; 1137)	383 (138; 1270)	1682 (520; 4021)	1521 (377; 2699)	0.005
Day1	997 (650; 1496)	903 (608; 2127)	1236 (618; 2331)	3070 (1850; 4928)	<0.001
Day2	1995 (1304; 3607)	1961 (1343; 2608)	2183 (1401; 3494)	3361 (2211; 6296)	0.011
Day 3	2721 (2031; 7643)	2594 (1785; 3486)	3380 (2641; 4234)	3885 (2816; 7108)	0.017
Vasoactive-inotropic score					
ICU admission	0 (0; 5)	2 (0; 11)	3 (0; 10)	5 (0; 16)	0.027 ^f
Day 1	0 (0; 3)	0 (0; 0)	0 (0; 3)	4 (0; 11)	<0.001 ^g
Day 2	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 2)	0.21
Day 3	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0.36

Legend : Significant post-hoc pairwise comparisons after Bonferroni correction: ^a Grade 1 vs 2: p=0.016, ^b Grade 0 vs 2: p=0.025, ^c Grade 0 vs 2: p=0.02, Grade 0 vs 3: p<0.001, Grade 1 vs 3: p=0.011, ^d Grade 0 vs 3: p=0.004, Grade 1 vs 3: p=0.009, Grade 2 vs 3: p=0.028, ^e Grade 1 vs 3: p=0.003. ^f Grade 0 vs 3 p=0.035. ^g Grade 0 vs 3 : p=0.018, Grade 1 vs 3: p<0.001.

Tableau 49. Commonly used parameters of congestion in relationship with the VEXUS D classification

Timepoint	Grade 1	Grade 2	Grade 3	p
Fluid Balance (L)				
ICU admission	1.1 (0.7; 1.8)	0.9 (0.4; 1.4)	1.3 (0.6; 1.8)	0.21
Day 1	1.3 (0.9; 2.1)	1.2 (0.5; 2.1)	1.6 (0.8; 2.7)	0.12
Day 2	1.6 (1.0; 2.8)	2.4 (1.5; 2.9)	2.7 (1.8; 3.6)	0.009 ^a
Day 3	2.3 (0.7; 3.0)	3.3 (1.5; 5.2)	2.4 (1.7; 4.2)	0.27
Central venous pressure (mmHg)				
ICU admission	8.3 ±3.8	8.5 ±3.9	9.3 ±3.4	0.013 ^b
Day 1	7.3 ±4.8	9.8 ±4.7	10.5 ±3.5	0.012 ^c
Day 2	8.2 ±2.8	7.5 ±2.1	11.6 ±5.8	0.002 ^d
Day 3	7.0 ±2.6	8.5 ±0.7	12.3 ±4.2	0.08
NT-pro-BNP (pg/mL)				
Before surgery	372 (134; 1137)	1337 (484; 2934)	1326 (434; 2675)	0.002 ^e
Day1	847 (589; 1483)	1172 (711; 2205)	2946 (1650; 4892)	<0.001 ^f
Day2	1699 (1215; 2522)	2139 (1378; 3414)	3479 (2211; 6296)	<0.001 ^g
Day 3	2094 (1470; 3108)	3212 (2222; 4201)	4163 (2848; 8026)	<0.001 ^h
Vasoactive-inotropic score				
ICU admission	1 (0; 8)	2 (0; 6)	4 (0; 16)	0.31
Day 1	0 (0; 0)	0 (0; 3)	4 (0; 12)	<0.001 ⁱ
Day 2	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 2)	0.01 ^j
Day 3	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0.23

Legend : Significant post-hoc pairwise comparisons after Bonferroni correction: ^a Grade 1 vs 3: p=0.08, ^b Grade 1 vs 3: p=0.012, ^c Grade 1 vs 3: p=0.013, ^d Grade 1 vs 3: p=0.002, ^e Grade 0 vs 2: p<0.001, ^f Grade 0 vs 2: p<0.001, Grade 1 vs 2: p<0.001, ^g Grade 0 vs 2: p<0.001, Grade 1 vs 2: p=0.041, ^h Grade 0 vs 2: p<0.001, Grade 1 vs 2: p=0.007. ⁱ Grade 0 vs 2 : p<0.001, Grade 1 vs 2: p=0.007. ^j Grade 1 vs 2 : p=0.021.

Tableau 50. Commonly used parameters of congestion in relationship with the VEXUS E classification

Timepoint	Grade 1	Grade 2	Grade 3	p
Fluid balance (L)				
ICU admission	1.1 (0.7; 1.8)	1.4 (0.5; 2.1)	1.3 (0.3; 1.7)	0.91
Day 1	1.3 (0.8; 2.1)	1.8 (0.6; 2.8)	1.8 (1.4; 2.8)	0.042
Day 2	2.1 (1.4; 3.2)	2.5 (1.3; 3.7)	2.9 (1.9; 3.7)	0.052
Day 3	2.3 (1.3; 3.3)	2.3 (1.9; 3.0)	2.4 (1.7; 3.5)	0.66
Central venous pressure (mmHg)				
ICU admission	8.3 ±3.7	8.1 ±3.6	11.0 ±3.0	0.008 ^a
Day 1	8.6 ±4.8	9.9 ±4.1	10.3 ±3.5	0.98
Day 2	10.3 ±4.3	15.0 ±14.1	10.1 ±4.9	0.61
Day 3	7.4 ±2.1	11.8 ±4.3	13.0 ± 4.2	0.22
NT-pro-BNP (pg/mL)				
Before surgery	474 (150; 1533)	369 (121; 1521)	2651 (1689; 33534)	0.023 ^b
Day1	1159 (650; 2295)	1475 (1287; 2891)	3570 (1881; 7502)	<0.001 ^c
Day2	2035 (1343; 3528)	3530 (1919; 6362)	4255 (2582; 8870)	<0.001 ^d
Day 3	2955 (2018; 4102)	4287 (3476; 7742)	5121 (3291; 12583)	<0.001 ^e
Vasoactive-inotropic score				
ICU admission	2 (0; 8)	1 (0; 7)	5 (0; 15)	0.32
Day 1	0 (0; 3)	3 (0; 10)	6 (0; 17)	<0.001 ^f
Day 2	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 6)	0.026 ^g
Day 3	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0.08

Legend : Significant post-hoc pairwise comparisons after Bonferroni correction: ^a Grade 1 vs 3: p=0.008, ^b Grade 0 vs 2: p=0.019, ^c Grade 0 vs 2: p<0.001, ^d Grade 0 vs 2: p<0.001, ^e Grade 0 vs 1: p=0.009, Grade 0 vs 2: p=0.001. ^fGrade 0 vs 2: p=0.001. ^gGrade 0 vs 2 : p=0.024

Chapitre 6 – Discussion

6.1 Contribution de chaque article et commentaires additionnels

6.1.1 Commentaires sur Beaubien-Souigny et al. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018

Ce premier projet rétrospectif (543) de nature exploratoire a servi à générer des hypothèses pour guider les projets subséquents. Notamment, il a été possible de confirmer que la pulsatilité du flot portal était un signe échographique fréquent dans la population de chirurgie cardiaque, et donc que des études prospectives, avec des examens répétés et une taille d'échantillon raisonnable, seraient faisables à l'Institut de cardiologie de Montréal. Les résultats obtenus permettaient également d'appuyer les deux premières hypothèses de recherche décrites à la [section 4.2](#). La détection de ce signe échographique était accompagnée d'une balance liquidienne positive et de pressions veineuses centrales moyennes plus élevées (hypothèse 1). La détection de la pulsatilité portale était également indépendamment associée à l'IRA postchirurgicale (hypothèse 2).

Ce projet a de surcroît mis en évidence les limites de l'utilisation de données échographiques rétrospectives pour la recherche sur les signes de congestion veineuse. Premièrement, bien que le taux d'examens échographiques parmi les patients considérés soit élevé (80 % - [figure 30](#) de la page 135), ceux-ci n'étaient pas effectués de façon systématique quotidiennement aux soins intensifs. Par rapport à ce biais de sélection, on retient les problèmes suivants en lien avec les hypothèses de recherche présentées au [chapitre 4](#) :

- Les déterminants de la présence de la pulsativité du flot portal ne peuvent être formellement étudiés car les paramètres hémodynamiques et échographiques ainsi que les autres variables cliniques ne sont pas systématiquement collectés lors de l'évaluation échographique. De façon similaire, la prévalence rapportée est susceptible d'être biaisée puisque les examens n'ont pas été systématiquement effectués quotidiennement après la chirurgie. Ce problème sera adressé dans les projets 2 et 3 qui utilisent un devis prospectif impliquant des examens systématiques permettant la collection d'informations précises au moment de l'examen échographique.
- Une proportion significative de patient a dû être exclue de l'analyse étudiant l'association entre la pulsativité du flot portal et la survenue de l'IRA, car l'examen échographique était effectué après la survenue de la complication. Cette limite est adressée dans le projet 3 en utilisant des examens répétés combinés à une méthodologie statistique permettant d'étudier le risque subséquent d'IRA durant la période postchirurgicale.

Finalement, le devis rétrospectif limite les validités interne et externe de l'étude. Les variabilités interobservateurs n'ont pas pu être déterminées. De plus, la collecte des données échographiques reposait sur des notes manuscrites dans les dossiers, et donc les images échographiques n'étaient pas systématiquement disponibles afin de vérifier les valeurs de pulsativité portale. L'absence d'un protocole pour les examens échographiques a fait en sorte que les données sur le Doppler des veines hépatique, le diamètre de la veine cave inférieure et le flot veineux intrarénal n'ont pas été étudiées dans cette première étude.

6.1.2 Commentaires sur Eljaiek et al. Br J Anaesth. 2019

Dans cette étude prospective (544), nous avons observé que la pulsativité du flot portal est un phénomène dynamique et prévalent chez les patients subissant une chirurgie cardiaque. À l'image de la littérature en insuffisance cardiaque, nous avons établi l'association entre l'hypertension veineuse et la dysfonction ventriculaire droite dans le contexte de chirurgie

cardiaque. Bien que ce n'était pas l'objectif principal de l'étude, nous avons également observé que la présence de pulsatilité portale était associée aux complications postchirurgicales et que cette relation semblait indépendante par rapport à l'évaluation du risque préopératoire et à la présence de dysfonction systolique du ventricule droit. Il est à noter qu'il n'y avait pas de chevauchement par rapport à l'étude précédente.

Comparativement à la première étude présentée, ce projet offre une meilleure estimation de la prévalence de pulsatilité portale dans la période peropératoire et des mesures des paramètres échographiques et hémodynamiques synchronisés aux évaluations du flot portal. Bien que certaines de ces informations aient déjà été décrites en contexte d'insuffisance cardiaque ([voir section 3.3.4](#)), cette étude est la première à décrire avec précision ces relations dans le contexte de la chirurgie cardiaque. Les données détaillées obtenues, notamment par l'utilisation d'un catheter permettant la mesure des pressions du ventricule droit durant le cycle cardiaque, ont permis d'établir les corrélations hémodynamiques précises avec la pulsatilité du flot portal.

Ce projet a également certaines limites, particulièrement en ce qui a trait à l'étude de l'association avec les complications postopératoires. Le moment de survenue des complications n'a pas précisément été déterminé. Considérant le caractère dynamique de la pulsatilité du flot portale, il est important d'établir la relation temporelle entre la survenue de l'IRA et la présence de la pulsatilité portale. De plus, l'évaluation échographique du flot veineux intrarénal n'avait pas été effectuée dans cette étude. Ces limites sont adressées dans l'étude subséquente.

6.1.3 Commentaires sur Beaubien-Souigny et al. J Am Heart Assoc. 2018

Cette étude prospective rapporte pour la première fois l'évaluation systématique du flot veineux intrarénal en chirurgie cardiaque (488). Nous avons observé une corrélation entre la pulsatilité du flot portal et les anomalies du flot rénale intraveineux suggérant que ces deux signes échographiques peuvent représenter le même phénomène. De plus, nous avons démontré

l'association temporelle entre la détection des anomalies des flots portal et intrarénal veineux et la survenue subséquente de l'IRA.

Cette étude et l'étude précédente (545) sont complémentaires. Alors que cette dernière comprenait une évaluation de la fonction cardiaque biventriculaire, cette deuxième étude prospective se concentre sur l'évaluation des complications ainsi que sur l'ajout de certains marqueurs qui n'étaient pas inclus dans l'étude précédente (NT-proBNP, oxymétrie cérébrale). La combinaison de ces travaux suggère de façon convaincante que ces anomalies échographiques sont des marqueurs de congestion et qu'une association indépendante avec des complications reliées à la congestion est présente.

Au sujet des variables utilisés pour l'ajustement, nous avons utilisé le score de risque de Birnie et al (585). Celui-ci a été développé spécifiquement pour l'IRA selon les critères de KDIGO et a précédemment démontré une meilleure discrimination pour prédire cet événement en comparaison avec le *Cleveland Clinic Score*(44) qui fut développé à l'origine pour prédire l'initiation de la thérapie de remplacement rénale. Il est à noter que le score avait une bonne capacité à prédire l'IRA dans notre cohorte tel que présenté à la [section 5.3.6](#). Cette observation représente une validation externe de l'utilité de cet outil. L'utilisation de cette variable nous a permis d'intégrer l'impact de plusieurs facteurs de risque pré-opératoires sans multiplier le nombre de variables dans le modèle multivarié résultant.

Cette étude présente néanmoins des limites. Tout d'abord, l'IRA étant une complication relativement précoce dans la période post-opératoire, peu d'événements sont survenus après le jour 1. Ceci limite les conclusions concernant la signification des signes échographiques lorsque ceux-ci sont détectés plusieurs jours après la chirurgie cardiaque. De façon similaire, la survenue d'IRA sévère (Stade KDIGO ≥ 2) s'est révélée rare dans la cohorte étudiée. Malgré la présence d'une association entre la survenue d'IRA sévère et la présence de pulsativité du flot portal, le nombre restreint d'événements empêche l'utilisation d'analyse multivariée. Finalement, le dosage de marqueurs de dommage tubulaire rénal n'ont pas été effectués. La démonstration d'une élévation ces biomarqueurs (voir [section 1.1](#)) aurait été un élément appuyant l'impact nocif de la congestion veineuse sur les reins.

Une des limites de l'analyse présentée est que l'utilité clinique n'est pas directement exprimée en des termes utiles (performance diagnostique) au clinicien en charge des soins des patients de chirurgie cardiaque. Cet élément a motivé la ré-analyse faisant l'objet de l'étude suivante.

6.1.4 Commentaires sur Beaubien-Souligny et al. Ultrasound J. 2020

À l'inverse des travaux effectués jusqu'à présent, cette dernière étude visait à déterminer la performance diagnostique de l'évaluation échographique de la congestion veineuse effectuée à l'admission aux soins intensifs pour prédire l'IRA (545). Nous avons observé que la présence des signes obtenus grâce aux Doppler veineux portal et intrarénal avait une spécificité élevée en lien avec l'apparition subséquente d'IRA. Nous avons aussi observé que la combinaison de plusieurs signes permettait potentiellement d'améliorer la spécificité. Par ailleurs, la sensibilité demeure limitée. Cependant, cela est expliqué par le fait que nous ne disposons pas d'étalon d'or pour le diagnostic de l'IRA de nature congestive et que celle-ci est susceptible de ne représenter qu'une proportion limitée de l'ensemble des patients développant une IRA durant la période postchirurgicale.

Parmi les prototypes de classification, le prototype C qui définit la congestion sévère (grade 3) comme la présence d'au moins deux signes échographiques sévères sur trois combinés à une veine cave inférieure dilatée semblait avoir les meilleures performances diagnostiques. Notamment, cette gradation était plus performante que des limites de PVC fréquemment utilisées comme définition d'une PVC haute.

Cette analyse secondaire des données comporte d'importantes limites. Premièrement, la performance diagnostique est évaluée au moment de l'examen initial à l'arrivée aux soins

intensifs alors que nous avons observé que les marqueurs étudiés peuvent se détériorer subséquemment avec une prévalence maximale notée au jour 2. Cependant, tel que mentionné précédemment, il est à noter que la majorité des événements se sont produits au jour 1 dans la cohorte étudiée. Deuxièmement, certains paramètres échographiques, telles les variabilités respiratoires du diamètre de la veine cave inférieure durant le cycle respiratoire, n'ont pas pu être considérés car absents des données recueillies lors de l'étude initiale. Troisièmement, la taille de l'échantillon étudié ne permet pas de démontrer formellement que la spécificité du grade III de la classification VExUS C (96 % (IC : 89-99 %)) est supérieure en raison de l'intervalle de confiance substantiel. Des études de validation devront être effectuées afin de déterminer si la gradation VExUS C est réellement supérieure.

6.2 Retour sur les hypothèses explorées

Lors des travaux qui sous-tendent cette thèse, 1497 examens échographiques ont été effectués chez 362 patients à différents moments, comme présenté à la [figure 50](#) de la page 247. Un aperçu des caractéristiques des patients étudiés est présenté dans le [tableau 51](#) de la page 248. Il est à noter qu'il n'y a aucun chevauchement au niveau des patients inclus dans les cohorte 1, 2, et 3.

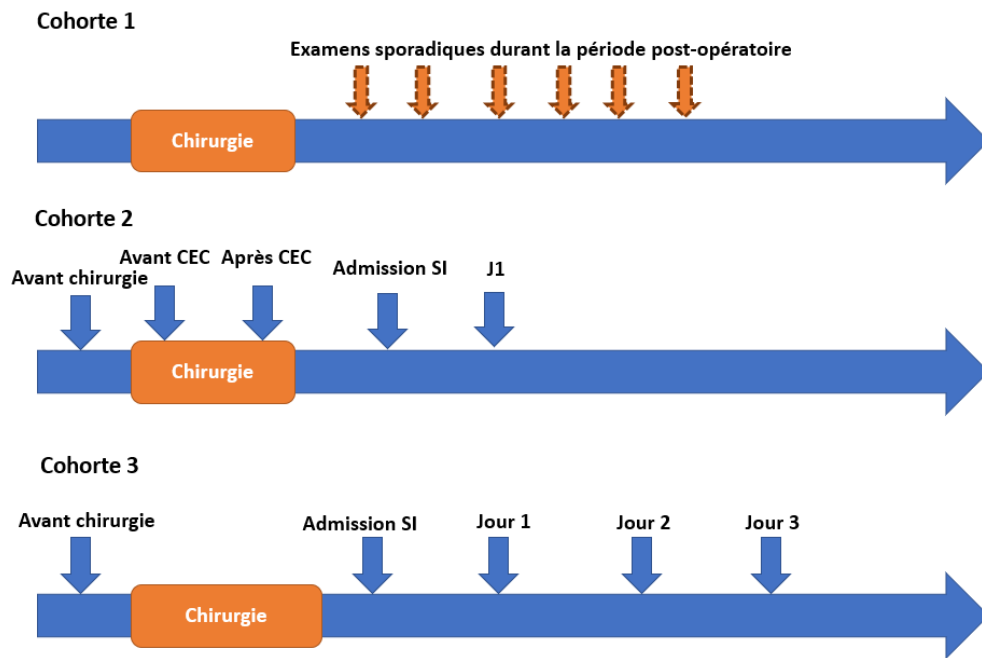


Figure 50. – Évaluations échographiques effectuées travaux présentés

Légende : CEC : circulation extracorporelle; SI : soins intensifs.

Tableau 51. Résumé des principales caractéristiques des trois études de cohortes

	Étude 1 : Beaubien-souligny et al. 2018 (543)	Étude 2 : Eljaiek et al. 2019 (544)	Étude 3 : Beaubien-Souligny et al. 2018 (488)
Devis	Rétrospective	Prospective	Prospective
Nombre de patients	102	115	145
Nombre d'examens échographiques	216	575	706
Âge (années)	69 ±11	63.7 ±10.4	66 ±12.9
EuroSCORE II (%)	2,8 (1,6-5,7)	1,52 (0,96-2,74)	2,96 (1,70-4,79)
Incidence d'IRA	60,8 %	39,1 % ^b	33,8 %
Incidence d'IRA sévère	13,7 %	9,6 %	6,9 %
Incidence de dialyse	4,9 %	5,2 %	0 %
Incidence de pulsatilité portale^a	37,3 %	38,3 %	41,4 %
IMC (kg/m²)	28,3 ±5,1	28,0 (24,3-31,0)	28,9 ±4,7

Légende : ^aAu moins 1 examen démontrant PP >50 %. ^bL'incidence indiquée est basée sur les critères de KDIGO de l'augmentation de la créatinine sérique afin d'effectuer la comparaison avec la définition de l'IRA utilisée dans les études 1 et 2. L'incidence inscrite dans le manuscrit publié est différente car elle comprend également la définition basée sur la diminution du débit urinaire (incidence : 48,7 %).

Tel que discuté précédemment, certaines différences observées entre les cohortes peuvent s'expliquer en raison de la méthodologie utilisée pour chaque étude. L'étude 1 était rétrospective. En plus de sélectionner les patients avec une évolution post-opératoire sous-optimale, des patients ayant nécessité une chirurgie en urgence ont été inclus ce qui explique probablement l'incidence élevée d'IRA. Bien que l'incidence de pulsatilité du flot portal semble plus importante dans l'étude 3 que dans l'étude 2, il faut noter que le suivi était effectuée sur une plus longue période. Bien que nous avons observé une incidence plus élevée d'IRA sévère et de dialyse dans l'étude 2 comparativement à l'étude 3, les raisons pour cette différence demeurent incertaines. Il est important de noter que le nombre d'événement demeure modeste et que cette différence pourrait être due au hasard.

Les données obtenues ont permis de produire plusieurs observations en lien avec les hypothèses de recherche explorées. Celles-ci qui permettent une avancée significative dans la compréhension des implications cliniques de la détection des anomalies des flots portal et intrarénal veineux détectés par échographie Doppler dans le contexte de la chirurgie cardiaque. Chaque hypothèse mentionnée à la [section 4.2](#) sera abordée.

6.2.1 Les anomalies des flots veineux portal et intrarénal en tant que signes de congestion veineuse

La première hypothèse explorée dans cette thèse est que la présence de pulsatilité du flot portal et la présence d'anomalies du flot intrarénal veineux à l'échographie Doppler pulsé sont des signes suggestifs de congestion cliniquement significative. Pour répondre à cette hypothèse, nous avons tenté de déterminer l'association entre ces marqueurs échographiques et les autres paramètres cliniques disponibles généralement utilisés pour évaluer le phénomène de congestion, comme présenté au [chapitre 3](#). Le [tableau 52](#) de la page 249 fait une synthèse des observations obtenues.

Tableau 52. Associations entre les marqueurs échographiques et les autres variables cliniques

	Pulsatilité du flot portal			Altérations du flot veineux intrarénal
	Étude 1 : Beaubien-Souligny et al. 2018 (543)	Étude 2 : Eljaiek et al. 2019 (544)	Étude 3 : Beaubien- Souligny et al. (488)	Étude 3 : Beaubien-Souligny et al. (488)
Marqueurs cliniques				
Balance liquidienne cumulative	↑	↑	↑	↔
Marqueurs hémodynamiques				
PVC	↔	↑	↔	↔
PAP	↔	↑	↑	↑
Pression du VD	Non-évalué	↑	Non-évalué	Non-évalué
Pression de perfusion	Non-évalué	↓	↓	↓
Marqueurs échographiques				
Diamètre de la VCI	Non-évalué	↑	↑	↑
Variations respiratoires de la VCI	Non-évalué	↓	Non-évalué	Non-évalué
Fonction systolique du ventricule droit	Non-évalué	↓	Non-évalué	Non-évalué
Ratio S/D des vitesses dans la veine hépatique	Non-évalué	↓	↓	↓
Autres marqueurs				
NT-pro-BNP	Non-évalué	Non-évalué	↑	↑

Légende : ↑ dénote la présence d'une corrélation positive entre la pulsatilité portale et le marqueur considéré, tandis que ↓ dénote une corrélation négative et que ↔ signifie l'absence de corrélation significative ($p > 0,05$). D : diastolique; PAP : pression artérielle pulmonaire; PVC : pression veineuse centrale; S : systole; VD : ventricule droit; VCI : veine cave inférieure.

Globalement, nous avons observé que la présence de pulsatilité du flot portal est corrélée aux paramètres hémodynamiques, échographiques et biochimiques associés au phénomène de congestion veineuse, confirmant ainsi la première hypothèse de cette thèse. Ces trouvailles sont compatibles avec ce qui avait été préalablement observé en contexte d'insuffisance cardiaque congestive (voir [section 3.3.4](#)). Cependant, l'étude 2 (544) est unique car elle inclut des mesures échographiques et hémodynamiques détaillées effectuées au même moment que l'évaluation du Doppler portal.

Les discordances observées dans le tableau 52 peuvent être en partie expliquées par le devis des études avec leurs objectifs respectifs. Par exemple, l'absence de corrélation avec la PVC et la PAP dans l'étude 1 (543) peut être expliquée par l'utilisation de la PVC moyenne notée par le personnel infirmier pendant la journée de l'évaluation échographique, une méthode qui est susceptible d'être très imprécise pour les raisons discutées à la [section 3.2.1](#). De façon similaire, bien que cette corrélation entre la fraction de pulsatilité portal et la PVC dans l'étude 3 n'atteint pas le seuil de significativité statistique ($p=0,06$), on doit noter que la mesure de la PVC était interrompue pour une proportion importante de patients à partir du jour 1 après la chirurgie cardiaque, au moment où le cathéter veineux central est fréquemment retiré lorsque le patient est stable hémodynamiquement. À l'inverse, l'étude 2 (544) comprenant des mesures hémodynamiques précises et représente donc une source d'information plus fiable pour l'exploration de ces associations.

L'étude des anomalies du flot intrarénal veineux a été effectuée dans l'étude 3 (488). Nous avons observé qu'une corrélation était présente entre la fraction de pulsatilité portale et la détection des profils anormaux au niveau du flot veineux intrarénal. De plus, ces anomalies étaient également liées au diamètre de la VCI, au rapport S/D des vitesses dans la veine hépatique ainsi qu'au NT-pro-BNP. Il est intéressant de noter qu'à l'inverse de la pulsatilité du flot portal, les altérations du flot rénal intraveineux n'étaient pas corrélées à la balance liquidienne cumulative. Une hypothèse à évoquer serait que les anomalies du flot veineux intrarénal sont davantage influencées par la dysfonction ventriculaire droite diastolique que par les variations dans l'état volémique global. Cependant, cette théorie ne peut être confirmée par les données disponibles puisque la fonction ventriculaire droite n'a pas été formellement évaluée au moment des évaluations échographiques dans l'étude 3 (488).

Nous rapportons pour la première fois le lien entre le NT-pro-BNP et les signes échographiques étudiés. Bien que ce marqueur biochimique tend à s'élever de façon systématique dans la période postopératoire (403-405), le degré d'augmentation en fonction du temps pourrait s'avérer un reflet des pressions de remplissage ventriculaire.

6.2.2 Les anomalies des flots veineux portal et intrarénal sont associées à l'IRA subséquente dans la période postopératoire

La deuxième hypothèse explorée dans cette thèse est que la présence de pulsatilité du flot portal et la présence d'anomalies du flot intrarénal veineux à l'échographie Doppler pulsé sont associées à l'apparition subséquente d'IRA dans la période postopératoire.

Cette hypothèse a tout d'abord été explorée dans la première étude où nous avons observé que la détection de la pulsatilité portale était indépendamment associée au développement d'IRA selon le critère d'augmentation de la créatinine sérique de KDIGO (OR : 4.88 CI : 1.54 – 15.47 p=0.007). Cependant, la nature de cette étude faisait en sorte qu'une proportion importante de patient a été exclue de cette analyse car l'évaluation avait été effectuée après le diagnostic de l'IRA.

L'étude de cette association ne représentait pas l'objectif principal de la seconde étude présentée (544). Le moment précis de la survenue de l'IRA n'a pas été collecté dans cette étude qui incluait aussi le critère de la diminution de la diurèse de la définition de KDIGO avec ses limites potentielles (voir [section 1.1](#)) dans le contexte de la chirurgie cardiaque. Nous n'avons pas observé d'association entre la présence de pulsatilité portale à la fin de l'opération et la survenue de l'IRA. Cependant, une analyse exploratoire a révélé une association entre la présence de pulsatilité au jour 1 et la survenue d'IRA sévère (OR : 7.75 CI : 2.00;30.02 p=0.003).

Dans la troisième étude (488), l'utilisation d'une analyse de Cox en considérant la présence des signes échographiques étudiés, comme des variables dépendantes du temps et la documentation précise du moment où l'IRA survient durant la période postopératoire, nous a permis de contourner les difficultés analytiques. Nous avons observé que la pulsatilité du flot portal et la présence d'un profil compatible avec une anomalie sévère du flot intrarénal veineux étaient associées indépendamment avec l'IRA durant la période postopératoire définie par le critère de KDIGO de l'augmentation de la créatinine sérique (HR : 2.09 CI : 1.11 – 3.94 p=0.02) et (HR : 2.81 CI : 1.42 – 5.56 p=0.003). De plus, une association entre la pulsatilité du flot portal et la

survenue d'IRA sévère était également présente (HR : 5.12 CI : 1.47 – 17.9 p=0.01) malgré la faible incidence d'IRA sévère dans cette étude, comme présenté précédemment au [tableau 51](#) de la page 248.

6.2.3 L'évaluation échographique des flots portal et intrarénal veineux est utile pour l'évaluation de la congestion

La troisième hypothèse explorée dans cette thèse est que l'intégration de cette évaluation améliore l'évaluation clinique de la congestion par rapport aux mesures routinières utilisées dans la période peropératoire.

L'exploration de cet objectif a été entreprise avec la quatrième étude qui, bien que limitée, offre des éléments de réponse. Au sein de celle-ci, la valeur diagnostique de l'évaluation échographique de la congestion veineuse au moment de l'admission aux soins intensifs après la chirurgie cardiaque a été évaluée grâce aux données recueillies préalablement. Nous avons observé que la présence de plusieurs signes échographiques suggestifs de congestion veineuse sévère présentait une haute spécificité pour le développement de l'IRA se traduisant par un rapport de vraisemblance suggérant une utilité clinique. À l'inverse, la performance des limites de PVC fréquemment utilisées se sont révélées décevantes.

Les observations rapportées ne sont que le premier pas pour déterminer l'utilité clinique de cette nouvelle modalité d'évaluation dans la prise en charge des patients en contexte de chirurgie cardiaque. Cette question va au-delà des travaux présentés dans cette thèse et sera abordée à nouveau à la [section 6.5](#).

6.3 Considérations additionnelles sur les mesures échographiques étudiées

Tel que précédemment discuté à la [section 3.3.4](#), le signal Doppler de la veine porte et des veines intrarénales est susceptible d'être influencé par d'autres facteurs cliniques que ceux considérés comme directement reliés à la congestion. En vue de l'utilisation de ces modalités dans les soins cliniques, il est important de les identifier et de déterminer dans quelles circonstances ceux-ci pourraient biaiser l'interprétation des résultats. Dans les sections suivantes, nous aborderons certains aspects techniques grâce aux données obtenues dans les travaux de cette thèse en combinaison avec des exemples cliniques.

6.3.1 Impact de la pression intrathoracique : les variations respiratoires et la ventilation mécanique

Les variations la pression intrathoracique sont susceptibles d'avoir un impact sur plusieurs aspects du système veineux. Durant la respiration spontanée, l'inspiration provoque une diminution de la pression intra-thoracique et une expansion du lit vasculaire pulmonaire qui entraîne une augmentation du retour veineux. Les vitesses du sang dans les veines périphériques peuvent donc être accélérées durant les phases systoliques et diastolique du retour veineux. À l'inverse, l'expiration s'accompagne généralement d'une diminution du retour veineux vers le cœur ce qui atténuera les vitesses veineuses.

Des variations respiratoires dans le degré de pulsativité portale durant la respiration spontanée ont précédemment été décrites(514) tandis que les variations dans le flot intrarénal veineux ne sont pas rapportés. Des variations respiratoires dans le degré de pulsativité du flot portal ont été occasionnellement observées durant les travaux présentés dans cette thèse tandis que les variations respiratoires dans le flot intrarénal veineux n'ont pas été notés. Il est nécessaire

de noter que les mouvements respiratoires s'accompagnent généralement d'une perte du signal au niveau du Doppler rénal ce qui limite l'étude de l'influence de la respiration. Par soucis pratique, les mesures sont effectués à la fin de l'expiration ou, lorsque la respiration est rapide ou irrégulière, durant une période d'apnée à la fin de l'expiration durant laquelle le patient reçoit la consigne de ne pas effectuer de manoeuvre de Valsalva. Cette méthode permet d'atteindre plusieurs objectifs. Premièrement, elle permet de placer la zone d'échantillonnage à un endroit où le vaisseau interrogé s'immobilisera pendant quelques secondes, permettant d'obtenir un tracé composé d'au moins 2 à 3 cycles cardiaques. Deuxièmement, elle permet de minimiser l'impact des variations respiratoires qui pourraient être affecté par l'intensité des efforts d'inspiration.

La ventilation mécanique à pression positive amène nécessairement un impact au niveau du retour veineux. Premièrement, une augmentation de la pression intra-thoracique s'accompagne d'une augmentation de la PVC ainsi que d'une diminution de la compliance veineuse par transmission directe aux veines centrales (609). Deuxièmement, elle s'accompagne d'une hausse des résistances vasculaires pulmonaires (610). Cette augmentation de la postcharge du ventricule droit pourrait être un facteur menant à une aggravation d'une dysfonction ventriculaire droite préexistante. Dans ce contexte, l'apparition des signes échographiques sont susceptibles d'être le reflet des effets hémodynamiques de l'application d'une pression intrathoracique positive. Ce n'est donc pas nécessairement, à proprement dit, un facteur confondant.

À la lumière de ces considérations, il n'est pas inattendu que l'utilisation de la ventilation mécanique soit un facteur statistiquement associé à la présence d'anomalies échographiques dans l'étude 3. De plus, il est intéressant de constater dans l'étude 2 (544) que la prévalence de pulsatilité du flot portal augmente de 4,3 % lors de la veille de la chirurgie à 15,7 % après l'induction de l'anesthésie générale. Dans ce contexte, l'apparition de pulsatilité du flot portal après l'intubation endotrachéale pourrait potentiellement identifier des patients ayant une susceptibilité accrue à la congestion. Dans l'étude 2, chez les patients chez lesquels la pulsatilité portale est apparue à la suite de l'induction de l'anesthésie, une dysfonction systolique du ventricule droit était plus fréquemment notée à l'échographie transœsophagienne (62,5 % vs

11,1 % $p=0,05$) et les pressions pulmonaires étaient plus élevées (PAP systolique $43,9 \pm 9,7$ vs $33,3 \pm 7,6$ mmHg $p<0,001$).

Malgré ces observations, il est peu probable que l'utilisation de la ventilation à pression positive soit le facteur déterminant expliquant la présence de la pulsatilité portale et des anomalies du flot intrarénal veineux durant la période postopératoire. Dans la troisième étude (488), la prévalence maximale des signes échographiques était documentée au jour 2 après la chirurgie. À ce moment, 98 % des patients avaient déjà été extubés. Nous avons également documenté, grâce à des examens sériés chez certains patients, une légère augmentation de la pulsatilité portale à la suite de l'extubation, comme illustré à la [figure 51](#) de la page 257. Dans certains cas, l'augmentation du retour veineux en réponse à la diminution de la pression intrathoracique pourrait contribuer à aggraver une dysfonction ventriculaire droite (611).

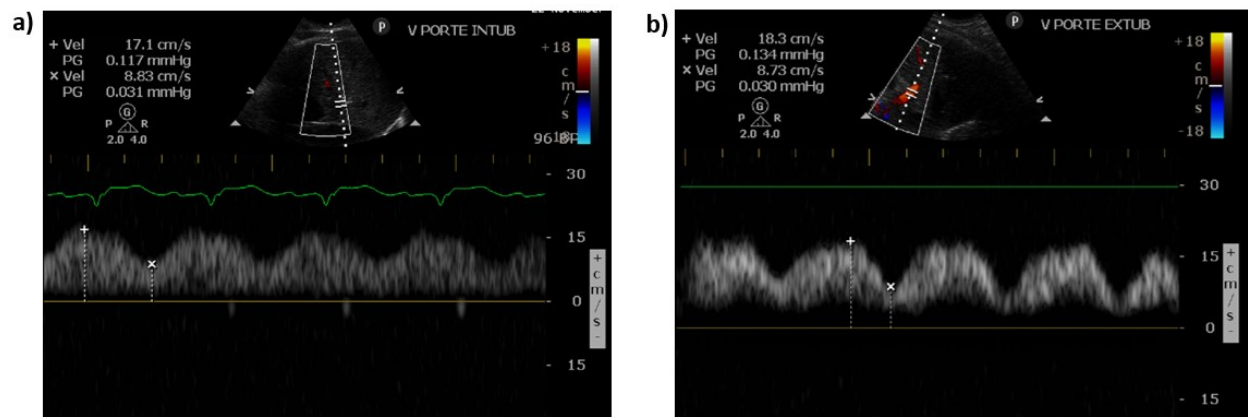


Figure 51. – Évaluation avant et après l’extubation d’un patient

Légende : A) Tracé du Doppler portal 1 heure avant l’extubation, B) Tracé Doppler portal 1 heure après l’extubation.

6.3.2 Impact de la fibrillation auriculaire et de l’entrainement ventriculaire

Le rythme cardiaque influence les variations de pression transmises dans le système veineux. La fibrillation auriculaire aura comme conséquence la disparition de l’onde a du profil de vélocité de la veine hépatique. Les effets sur la vélocité portale n’ont pas été bien documentés dans le passé. Dans la troisième étude (488), nous avons observé que la présence de pulsativité portale était similaire lors des examens effectués en présence de fibrillation auriculaire comparativement à ceux effectués en l’absence de cette arythmie (21 % vs 20 % $p=0,82$). Cependant, en raison du cycle cardiaque irrégulier, le degré de pulsativité peut varier de battement en battement, tel que présenté à la [figure 52](#) de la page 258. Il est donc nécessaire de faire une moyenne de la fraction de pulsativité sur 3 à 5 battements, comme cela est recommandé pour la détermination de l’indice de résistance rénal, par exemple, ou toute mesure échographique cardiaque (612).

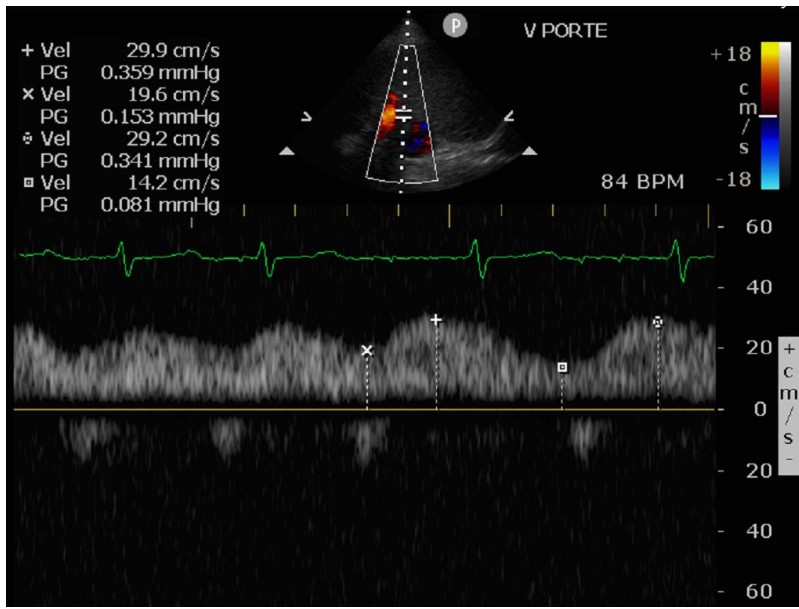


Figure 52. – Tracé Doppler portal chez un patient en fibrillation auriculaire

Il est fréquemment nécessaire d'utiliser un entraînement ventriculaire au cours de la période peropératoire en chirurgie cardiaque. Cela modifie de façon importante le profil de vélocité dans les veines hépatiques en entraînant un profil biphasique avec une phase systolique inversée en raison de la contraction auriculaire rétrograde. Il est démontré que l'entraînement ventriculaire est associé à une augmentation des PVC et une augmentation de la PAP (613) ainsi qu'à une altération de la fonction systolique du ventricule droit pouvant entraîner une baisse du volume d'éjection (614). Ainsi, l'association entre l'entraînement ventriculaire dans la période postopératoire et les anomalies des flots veineux intrarénal et portal pourrait ne pas représenter un facteur confondant. Au contraire, ceci pourrait démontrer l'effet adverse de cette intervention sur le phénomène de congestion veineuse. En support à ce point, dans la troisième étude présentée (488), des profils portal et rénal veineux normal ont été documentés chez plus de la moitié des patients avec entraînement ventriculaire dans la période postopératoire, suggérant que cette intervention à elle seule n'est pas suffisante pour mener à l'apparition des signes échographiques.

6.3.3 Impact de la composition corporelle

Comme discuté dans la [section 3.3.4](#), un flot portal pulsatile est parfois observé chez des individus sains et cette trouvaille semble être plus fréquente chez les personnes jeunes avec un IMC bas (525). Ceci soulève l'inquiétude dans certaines circonstances, car l'observation d'un flot portal pulsatile pourrait être interprétée comme un signe de congestion alors qu'il s'agit d'un profil physiologique.

Néanmoins, grâce aux examens effectués la veille de la chirurgie cardiaque dans l'étude 2 et l'étude 3, nous avons observé qu'un flot portal pulsatile était une trouvaille relativement rare (<5 %) dans la population de chirurgie cardiaque, composée en majorité d'individus de plus de 50 ans avec un IMC intermédiaire à élevé. Les caractéristiques des individus avec un flot portal pulsatile avant la chirurgie cardiaque sont présentées au [tableau 53](#) de la page 260 et démontre que ces patients étaient généralement en attente d'une chirurgie valvulaire à haut risque avec une proportion élevée de limitation fonctionnelle en raison des symptômes en plus d'une prévalence élevée d'insuffisance tricuspидienne. En ce qui a trait à la population étudiée dans ces études, nous pouvons donc en déduire que la pulsatilité portale observée en préopératoire était susceptible de représenter une insuffisance cardiaque sous-jacente plutôt que d'être un signal physiologique tel que décrit précédemment chez des volontaires sains.

Tableau 53. Caractéristiques des patients avec pulsativité du flot portal avant la chirurgie

	Étude 2 : Eljaiek et al. (544)	Étude 3 : Beaubien-Souigny et al. (488)
Nombre de patients avec un flot portal pulsatile	5 (4.3 %)	4 (2.8 %)
Âge (années)	64 (63; 67)	75 (48; 79)
Indice de masse corporelle (kg/m²)	23,6 (19,6; 25,0)	25,5 (22,5; 30,0)
EuroSCORE II (%)	7,5 (2,4; 10,4)	8,0 (2,4; 12,2)
Classe fonctionnelle NYHA 3 et plus	4 (80 %)	2 (50 %)
Insuffisance tricuspideenne modérée à sévère	4 (80 %)	4 (100 %)
Procédure valvulaire planifiée	5 (100 %)	4 (100 %)

Légende : NYHA : New York Heart Association.

6.3.4 Impact du débit cardiaque et de la pression artérielle

Outre l'association avec les paramètres reliés à l'augmentation des pressions veineuses, le flot sanguin portal est nécessairement affecté par la circulation capillaire splanchnique représentant la source du débit sanguin dans la circulation portale. Les variations de vitesses dans la veine porte sont le résultat du gradient de pression entre les sinusoides hépatiques et la pression à la fin des capillaires mésentériques et splanchniques, un concept théorique analogue à la pression de remplissage systémique moyenne que nous nommerons « pression moyenne de remplissage splanchnique » pour les fins de la discussion. Bien que cette dernière soit non pulsatile durant le cycle cardiaque, c'est la différence entre celle-ci et la pression sinusoidale qui, elle, devient pulsatile lorsqu'une diminution de la compliance veineuse est présente, qui détermine le gradient qui génère le flot portal. Conséquemment, cette pression de remplissage splanchnique veineuse générée par les débits artériels mésentérique et splénique influence les

variations relatives du flot portal. Ce modèle est présenté à la [figure 53](#) de la page 261 et pourrait expliquer pourquoi une diminution du débit cardiaque ou de la pression artérielle pourrait s'accompagner d'une augmentation de la fraction de pulsativité portale telle qu'observée dans notre seconde étude ainsi que dans des modèles animaux chez lesquels l'artère mésentérique est clampée (523).

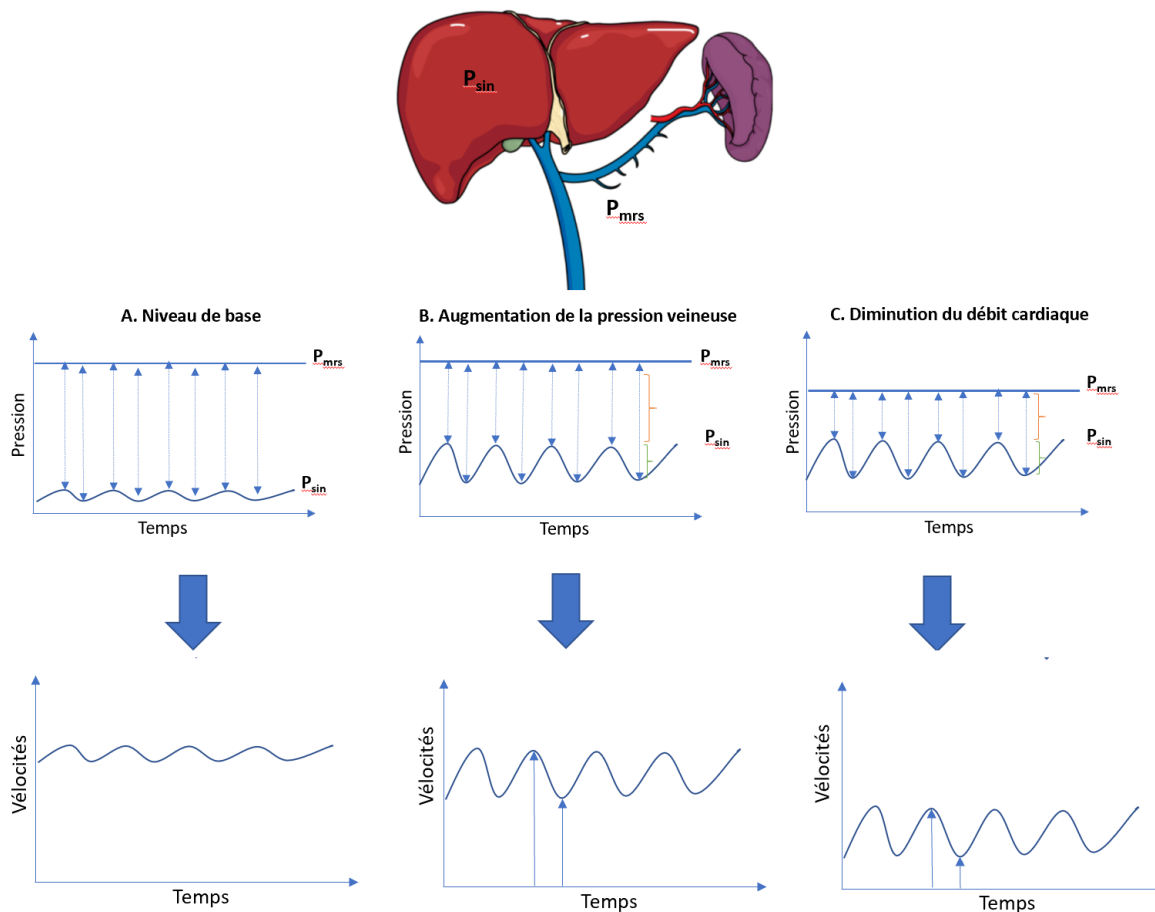


Figure 53. – Modèle pour expliquer l'effet du débit cardiaque sur la pulsativité du flot portal

Légende : Un gradient entre la pression au niveau des sinusoides hépatiques (P_{sin}) et la pression moyenne de remplissage du système veineux splanchnique (P_{mrs}) est nécessaire pour générer un flot portal hépatopète. Les variations de P_{sin} durant le cycle cardiaque sont responsables de la pulsativité du flot portal. Cependant, une diminution de P_{mrs} pourrait augmenter la fraction de pulsativité en diminuant le gradient de pression dans le système porte.

À l’instar des discussions précédentes sur l’effet de la pression intrathoracique et de l’entraînement ventriculaire, ce facteur confondant potentiel pourrait en fait se révéler un élément expliquant pourquoi la fraction de pulsatilité portale semble être particulièrement associée à la dysfonction d’organes en insuffisance cardiaque (522) ainsi qu’aux complications suite à la chirurgie cardiaque. Comme discuté à la [section 2.4](#), une synergie physiopathologique existe vraisemblablement entre le bas débit cardiaque et la congestion veineuse, faisant en sorte qu’un marqueur n’évaluant uniquement que la pression veineuse centrale est susceptible de n’offrir qu’une information partielle sur l’impact hémodynamique. La pulsatilité du flot portal pourrait donc représenter l’impact hémodynamique de la congestion veineuse sur les organes distants. En théorie, les mêmes principes pourraient s’appliquer au profil Doppler intrarénal veineux. Dans la troisième étude présentée dans cette thèse, ces anomalies étaient davantage corrélées à la pression de perfusion diastolique (pression artérielle diastolique – PVC) qu’avec la valeur absolue de la PVC.

6.3.5 Effets d’une obstruction au retour veineux extracardiaque

Il est important de noter qu’en présence d’une obstruction au retour veineux engendrant un frein hémodynamique empêchant la transmission des variations de pression de l’oreillette droite au site examiné, une congestion veineuse pourrait être présente en absence d’une altération du signal Doppler portal ou rénal. Notamment, une compression ou une sténose de la veine cave inférieure pourrait être à l’origine d’une IRA congestive. Cette situation peut cependant parfois s’accompagner d’autres anomalies échographiques suggestives. Par exemple, une sténose survenant entre les veines hépatiques et l’oreillette droite engendre un signal veineux hépatique monophasique et non triphasique, comme présenté précédemment à la [figure 19](#) de la page 102 de la [section 3.3.4](#). L’absence de signal portal peut aussi survenir à la suite d’une élévation des pressions abdominales comme dans un compartiment abdominal (560, 615, 616).

6.3.6 Effets des interventions

Les travaux présentés dans cette thèse n'avaient pas pour objectif de déterminer si des interventions durant la période peropératoire pouvaient être en mesure de normaliser le profil Doppler portal. Cependant, nous avons rapporté certains cas chez lesquels une amélioration des signaux Doppler est observée à la suite d'interventions médicales.

En contexte de dysfonction ventriculaire droite et d'hypertension artérielle pulmonaire, les agents vasodilatateurs intraveineux ou inhalés, tels l'oxyde nitrique, l'époprosténol ou la milrinone, sont utilisés afin d'entraîner une diminution de la postcharge du ventricule (617). À ce jour, les effets de l'administration de vasodilatateurs pulmonaires inhalés ont été rapportés chez 4 patients opérés à l'Institut de cardiologie de Montréal chez lesquels une diminution de la fraction de pulsatilité a été observée peu après le traitement (554, 618). Un exemple est présenté à la [figure 54](#) de la page 263.

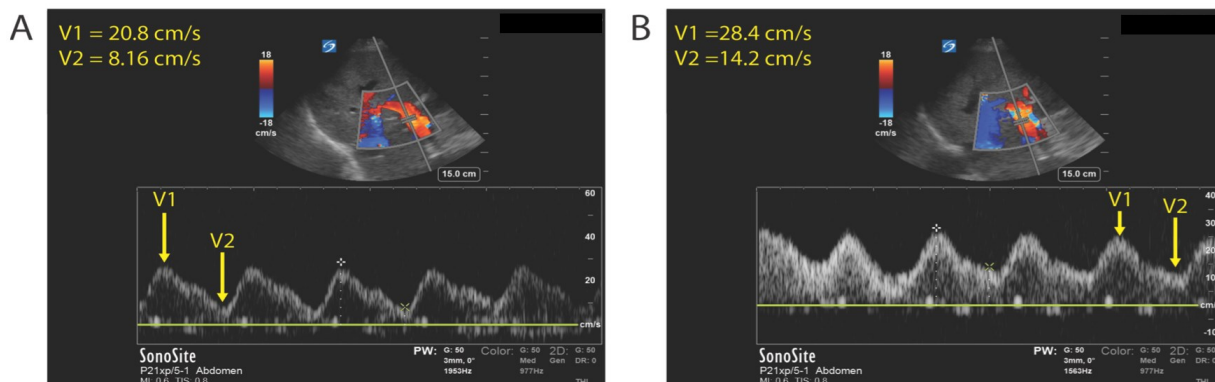


Figure 54. – Effets à court terme de l'administration de vasodilatateur inhalés sur le Doppler portal

Légende : Tracé Doppler pulsé de la veine porte avant (A) et après (B) l'administration d'époprosténol et de milrinone inhalés dans la période postopératoire chez un patient non

intubé. La fraction de pulsativité du flot portal est passée de 72 % à 50 %. V1 : vitesse maximale; V2 : vitesse minimale. Reproduit avec permission de Couture et al. (618).

L'induction d'une balance liquidienne négative pourrait réduire la PVC et la distension veineuse engendrant un retour à une compli-ance veineuse normale et une résolution de la pulsativité du flot portal. Nous avons observé ce phénomène au sein de patients de chirurgie cardiaque chez lesquels une balance liquidienne négative a été induite grâce à des diurétiques ou à la suite du retrait de liquide par ultrafiltration durant la thérapie de remplacement rénal, comme présenté à la [figure 55](#) de la page 264.

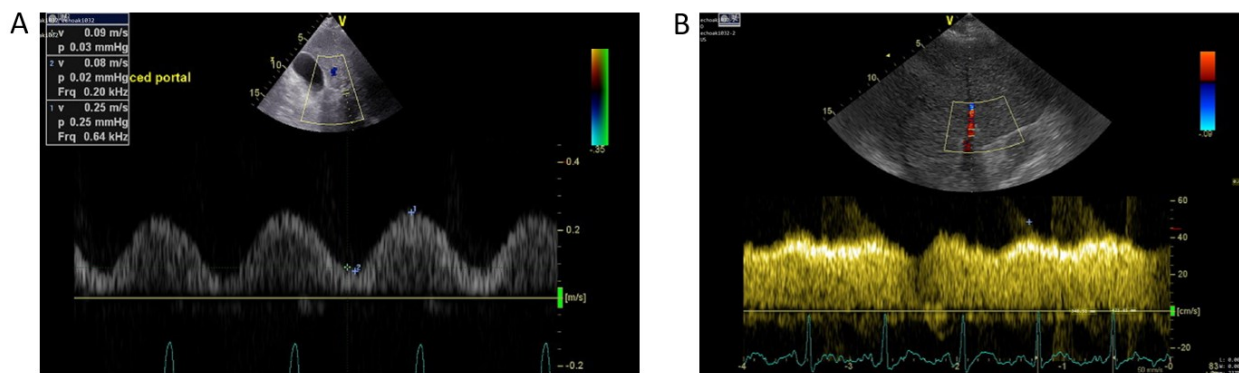


Figure 55. – Effet de l'ultrafiltration sur la pulsativité du flot portal

Légende : Doppler pulsé de la veine porte dans la période postchirurgicale après un remplacement valvulaire aortique ayant développé une vasoplégie importante. A) Profil portal au jour 2 après la chirurgie démontrant une pulsativité du flot portal de 68 %. La balance liquidienne cumulative était de 8 litres à ce moment. B) Profil portal au jour 4 après la chirurgie démontrant une pulsativité négligeable (<10 %) après un retrait de liquide net de 7 litres.

Finalement, outre l'optimisation de la performance cardiaque et le retrait de fluide, la venodilatation pourrait engendrer une amélioration des paramètres Doppler veineux périphériques en augmentant la compli-ance du système veineux. En accord avec cela, nous avons observé une normalisation du flot veineux rénal mesuré par ETO durant une chirurgie cardiaque

à cœur battant à la suite de l'administration de nitroglycérine intraveineuse, comme présenté à la [figure 56](#) de la page 265.

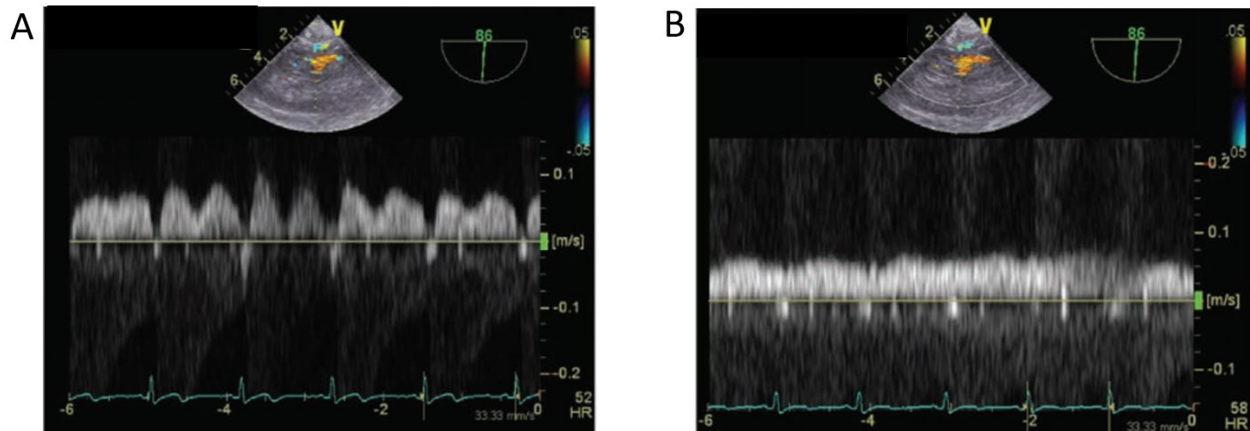


Figure 56. – Effet de l'administration de nitroglycérine intraveineuse sur le Doppler rénal veineux

Légende : Tracé Doppler pulsé rénal veineux obtenu par échographie transœsophagienne durant une chirurgie cardiaque à cœur battant avant (A) et après (B) l'administration d'un bolus de 60 µg de nitroglycérine intraveineuse. Reproduit avec permission de Beaubien-Souigny et al. (495).

6.3.7 Reproductibilité des mesures

La valeur d'une mesure échographique dépend en grande partie du taux de succès à l'obtenir dans un contexte réaliste qui pourrait être compatible avec son éventuelle utilisation dans les soins cliniques. Mis à part le taux de succès pour obtenir la mesure durant l'étude, ceci implique plusieurs autres considérations importantes. Notamment, il est préférable que plusieurs utilisateurs, préférablement avec un degré d'expérience différent, soient disponibles afin de comparer les résultats sur un même échantillon. De plus, dans le cas d'une mesure échographique, cette analyse peut se diviser en deux composantes supplémentaires : l'habileté à

effectuer l'examen et obtenir des résultats reproductibles ainsi que l'habileté à interpréter des images déjà enregistrées.

Dans la seconde étude présentée, des examens Doppler portal par ETT répétés par deux investigateurs d'expérience similaires chez 12 patients ont révélé une différence moyenne acceptable dans la mesure de la fraction de pulsatilité portale (5,6 %) avec une corrélation intraclasse raisonnable (0.824, $p < 0.001$), une trouvaille confirmée subséquemment dans la troisième étude présentée.

En général, nous avons observé que l'examen Doppler du flot portal représentait une technique reproductible et pouvait être effectué par des opérateurs avec une expérience intermédiaire en échographie au chevet. Le taux de succès de cette technique était élevé par ETO et par ETT (>95 %) dans les études incluses dans cette thèse. De plus, cette mesure était effectuée en moins de 5 minutes au chevet du patient. Néanmoins, certaines situations peuvent toutefois nuire à la reproductibilité des mesures. Comme présenté précédemment à la section 6.2.2, la présence d'arythmie, telle la FA, peut parfois résulter en une fraction de pulsatilité portale variable entre les cycles cardiaques, ce qui nécessite de faire une estimation basée sur la moyenne sur quelques cycles. Des variations respiratoires peuvent survenir tel que discuté précédemment à la [section 6.3.1](#). Cependant, une mesure en fin d'expiration permet généralement d'adresser cette difficulté. Finalement, bien que la présence de maladie hépatique préexistante ait été un critère d'exclusion dans les études présentées, la stéatose hépatique est un facteur qui augmente le degré de difficulté de la technique. Dans cette situation, l'infiltration du parenchyme hépatique atténue la transmission sonore de façon à ce que les structures profondes comme la veine porte sont mal visualisées. Bien que cette difficulté ait été rencontrée durant les études présentées, il a généralement été possible d'obtenir un signal Doppler en identifiant la position de la veine porte à l'aide du mode Doppler couleur. Il est aussi possible d'interroger la veine splénique, tributaire directe de la veine porte principale, qui devrait fournir une information complémentaire.

À l'inverse de la veine porte, l'évaluation Doppler du flot veineux intrarénal nécessite un degré d'expertise supplémentaire en raison de la nécessité de sélectionner une zone d'intérêt de

l'ordre du millimètre sur l'image du rein, qui est en mouvement en raison de la respiration. Pour cette raison, le temps nécessaire pour effectuer l'examen est plus important que pour le Doppler du flot portal. Le site de la mesure (les veines interlobaires) est aussi plus difficile à standardiser et l'effet de la sélection des veines segmentaires ou de la veine rénale au niveau du hile sur le profil Doppler n'est pas bien documenté. De plus, en raison des faibles vitesses étudiées durant cet examen, il est parfois difficile de différencier les signaux réels des artefacts dus au mouvement des tissus. Certaines difficultés sont illustrées à la [figure 57](#) de la page 267.

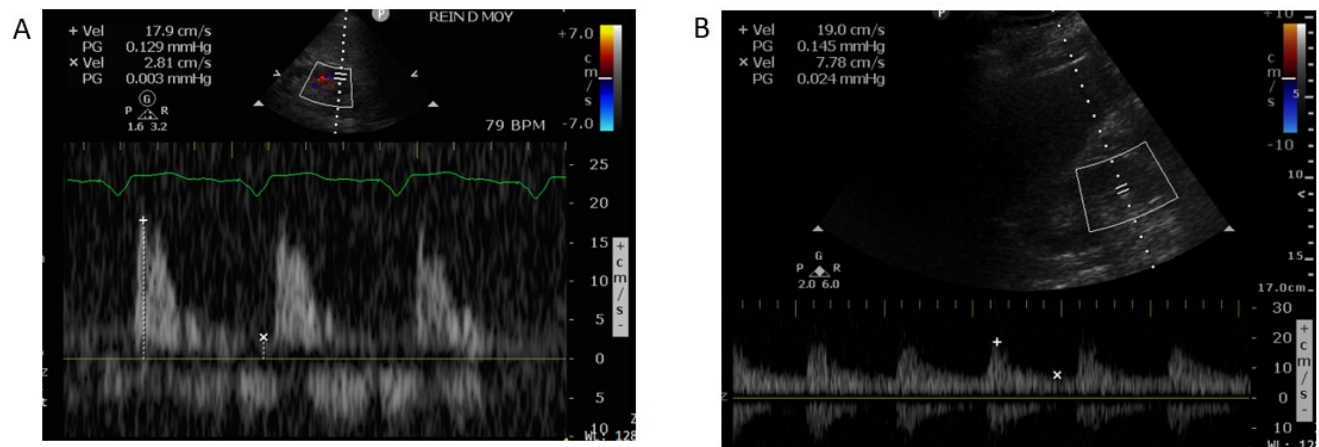


Figure 57. – Difficultés dans l'interprétation des tracés Doppler veineux intrarénaux

Légende : A) Tracé Doppler de qualité insuffisante pour l'interprétation. B) Vitesses négatives créées par le signal d'une artère arquée qui pourraient être par erreur interprétées comme un signal veineux.

Le succès de l'examen s'est révélé de 94,8 % au niveau du rein droit et de 85,4 % au niveau du rein gauche dans la troisième étude présentée dans cette thèse. Cette différence peut être expliquée par la présence d'une meilleure fenêtre acoustique à travers le foie. De plus, l'accord sur l'identification des profils veineux rénaux entre les observateurs varie de 87,1 % à 93,8 % (statistique kappa = 0.738 à 0.868), tel que présenté au tableau 33. Pour une minorité de cas durant l'étude 3, un profil rénal différent était présent entre les deux reins, ou même au sein du même rein, lors de mesures répétées, comme présenté à la [figure 58](#) de la page 268.

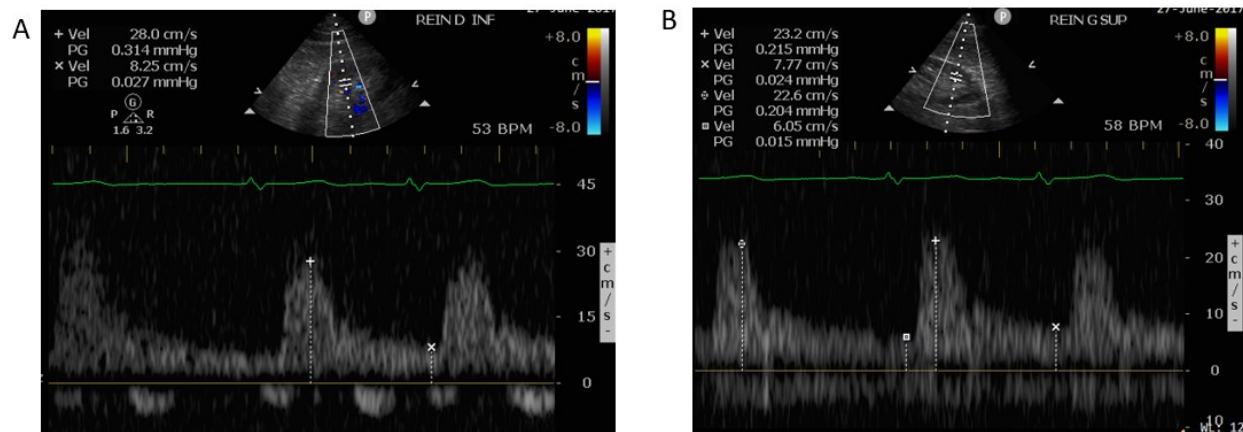


Figure 58. – Discordance dans le profil intrarénal veineux

Légende : Présence d'un profil veineux anormal (grade 2) au niveau du rein D (A) en concomitance avec la présence d'un tracé veineux normal au niveau du rein G (B) durant le même examen à l'admission aux soins intensif après la chirurgie cardiaque.

Ces éléments suggèrent que l'examen Doppler du flot rénal veineux chez les patients de chirurgie cardiaque peut s'avérer une technique opérateur dépendante s'accompagnant de variations significatives auxquelles s'ajoute un degré de subjectivité dans l'interprétation. Considérant ceci, la corrélation observée avec la pulsativité du flot portal, comme présenté à la figure 41C, soulève l'hypothèse que l'examen Doppler du flot portal pourrait s'intégrer plus facilement dans la pratique clinique que l'examen Doppler du flot rénal veineux. Cependant, nous avons observé à l'étude 4 que la spécificité pour la survenue de l'IRA du profil rénal veineux sévère était légèrement supérieure à celle d'une fraction de pulsativité portale de 50 %, et que la combinaison de signaux Doppler sévères (VExUS C grade 3) semblait également supérieure. Il est possible que chez certains patients, des facteurs tels que la présence de stéatose hépatique limitent le développement de pulsativité du flot portal en situation de congestion veineuse alors que le Doppler rénal veineux demeure affecté. Conséquemment, l'ajout du Doppler rénal veineux, bien que difficile techniquement et pouvant s'avérer subjectif, pourrait améliorer

l'évaluation de la congestion veineuse. Cependant, les travaux de cette thèse ne permettent pas de l'affirmer de façon convaincante.

6.4 Limites des travaux présentés

Les travaux présentés dans cette thèse comportent des limitations importantes restreignant l'utilisation clinique des modalités d'échographie Doppler veineuse pour l'évaluation et le traitement de la congestion veineuse dans les soins des patients hospitalisés aux soins intensifs après une chirurgie cardiaque.

Premièrement, comme présenté dans la section précédente, des interrogations persistent toujours quant à la fiabilité des signes présentés dans certains sous-groupes de patients. Tel que présenté dans les sections précédentes, le Doppler portal devrait être interprété avec circonspection chez les patients jeunes et minces ainsi que chez les patients atteints de maladies hépatiques, soit deux facteurs qui pourraient modifier le degré de pulsatilité du flot portal pour un même degré de congestion. Ces groupes étaient sous-représentés dans les études présentées dans cette thèse.

Deuxièmement, il est important de noter que les trouvailles ne s'appliquent que dans le contexte de la chirurgie cardiaque. La présence de pulsatilité du flot portal ou d'anomalies du flot intrarénal veineux et la classification VExUS n'ont pas été étudiées formellement dans un contexte de soins intensifs généraux. Notamment, la présence de dysfonction cardiaque pourrait être un mécanisme davantage prévalent dans cette sous-population de patients aux soins intensifs. De plus, la majorité des patients inclus dans les études présentées dans le cadre de cette thèse n'ont pas développé de complications majeures. Le faible taux de mortalité illustre bien que cette population est très différente d'une population de soins intensifs généraux où la mortalité avoisine 20 % (619). Parmi les examens étudiés, le Doppler rénal pourrait être un examen plus difficile à exécuter chez les patients en choc important, ce qui pourrait potentiellement limiter l'utilisation de cette modalité dans un contexte de soins critiques. La

faisabilité de cette évaluation sera à démontrer dans d'autres centres et avec des opérateurs de différents niveaux d'expérience en échographie.

Troisièmement, un lien de causalité entre la présence des signes échographiques étudiés ne peut être formellement établi à l'heure actuelle. Le [tableau 54](#) de la page 270 présente les différents critères proposés par le Dr Bradford-Hill pour établir une relation causale et une évaluation des informations fournies par les travaux inclus dans cette thèse (620). Comme illustré, les critères de consistance et de spécificité de l'association ainsi que l'absence d'évidences expérimentales et de réversibilité demeurent insuffisamment explorés dans les travaux de cette thèse afin d'établir un lien de causalité. De plus, le critère de consistance nécessitera que des études monocentriques par d'autres groupes de recherche et des projets multicentriques confirment les observations faites à l'Institut de cardiologie de Montréal par notre groupe. Depuis la publication des travaux présentés dans cette thèse, une étude de cohorte de 30 patients, effectuée en Inde, a confirmé l'association entre la pulsatilité du flot portal et la fonction ventriculaire droite, venant appuyer les résultats présentés dans le 2^e article de cette thèse (544, 608). Les étapes futures afin de répondre à ces limites seront abordées à la [section 6.5](#).

Tableau 54. Analyse des critères de causalité

Critères	Évaluation	Commentaires
Force	+	L'observation des signes est fortement associée à l'IRA dans les cohortes 1 et 3, mais pas dans la 2 ^e étude (voir section 6.1.2).
Consistance	-	Les études ont été effectuées en monocentrique dans un environnement spécifique. Cependant, une étude d'un autre groupe a confirmé la présence de pulsatilité portale en chirurgie cardiaque (608).
Spécificité	-	L'absence d'étalon d'or pour le diagnostic d'IRA congestive limite la spécificité entre les facteurs étudiés (signes échographiques de congestion) et le critère d'évaluation principal.
Temporalité	++	L'utilisation de méthodes statistiques appropriées établit la temporalité dans l'étude 3 (488).
Gradient biologique	++	Les données de l'étude 3 (488) sont en faveur d'une association entre la sévérité des anomalies et le risque d'IRA (488).
Plausibilité	++	Les données antérieures en insuffisance cardiaque et de l'association avec les autres marqueurs de congestion fournissent des éléments en faveur d'un lien biologique plausible.
Cohérence	++	La présence des signes échographiques est bien corrélée aux autres marqueurs de congestion veineuse et une cohérence est observée entre les études (voir section 6.1.1).
Évidence expérimentale	-	Aucune étude interventionnelle n'a été menée.
Analogie	+	Les trouvailles sont appuyées par les études menées en insuffisance cardiaque, comme présenté à la section 3.3.4 (377, 496, 497, 522, 531).
Réversibilité	-	Bien que certaines observations aient été effectuées, les études présentées ne démontrent pas que la résolution des signes de congestion est associée à une réduction du risque d'IRA subséquente.

Quatrièmement, il est important de noter que les épisodes d'IRA sévère étaient relativement rares durant les études présentées. Lorsque les complications postchirurgicales sont étudiées, il est généralement préférable d'utiliser des complications susceptibles d'être importantes pour le patient plutôt que des anomalies biochimiques isolées. Comme discuté à la

[section 1.4](#), l'importance clinique de l'IRA de stade 1 est parfois remise en doute. Ce n'est pas clair si une légère augmentation de la créatinine sérique durant la période postopératoire représente une complication importante pour le devenir du patient, bien qu'une association soit généralement démontrée avec la mortalité, les événements cardiovasculaires et l'insuffisance rénale chronique. Bien qu'une association entre la pulsatilité portale et l'IRA sévère ait été présente au sein de la troisième cohorte (488), le nombre d'événement rapportés n'était pas suffisant pour effectuer des ajustements pour les facteurs confondants. Il sera donc nécessaire d'étudier un nombre plus élevé de patients ou d'étudier des patients davantage à risque d'IRA pour démontrer de façon convaincante le lien entre les marqueurs étudiés et le pronostic.

Finalement, jusqu'à présent, la valeur clinique de ces modalités n'a été que partiellement abordée durant la 4^e étude de cette thèse. Dans celle-ci, la valeur diagnostique de la présence des signes échographiques à l'admission aux soins intensifs après la chirurgie cardiaque a été décrite, mais non validée. La valeur diagnostique dans d'autres situations cliniques chez des patients aux soins intensifs n'est décrite que chez un nombre restreint de patients (621). De plus, la valeur ajoutée par rapport au changement dans la conduite clinique en réponse à la détection de ces signes n'a pas été investiguée.

6.5 Impact des travaux

Depuis la publication des travaux présentés dans cette thèse ainsi que chez les insuffisants cardiaques, un intérêt pour l'évaluation échographique de la congestion veineuse a émergé dans la communauté médicale, incluant plusieurs spécialités telles que l'anesthésie, la cardiologie, la médecine de soins intensifs, la médecine d'urgence et la néphrologie. Considérant que la gestion de la balance liquidienne fait partie des décisions plus fréquemment posées quotidiennement par ces professionnels et que ceux-ci réalisent les limites des outils disponibles, l'intérêt est grand pour la découverte de nouvelles modalités. Bien que le développement de ce domaine de compétences demeure dans sa période précoce, l'évaluation des flots portal et intrarénal veineux

par échographie Doppler ainsi que la classification VExUS ont fait l'objet de plusieurs articles sur des sites Internet populaires consultés par les intensivistes, les médecins d'urgence et les autres professionnels. Certains ont même produit des guides (image et vidéo) décrivant comment effectuer les examens d'échographie. Une liste des documents produits est disponible à l'annexe 3. De plus, de nombreux spécialistes en échographie ciblée ont commencé à partager leurs observations sur les médias sociaux, permettant de soulever des questionnements qui pourront être explorés dans des études subséquentes. Bien que la base d'évidence pour l'utilisation de ces modalités demeure mince, cette discussion entraîne l'émergence d'un réseau de professionnels avec de l'expérience pour effectuer ces mesures. Ce phénomène pourrait se traduire par une augmentation de la capacité à effectuer des études de plus grande envergure dans le futur.

Finalement, plusieurs articles de revue narrative ont été publiés dans des journaux revus par les pairs, par notre groupe et par d'autres également. Ces articles amorcent une réflexion sur la place de ces modalités de détection de la congestion veineuse dans la prise en charge du patient aux soins intensifs. Dans un éditorial intitulé *Portal Vein Pulsatility After Cardiac Surgery-Who Cares?* (publié dans le Journal canadien de cardiologie) commentant la sous-étude de la troisième cohorte présentée dans cette thèse qui démontra l'association entre le délirium et la pulsativité du flot portal, les auteurs de la Cleveland Clinic (Ohio) écrivent : « *Denault's group has further clarified our understanding of portal vein pulsatility as a potential surrogate of congestive encephalopathy and a marker of other end-organ dysfunction. (...) Future studies still need to analyze the potential broad-scoping application of portal pulsatility in guiding delirium management in all critically ill patient cohorts. This intriguing work opens the door for additional exploration.* »

6.6 Perspectives futures

Comme discuté dans les sections précédentes, l'utilisation de ces nouvelles modalités pourrait offrir la possibilité de prévenir ou de traiter un certain sous-groupe de patients à risque

d'IRA congestive dans la période peropératoire. Comme présenté à la [figure 59](#) de la page 274, la détection des signes échographiques de congestion veineuse avant la chirurgie ou dans la période précoce pourrait être utilisée afin de mettre en place des mesures pour prévenir l'IRA, alors que la détection de ces signes après l'apparition de l'IRA pourrait potentiellement identifier les patients chez lesquels la fonction rénale pourrait s'améliorer à la suite de certaines interventions ayant comme objectif la décongestion (tel que discuté à la [section 6.3.6](#)).

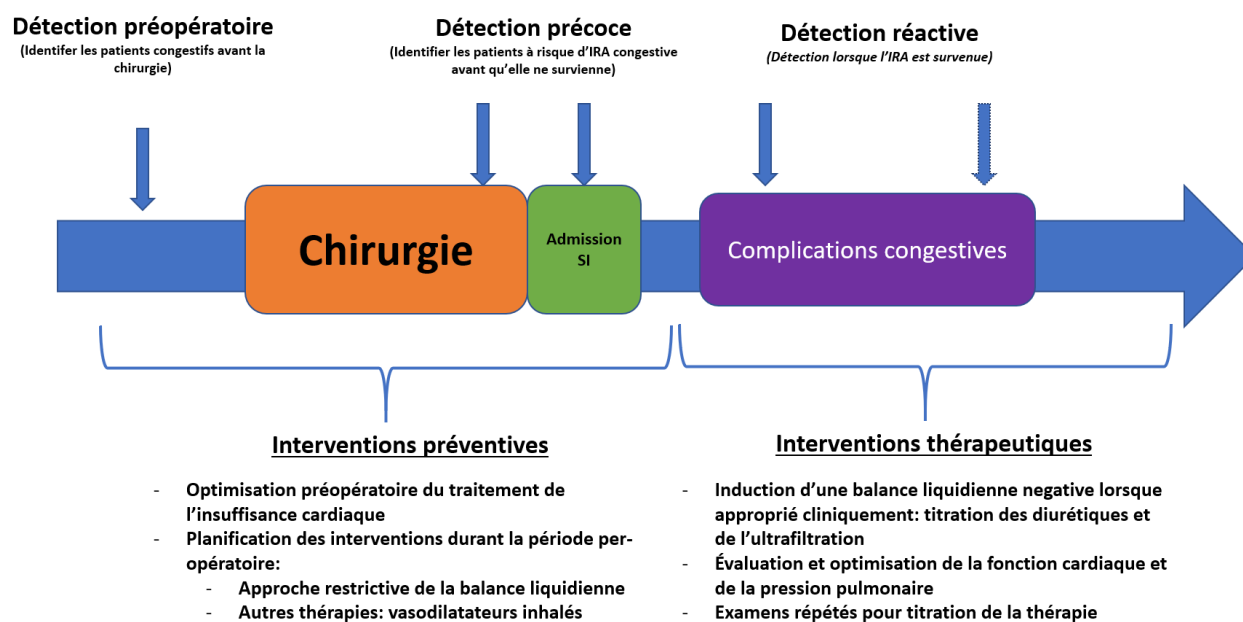


Figure 59. – Utilité potentielle de l'évaluation échographique dans la période périopératoire.

Légende : IRA : insuffisance rénale aiguë; SI : soins intensifs. Figure tirée et traduite avec permission de Beaubien-Souligny et al. (576).

Pour répondre aux limites présentées dans la [section 6.3](#), plusieurs études sont en cours ou en planification au moment de la rédaction de cette thèse :

- L'étude TECHNO-MULTI (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03656263>) est une étude prospective multicentrique supportée par l'Association canadienne des anesthésiologistes visant à déterminer si la détection de la pulsatilité portale par

échographie transœsophagienne en salle d'opération est associée à une durée prolongée de support vital ainsi qu'à des complications majeures après la chirurgie cardiaque. Cette étude internationale en cours recrutera 360 patients à haut risque chirurgical. Elle permettra de confirmer les observations faites à l'Institut de cardiologie de Montréal et de valider que la technique échographique est en mesure d'être introduite dans des centres sans expérience précédente dans ce domaine.

- L'étude ECHO-AKI (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04095143>) est une étude prospective multicentrique visant à déterminer si une association est présente entre les signes échographiques de congestion veineuse et le pronostic des patients aux soins intensifs ayant développé une IRA sévère. Cette étude explore l'évaluation échographique dans un contexte différent. Il sera possible de déterminer si les modalités étudiées s'appliquent à une population plus large de patients hospitalisés aux soins intensifs.
- L'étude PACEPORT (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04092855>) est une étude prospective à l'Institut de cardiologie de Montréal visant à obtenir des tracés et mesures continues de la pression ventriculaire droite en contexte de chirurgie cardiaque, incluant la période postopératoire aux soins intensifs. Ces mesures détaillées seront combinées à des évaluations échographiques de la veine porte et de la veine fémorale qui nous permettront de clarifier davantage les déterminants hémodynamiques des signes échographiques.
- Un essai clinique randomisé pilote est en planification. Celui-ci visera à étudier l'efficacité et la faisabilité de l'utilisation de la milrinone et de l'époprosténol inhalés chez les patients hospitalisés aux soins intensifs après une chirurgie cardiaque et présentant une pulsatilité du flot portal. Cette étude permettra d'évaluer si une étude interventionnelle basée sur ce signe est faisable en chirurgie cardiaque, et si l'intervention étudiée permet de réduire le degré de pulsatilité portale dans ce contexte.

De façon plus large, l'évaluation échographique de la congestion veineuse est une modalité qui vient s'ajouter aux autres possibilités qu'offre l'utilisation de l'échographie au chevet en chirurgie cardiaque, mais aussi dans les soins cliniques en général. Dans ce sens, être formé dans

l'utilisation de cette technologie pourrait fournir au clinicien un arsenal d'outils qui pourraient s'avérer utiles dans sa pratique quotidienne et améliorer les soins offerts aux patients. L'IRA est une complication fréquente à l'hôpital. Plusieurs aspects de sa prise en charge pourraient être complétés par l'échographie au chevet. Nous avons revu ce sujet dans un article de revue en 2019 publié dans le *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* (622). Comme illustré à la [figure 60](#) de la page 277, l'évaluation de la congestion veineuse s'ajoute à plusieurs autres composantes qui pourraient aider le clinicien compétent en échographie au chevet à effectuer une prise en charge optimale de l'IRA. Ce domaine n'est encore qu'à ses premiers balbutiements mais sera appelé à se développer avec la démocratisation de cette technologie à d'autres spécialités, telle la néphrologie.

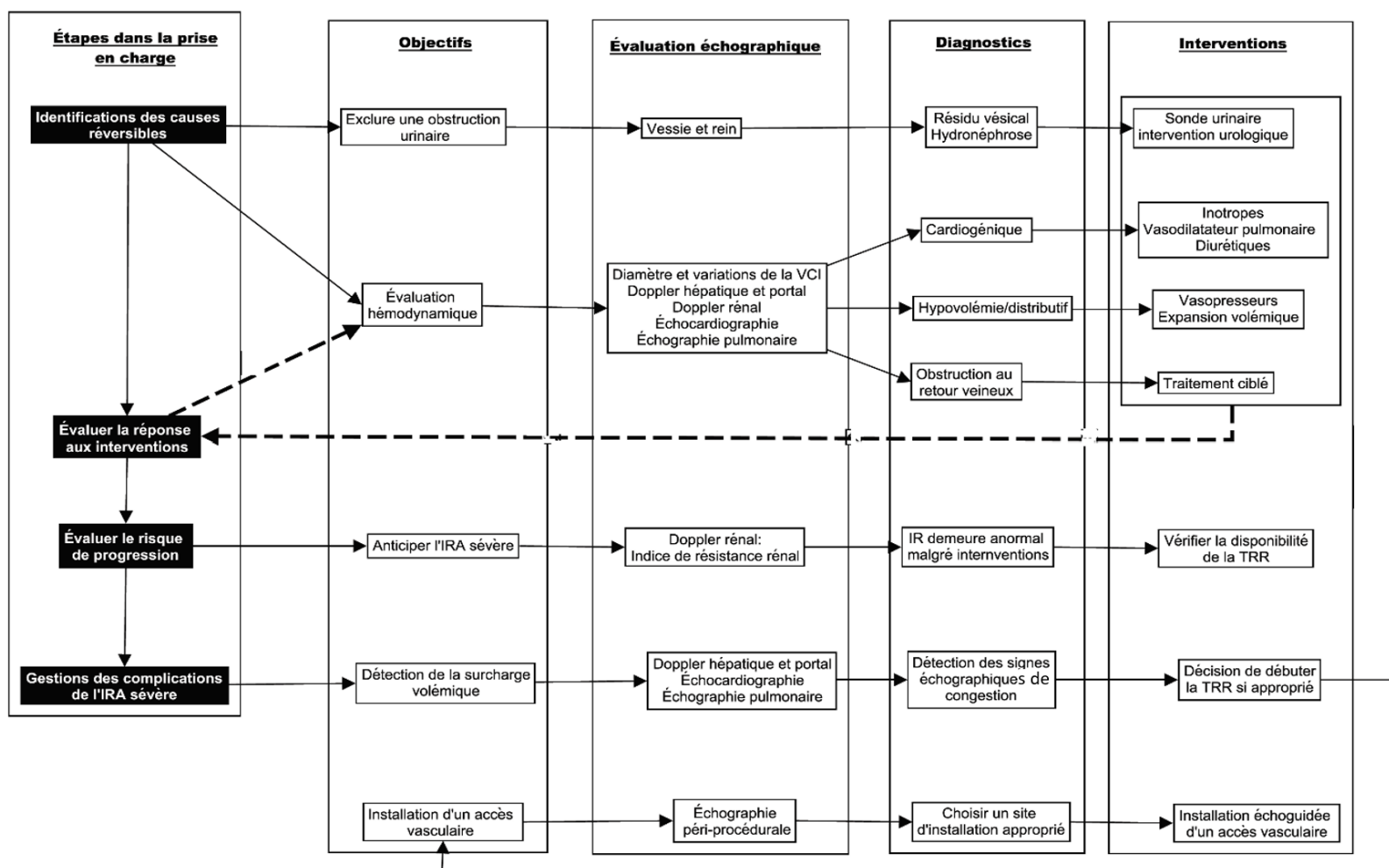


Figure 60. – Utilités potentielles de l'échographie au chevet dans la prise en charge de l'IRA

Légende : IRA : insuffisance rénale aiguë; TRR : thérapie de remplacement rénal; VCI : veine cave inférieure. Figure tirée et traduite avec permission de Beaubien-Souliny et al. (622).

Chapitre 7 – Conclusions

Dans les travaux inclus dans cette thèse, nous avons décrit de façon systématique pour la première fois la pulsatilité du flot portal et les anomalies du flot intrarénal veineux en contexte de chirurgie cardiaque. Nous avons déterminé que ces modalités sont associées à d'autres marqueurs hémodynamiques, échographiques et cliniques de congestion utilisés dans les soins cliniques. Nous avons démontré que la détection de ces anomalies échographiques s'accompagnait d'un risque subséquent d'IRA durant la période postchirurgicale et que leur détection lors de l'arrivée aux soins intensifs, particulièrement en combinaison, était hautement spécifique pour prédire le développement de l'IRA. Des travaux subséquents seront nécessaires afin d'explorer l'utilité de ces modalités pour la prévention et le traitement de l'IRA congestive en chirurgie cardiaque.

Références bibliographiques

1. Canadian Cardiovascular Society (CCS)/Canadian Society of Cardiac Surgeons (CSCS) Cardiac Surgery Quality Working Group. Surgical Outcomes: A synopsis & commentary on the Cardiac Care Quality Indicators data. Canadian Cardiovascular Society; 2019.
2. Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, Thottakkara P, Efron PA, Moore FA, et al. Cost and Mortality Associated With Postoperative Acute Kidney Injury. *Ann Surg*. 2015;261(6):1207-14.
3. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative w. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12.
4. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(6):1597-605.
5. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care (London, England)*. 2007;11(2):R31.
6. Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter, Suppl*. 2012;2:1-138.
7. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X, et al. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Critical care (London, England)*. 2014;18(4):R144.
8. Fujii T, Uchino S, Takinami M, Bellomo R. Validation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes Criteria for AKI and Comparison of Three Criteria in Hospitalized Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014.
9. Lagny MG, Jouret F, Koch JN, Blaffart F, Donneau AF, Albert A, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification. *BMC Nephrol*. 2015;16:76.
10. Zaloga GP, Hughes SS. Oliguria in patients with normal renal function. *Anesthesiology*. 1990;72(4):598-602.
11. Guay J, Lortie L. Activation of the renin-angiotensin system contributes significantly to the pathophysiology of oliguria in patients undergoing posterior spinal fusion. *Eur J Anaesthesiol*. 2004;21(10):812-8.
12. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized endpoint definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(3):253-69.
13. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *European*

journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2012;42(5):S45-60.

14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter, Suppl.* 2012;2:1-138.
15. Park J, Mehrotra R, Rhee CM, Molnar MZ, Lukowsky LR, Patel SS, et al. Serum creatinine level, a surrogate of muscle mass, predicts mortality in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(8):2146-55.
16. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28(5):830-8.
17. 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.
18. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
19. Chen S. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(6):877-88.
20. Chen S. Kinetic Glomerular Filtration Rate in Routine Clinical Practice-Applications and Possibilities. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(1):105-14.
21. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):672-9.
22. Levey AS, Coresh J, Tighiouart H, Greene T, Inker LA. Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(1):51-64.
23. Doi K, Yuen PS, Eisner C, Hu X, Leelahavanichkul A, Schnermann J, et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2009;20(6):1217-21.
24. Schetz M, Gunst J, Van den Berghe G. The impact of using estimated GFR versus creatinine clearance on the evaluation of recovery from acute kidney injury in the ICU. *Intensive care medicine.* 2014;40(11):1709-17.
25. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MA, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney international.* 2015;87(1):62-73.
26. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care.* 2010;14(3):R82.
27. Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M, Steingrub JS, Douglas IS, Matthay MA, et al. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med.* 2011;39(12):2665-71.
28. Siew ED, Ware LB, Ikizler TA. Biological markers of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(5):810-20.
29. Koyner JL, Garg AX, Coca SG, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Patel UD, et al. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(5):905-14.

30. Parikh CR, Mansour SG. Perspective on Clinical Application of Biomarkers in AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(6):1677-85.
31. Lenihan CR, Montez-Rath ME, Mora Mangano CT, Chertow GM, Winkelmayr WC. Trends in acute kidney injury, associated use of dialysis, and mortality after cardiac surgery, 1999 to 2008. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(1):20-8.
32. Hu J, Chen R, Liu S, Yu X, Zou J, Ding X. Global Incidence and Outcomes of Adult Patients With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(1):82-9.
33. Grams ME, Sang Y, Coresh J, Ballew S, Matsushita K, Molnar MZ, et al. Acute Kidney Injury After Major Surgery: A Retrospective Analysis of Veterans Health Administration Data. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(6):872-80.
34. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Improved survival in acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(5):703-11.
35. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation.* 2009;119(18):2444-53.
36. Machado MN, Nakazone MA, Maia LN. Prognostic value of acute kidney injury after cardiac surgery according to kidney disease: improving global outcomes definition and staging (KDIGO) criteria. *PLoS One.* 2014;9(5):e98028.
37. Ryden L, Ahnve S, Bell M, Hammar N, Ivert T, Sartipy U, et al. Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting and long-term risk of myocardial infarction and death. *Int J Cardiol.* 2014;172(1):190-5.
38. Engoren M, Habib RH, Arslanian-Engoren C, Kheterpal S, Schwann TA. The effect of acute kidney injury and discharge creatinine level on mortality following cardiac surgery*. *Crit Care Med.* 2014;42(9):2069-74.
39. Dardashti A, Ederoth P, Algotsson L, Bronden B, Bjursten H. Incidence, dynamics, and prognostic value of acute kidney injury for death after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(2):800-7.
40. Ozrazgat-Baslanti T, Thottakkara P, Huber M, Berg K, Gravenstein N, Tighe P, et al. Acute and Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Mortality After Major Surgery. *Annals of surgery.* 2016;264(6):987-96.
41. Xie X, Wan X, Ji X, Chen X, Liu J, Chen W, et al. Reassessment of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Retrospective Study. *Intern Med.* 2017;56(3):275-82.
42. Bove T, Calabro MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18(4):442-5.
43. Bahar I, Akgul A, Ozatik MA, Vural KM, Demirbag AE, Boran M, et al. Acute renal failure following open heart surgery: risk factors and prognosis. *Perfusion.* 2005;20(6):317-22.
44. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):162-8.
45. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS, Haan CK, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation.* 2006;114(21):2208-16; quiz

46. Landoni G, Bove T, Crivellari M, Poli D, Fochi O, Marchetti C, et al. Acute renal failure after isolated CABG surgery: six years of experience. *Minerva Anesthesiol.* 2007;73(11):559-65.
47. Sirvinskas E, Andrejaitiene J, Raliene L, Nasvytis L, Karbonskiene A, Pilvinis V, et al. Cardiopulmonary bypass management and acute renal failure: risk factors and prognosis. *Perfusion.* 2008;23(6):323-7.
48. Rodrigues AJ, Evora PR, Bassetto S, Alves Junior L, Scorzoni Filho A, Araujo WF, et al. Risk factors for acute renal failure after heart surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(4):441-6.
49. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation.* 2009;119(4):495-502.
50. Candela-Toha A, Elias-Martin E, Abraira V, Tenorio MT, Parise D, de Pablo A, et al. Predicting acute renal failure after cardiac surgery: external validation of two new clinical scores. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1260-5.
51. Birnie K, Verheyden V, Pagano D, Bhabra M, Tilling K, Sterne JA, et al. Predictive models for kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) defined acute kidney injury in UK cardiac surgery. *Critical care (London, England).* 2014;18(6):606.
52. Macedo E, Malhotra R, Claire-Del Granado R, Fedullo P, Mehta RL. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(2):509-15.
53. Arora P, Rajagopalam S, Ranjan R, Kolli H, Singh M, Venuto R, et al. Preoperative use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers is associated with increased risk for acute kidney injury after cardiovascular surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1266-73.
54. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Srivali N, O'Corragain OA, Edmonds PJ, Ungprasert P, et al. Preoperative renin-angiotensin system inhibitors use linked to reduced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(6):978-88.
55. Fischer UM, Weissenberger WK, Warters RD, Geissler HJ, Allen SJ, Mehlhorn U. Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function. *Perfusion.* 2002;17(6):401-6.
56. Kumar AB, Suneja M, Bayman EO, Weide GD, Tarasi M. Association between postoperative acute kidney injury and duration of cardiopulmonary bypass: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(1):64-9.
57. Nigwekar SU, Kandula P, Hix JK, Thakar CV. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized and observational studies. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(3):413-23.
58. Chawla LS, Zhao Y, Lough FC, Schroeder E, Seneff MG, Brennan JM. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting outcomes stratified by preoperative renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(8):1389-97.
59. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1489-97.
60. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2008;358(12):1229-39.

61. Prowle JR, Ostland V, Calzavacca P, Licari E, Ligabo EV, Echeverri JE, et al. Greater increase in urinary hepcidin predicts protection from acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(2):595-602.
62. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Critical care (London, England)*. 2008;12(3):R74.
63. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2009;76(4):422-7.
64. Dass B, Shimada M, Kambhampati G, Ejaz NI, Arif AA, Ejaz AA. Fluid balance as an early indicator of acute kidney injury in CV surgery. *Clin Nephrol*. 2012;77(6):438-44.
65. Kambhampati G, Ross EA, Alsabbagh MM, Asmar A, Pakkivenkata U, Ejaz NI, et al. Perioperative fluid balance and acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(5):730-8.
66. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1901-11.
67. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367(2):124-34.
68. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Annals of surgery*. 2012;256(1):18-24.
69. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012;308(15):1566-72.
70. Kanji HD, Schulze CJ, Hervas-Malo M, Wang P, Ross DB, Zibdawi M, et al. Difference between pre-operative and cardiopulmonary bypass mean arterial pressure is independently associated with early cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Cardiothorac Surg*. 2010;5:71.
71. Aronson S, Dyke CM, Levy JH, Cheung AT, Lumb PD, Avery EG, et al. Does perioperative systolic blood pressure variability predict mortality after cardiac surgery? An exploratory analysis of the ECLIPSE trials. *Anesth Analg*. 2011;113(1):19-30.
72. Haase M, Bellomo R, Story D, Letis A, Klemz K, Matalanis G, et al. Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(1):153-60.
73. Sreeram GM, Grocott HP, White WD, Newman MF, Stafford-Smith M. Transcranial Doppler emboli count predicts rise in creatinine after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18(5):548-51.
74. Vanek T, Snircova J, Spegar J, Straka Z, Horak J, Maly M. Increase in plasma free haemoglobin during cardiopulmonary bypass in heart valve surgery: assessment of renal dysfunction by RIFLE classification. *Perfusion*. 2009;24(3):179-83.
75. Englberger L, Suri RM, Connolly HM, Li Z, Abel MD, Greason KL, et al. Increased risk of acute kidney injury in patients undergoing tricuspid valve surgery. *European journal of*

cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2013;43(5):993-9.

76. Suen WS, Mok CK, Chiu SW, Cheung KL, Lee WT, Cheung D, et al. Risk factors for development of acute renal failure (ARF) requiring dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Angiology*. 1998;49(10):789-800.
77. Iribarne A, Pan S, McCullough JN, Mathew JP, Hung J, Zeng X, et al. Impact of Aortic Atherosclerosis Burden on Outcomes of Surgical Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. 2020;109(2):465-71.
78. 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.
79. Huen SC, Parikh CR. Predicting acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(1):337-47.
80. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation*. 1997;95(4):878-84.
81. Wijeyesundera DN, Karkouti K, Dupuis JY, Rao V, Chan CT, Granton JT, et al. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *JAMA*. 2007;297(16):1801-9.
82. Fortescue EB, Bates DW, Chertow GM. Predicting acute renal failure after coronary bypass surgery: cross-validation of two risk-stratification algorithms. *Kidney Int*. 2000;57(6):2594-602.
83. Eriksen BO, Hoff KR, Solberg S. Prediction of acute renal failure after cardiac surgery: retrospective cross-validation of a clinical algorithm. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(1):77-81.
84. Thakar CV, Liangos O, Yared JP, Nelson DA, Hariachar S, Paganini EP. Predicting acute renal failure after cardiac surgery: validation and re-definition of a risk-stratification algorithm. *Hemodial Int*. 2003;7(2):143-7.
85. Heise D, Sundermann D, Braeuer A, Quintel M. Validation of a clinical score to determine the risk of acute renal failure after cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2010;37(3):710-6.
86. Wong B, St Onge J, Korkola S, Prasad B. Validating a scoring tool to predict acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Can J Kidney Health Dis*. 2015;2:3.
87. Englberger L, Suri RM, Li Z, Dearani JA, Park SJ, Sundt TM, 3rd, et al. Validation of clinical scores predicting severe acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(4):623-31.
88. Knapik P, Rozentryt P, Nadziakiewicz P, Polonski L, Zembala M. Retrospective cross-validation of simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7(6):1101-6.
89. Aronson S, Fontes ML, Miao Y, Mangano DT, Investigators of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research G, Ischemia R, et al. Risk index for perioperative renal dysfunction/failure: critical dependence on pulse pressure hypertension. *Circulation*. 2007;115(6):733-42.

90. Palomba H, de Castro I, Neto AL, Lage S, Yu L. Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score. *Kidney Int.* 2007;72(5):624-31.
91. Brown J, Cochran R, Leavitt B, Dacey L, Ross C, MacKenzie T, et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group: Multivariable prediction of renal insufficiency developing after cardiac surgery. *Circulation.* 2007;116(11 Suppl):1139-43.
92. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *The American journal of medicine.* 1998;104(4):343-8.
93. Ishani A, Nelson D, Clothier B, Schult T, Nugent S, Greer N, et al. The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease, and death. *Arch Intern Med.* 2011;171(3):226-33.
94. Leacche M, Rawn JD, Mihaljevic T, Lin J, Karavas AN, Paul S, et al. Outcomes in patients with normal serum creatinine and with artificial renal support for acute renal failure developing after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2004;93(3):353-6.
95. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(4):1142-8.
96. Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, Rosi P, Calo M, Salandin V, et al. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(6):1489-95.
97. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;79(12):1361-9.
98. Ryden L, Sartipy U, Evans M, Holzmann MJ. Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting and long-term risk of end-stage renal disease. *Circulation.* 2014;130(23):2005-11.
99. Chew ST, Ng RR, Liu W, Chow KY, Ti LK. Acute kidney injury increases the risk of end-stage renal disease after cardiac surgery in an Asian population: a prospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):60.
100. Chawla LS, Amdur RL, Shaw AD, Faselis C, Palant CE, Kimmel PL. Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in United States veterans. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(3):448-56.
101. Coca SG, Zabetian A, Ferket BS, Zhou J, Testani JM, Garg AX, et al. Evaluation of Short-Term Changes in Serum Creatinine Level as a Meaningful End Point in Randomized Clinical Trials. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(8):2529-42.
102. Zager RA, Johnson AC, Lund S, Hanson S. Acute renal failure: determinants and characteristics of the injury-induced hyperinflammatory response. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;291(3):F546-56.
103. Yap SC, Lee HT. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology.* 2012;116(5):1139-48.
104. Shiao CC, Wu PC, Huang TM, Lai TS, Yang WS, Wu CH, et al. Long-term remote organ consequences following acute kidney injury. *Critical care (London, England).* 2015;19(1):438.
105. Lee SA, Cozzi M, Bush EL, Rabb H. Distant Organ Dysfunction in Acute Kidney Injury: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(6):846-56.

106. Siew ED, Parr SK, Abdel-Kader K, Eden SK, Peterson JF, Bansal N, et al. Predictors of Recurrent AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(4):1190-200.
107. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM, et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med*. 2011;37(2):241-8.
108. Bernier-Jean A, Beaubien-Souligny W, Ducruet T, Duca A, Albert M, Lavergne V, et al. Risk of de novo infection following acute kidney injury: A retrospective cohort study. *J Crit Care*. 2018;48:9-14.
109. Zarka F, Tayler-Gomez A, Ducruet T, Duca A, Albert M, Bernier-Jean A, et al. Risk of incident bleeding after acute kidney injury: A retrospective cohort study. *J Crit Care*. 2020;59:23-31.
110. Dubb R, Nydahl P, Hermes C, Schwabbauer N, Toonstra A, Parker AM, et al. Barriers and Strategies for Early Mobilization of Patients in Intensive Care Units. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(5):724-30.
111. Bagshaw SM, Adhikari NKJ, Burns KEA, Friedrich JO, Bouchard J, Lamontagne F, et al. Selection and Receipt of Kidney Replacement in Critically Ill Older Patients with AKI. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2019;14(4):496-505.
112. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489-95.
113. Lysak N, Bihorac A, Hobson C. Mortality and cost of acute and chronic kidney disease after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(1):113-7.
114. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(6):1970-4.
115. Alshaiikh HN, Katz NM, Gani F, Nagarajan N, Canner JK, Kacker S, et al. Financial Impact of Acute Kidney Injury After Cardiac Operations in the United States. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(2):469-75.
116. Carlström M, Wilcox CS, Arendshorst WJ. Renal Autoregulation in Health and Disease. *Physiological Reviews*. 2015;95(2):405-511.
117. Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs*. 1990;39 Suppl 4:10-21; discussion 2-4.
118. Saotome T, Ishikawa K, May CN, Birchall IE, Bellomo R. The impact of experimental hypoperfusion on subsequent kidney function. *Intensive Care Med*. 2010;36(3):533-40.
119. Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(4):189-200.
120. Myers BD, Moran SM. Hemodynamically mediated acute renal failure. *The New England journal of medicine*. 1986;314(2):97-105.
121. Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH. Renal ischemia: a new perspective. *Kidney Int*. 1984;26(4):375-83.
122. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla--its implications for disease. *The New England journal of medicine*. 1995;332(10):647-55.
123. Wu MY, Yiang GT, Liao WT, Tsai AP, Cheng YL, Cheng PW, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46(4):1650-67.
124. Kaushal GP, Basnakian AG, Shah SV. Apoptotic pathways in ischemic acute renal failure. *Kidney Int*. 2004;66(2):500-6.

125. Oliver J, Mac DM, Tracy A. The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury; renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode. *J Clin Invest.* 1951;30(12:1):1307-439.
126. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int.* 2004;66(2):480-5.
127. Kundert F, Platen L, Iwakura T, Zhao Z, Marschner JA, Anders HJ. Immune mechanisms in the different phases of acute tubular necrosis. *Kidney Res Clin Pract.* 2018;37(3):185-96.
128. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(8):1765-76.
129. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4210-21.
130. Polichnowski AJ, Lan R, Geng H, Griffin KA, Venkatachalam MA, Bidani AK. Severe renal mass reduction impairs recovery and promotes fibrosis after AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(7):1496-507.
131. Cerda J, Liu KD, Cruz DN, Jaber BL, Koyner JL, Heung M, et al. Promoting Kidney Function Recovery in Patients with AKI Requiring RRT. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2015;10(10):1859-67.
132. Slater JM, Orszulak TA, Cook DJ. Distribution and hierarchy of regional blood flow during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(2):542-7.
133. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(2):391-400.
134. Lannemyr L, Bragadottir G, Krumbholz V, Redfors B, Sellgren J, Ricksten SE. Effects of Cardiopulmonary Bypass on Renal Perfusion, Filtration, and Oxygenation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2017;126(2):205-13.
135. Evans RG, Lankadeva YR, Cochrane AD, Marino B, Iguchi N, Zhu MZL, et al. Renal haemodynamics and oxygenation during and after cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. *Acta Physiol (Oxf).* 2018;222(3).
136. Nakamura K, Harasaki H, Fukumura F, Fukamachi K, Whalen R. Comparison of pulsatile and non-pulsatile cardiopulmonary bypass on regional renal blood flow in sheep. *Scand Cardiovasc J.* 2004;38(1):59-63.
137. Adademir T, Ak K, Aljodi M, Elci ME, Arsan S, Isbir S. The effects of pulsatile cardiopulmonary bypass on acute kidney injury. *Int J Artif Organs.* 2012;35(7):511-9.
138. Baraki H, Gohrbandt B, Del Bagno B, Haverich A, Boethig D, Kutschka I. Does pulsatile perfusion improve outcome after cardiac surgery? A propensity-matched analysis of 1959 patients. *Perfusion.* 2012;27(3):166-74.
139. Lankadeva YR, Cochrane AD, Marino B, Iguchi N, Hood SG, Bellomo R, et al. Strategies that improve renal medullary oxygenation during experimental cardiopulmonary bypass may mitigate postoperative acute kidney injury. *Kidney Int.* 2019;95(6):1338-46.
140. Mastroberto P, Chello M, Marchese AR. Plasma C3a and C5a concentrations during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(3):781-3.
141. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass

- surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997;96(10):3542-8.
142. Zhang WR, Garg AX, Coca SG, Devereaux PJ, Eikelboom J, Kavsak P, et al. Plasma IL-6 and IL-10 Concentrations Predict AKI and Long-Term Mortality in Adults after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(12):3123-32.
 143. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PL, Jawad N, Vincent C, et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1--mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23(2):223-31.
 144. McCullough JW, Renner B, Thurman JM. The role of the complement system in acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2013;33(6):543-56.
 145. Gao G, Zhang B, Ramesh G, Betterly D, Tadagavadi RK, Wang W, et al. TNF-alpha mediates increased susceptibility to ischemic AKI in diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304(5):F515-21.
 146. Paulus P, Rupprecht K, Baer P, Obermuller N, Penzkofer D, Reissig C, et al. The early activation of toll-like receptor (TLR)-3 initiates kidney injury after ischemia and reperfusion. *PLoS One*. 2014;9(4):e94366.
 147. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int*. 2002;62(5):1539-49.
 148. Prowle JR, Ishikawa K, May CN, Bellomo R. Renal blood flow during acute renal failure in man. *Blood Purif*. 2009;28(3):216-25.
 149. Ranucci M, Ballotta A, Kunkl A, De Benedetti D, Kandil H, Conti D, et al. Influence of the timing of cardiac catheterization and the amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2008;101(8):1112-8.
 150. Vermeulen Windsant IC, de Wit NC, Sertorio JT, van Bijnen AA, Ganushchak YM, Heijmans JH, et al. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage. *Front Physiol*. 2014;5:340.
 151. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(14):1559-67.
 152. Garg AX, Badner N, Bagshaw SM, Cuerden MS, Fergusson DA, Gregory AJ, et al. Safety of a Restrictive versus Liberal Approach to Red Blood Cell Transfusion on the Outcome of AKI in Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(7):1294-304.
 153. Modi KS, Rao VK. Atheroembolic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(8):1781-7.
 154. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med*. 2009;37(6):2079-90.
 155. Nadim MK, Forni LG, Bihorac A, Hobson C, Koyner JL, Shaw A, et al. Cardiac and Vascular Surgery-Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(11).
 156. Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, Morrison CC, Kern JA, Kron IL, et al. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(2):543-51.

157. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *The New England journal of medicine*. 2018;378(9):829-39.
158. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Self WH, Siew ED, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in the Intensive Care Unit. *The SALT Randomized Trial*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(10):1362-72.
159. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2017;43(11):1551-61.
160. Gocze I, Jauch D, Gotz M, Kennedy P, Jung B, Zeman F, et al. Biomarker-guided Intervention to Prevent Acute Kidney Injury After Major Surgery: The Prospective Randomized BigpAK Study. *Ann Surg*. 2018;267(6):1013-20.
161. Kapoor PM, Kakani M, Chowdhury U, Choudhury M, Lakshmy, Kiran U. Early goal-directed therapy in moderate to high-risk cardiac surgery patients. *Ann Card Anaesth*. 2008;11(1):27-34.
162. McKendry M, McGloin H, Saberi D, Caudwell L, Brady AR, Singer M. Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery. *BMJ*. 2004;329(7460):258.
163. Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, Poyhonen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*. 2000;90(5):1052-9.
164. Smetkin AA, Kirov MY, Kuzkov VV, Lenkin AI, Eremeev AV, Slastilin VY, et al. Single transpulmonary thermodilution and continuous monitoring of central venous oxygen saturation during off-pump coronary surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(4):505-14.
165. Osawa EA, Rhodes A, Landoni G, Galas FR, Fukushima JT, Park CH, et al. Effect of Perioperative Goal-Directed Hemodynamic Resuscitation Therapy on Outcomes Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial and Systematic Review. *Crit Care Med*. 2016;44(4):724-33.
166. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2017;126(1):85-93.
167. Lellouche F, Dionne S, Simard S, Bussieres J, Dagenais F. High tidal volumes in mechanically ventilated patients increase organ dysfunction after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2012;116(5):1072-82.
168. Coca SG, Garg AX, Swaminathan M, Garwood S, Hong K, Thiessen-Philbrook H, et al. Preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blocker use and acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(11):2787-99.
169. Barodka V, Silvestry S, Zhao N, Jiao X, Whellan DJ, Diehl J, et al. Preoperative renin-angiotensin system inhibitors protect renal function in aging patients undergoing cardiac surgery. *J Surg Res*. 2011;167(2):e63-9.

170. Yacoub R, Patel N, Lohr JW, Rajagopalan S, Nader N, Arora P. Acute kidney injury and death associated with renin angiotensin system blockade in cardiothoracic surgery: a meta-analysis of observational studies. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(6):1077-86.
171. Whiting P, Morden A, Tomlinson LA, Caskey F, Blakeman T, Tomson C, et al. What are the risks and benefits of temporarily discontinuing medications to prevent acute kidney injury? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(4):e012674.
172. Cho JS, Shim JK, Soh S, Kim MK, Kwak YL. Perioperative dexmedetomidine reduces the incidence and severity of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney Int.* 2016;89(3):693-700.
173. Ji F, Li Z, Young JN, Yeranossian A, Liu H. Post-bypass dexmedetomidine use and postoperative acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *PLoS One.* 2013;8(10):e77446.
174. Hu Y, Li Z, Chen J, Shen C, Song Y, Zhong Q. The effect of the time interval between coronary angiography and on-pump cardiac surgery on risk of postoperative acute kidney injury: a meta-analysis. *Journal of cardiothoracic surgery.* 2013;8:178.
175. Zhang Y, Ye N, Chen YP, Cheng H. Relation between the interval from coronary angiography to selective off-pump coronary artery bypass grafting and postoperative acute kidney injury. *The American journal of cardiology.* 2013;112(10):1571-5.
176. Yoo YC, Shim JK, Song Y, Yang SY, Kwak YL. Anesthetics influence the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney Int.* 2014;86(2):414-22.
177. Julier K, da Silva R, Garcia C, Bestmann L, Frascarolo P, Zollinger A, et al. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology.* 2003;98(6):1315-27.
178. Cai J, Xu R, Yu X, Fang Y, Ding X. Volatile anesthetics in preventing acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(6):3127-36.
179. Wang J, Yu W, Gao M, Gu C, Yu Y. Preoperative Prophylactic Intraaortic Balloon Pump Reduces the Incidence of Postoperative Acute Kidney Injury and Short-Term Death of High-Risk Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis of 17 Studies. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(5):2007-19.
180. Newland RF, Baker RA, Mazzone AL, Quinn SS, Chew DP, Perfusion Downunder C. Rewarming Temperature During Cardiopulmonary Bypass and Acute Kidney Injury: A Multicenter Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(5):1655-62.
181. Lee EH, Kim WJ, Kim JY, Chin JH, Choi DK, Sim JY, et al. Effect of Exogenous Albumin on the Incidence of Postoperative Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Off-pump Coronary Artery Bypass Surgery with a Preoperative Albumin Level of Less Than 4.0 g/dl. *Anesthesiology.* 2016;124(5):1001-11.
182. Abramov D, Tamariz M, Serrick CI, Sharp E, Noel D, Harwood S, et al. The influence of cardiopulmonary bypass flow characteristics on the clinical outcome of 1820 coronary bypass patients. *Can J Cardiol.* 2003;19(3):237-43.
183. Farid S, Povey H, Anderson S, Nashef SA, Abu-Omar Y. The effect of pulsatile cardiopulmonary bypass on the need for haemofiltration in patients with renal dysfunction undergoing cardiac surgery. *Perfusion.* 2016;31(6):477-81.

184. Garg AX, Devereaux PJ, Yusuf S, Cuerden MS, Parikh CR, Coca SG, et al. Kidney function after off-pump or on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;311(21):2191-8.
185. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, et al. Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. *The New England journal of medicine*. 2016;375(24):2359-68.
186. Filardo G, Hamman BL, da Graca B, Sass DM, Machala NJ, Ismail S, et al. Efficacy and effectiveness of on- versus off-pump coronary artery bypass grafting: A meta-analysis of mortality and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(1):172-9 e5.
187. Billings FTt, Hendricks PA, Schildcrout JS, Shi Y, Petracek MR, Byrne JG, et al. High-Dose Perioperative Atorvastatin and Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;315(9):877-88.
188. Park JH, Shim JK, Song JW, Soh S, Kwak YL. Effect of atorvastatin on the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med*. 2016;42(9):1398-407.
189. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *The New England journal of medicine*. 2017;377(22):2133-44.
190. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, et al. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015;372(11):997-1008.
191. Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S, Meza J, Wang A, Jankowich R, et al. Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery. *The New England journal of medicine*. 2017;376(21):2032-42.
192. Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, Lobreglio R, Pisano A, Guarracino F, et al. Levosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery. *The New England journal of medicine*. 2017;376(21):2021-31.
193. Haase M, Haase-Fielitz A, Plass M, Kuppe H, Hetzer R, Hannon C, et al. Prophylactic perioperative sodium bicarbonate to prevent acute kidney injury following open heart surgery: a multicenter double-blinded randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001426.
194. Kim JH, Kim HJ, Kim JY, Ahn H, Ahn IM, Choe WJ, et al. Meta-Analysis of Sodium Bicarbonate Therapy for Prevention of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(5):1248-56.
195. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med*. 2005;142(7):510-24.
196. Kellum JA, J MD. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2001;29(8):1526-31.
197. Mei M, Zhao HW, Pan QG, Pu YM, Tang MZ, Shen BB. Efficacy of N-Acetylcysteine in Preventing Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Meta-Analysis Study. *J Invest Surg*. 2018;31(1):14-23.
198. Burns KE, Chu MW, Novick RJ, Fox SA, Gallo K, Martin CM, et al. Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing cabg surgery: a randomized controlled trial. *Jama*. 2005;294(3):342-50.

199. Song JW, Shim JK, Soh S, Jang J, Kwak YL. Double-blinded, randomized controlled trial of N-acetylcysteine for prevention of acute kidney injury in high risk patients undergoing off-pump coronary artery bypass. *Nephrology (Carlton)*. 2015;20(2):96-102.
200. Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, Reade MC, Morgera S, Seevenayagam S, et al. Phase II, randomized, controlled trial of high-dose N-acetylcysteine in high-risk cardiac surgery patients. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1324-31.
201. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J, et al. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10000):1243-53.
202. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(1):97-104.
203. Mahesh B, Yim B, Robson D, Pillai R, Ratnatunga C, Pigott D. Does furosemide prevent renal dysfunction in high-risk cardiac surgical patients? Results of a double-blinded prospective randomised trial. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2008;33(3):370-6.
204. Bove T, Landoni G, Calabro MG, Aletti G, Marino G, Cerchierini E, et al. Renoprotective action of fenoldopam in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a prospective, double-blind, randomized clinical trial. *Circulation*. 2005;111(24):3230-5.
205. Bove T, Zangrillo A, Guarracino F, Alvaro G, Persi B, Maglioni E, et al. Effect of fenoldopam on use of renal replacement therapy among patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(21):2244-53.
206. Dardashti A, Ederoth P, Algotsson L, Bronden B, Grins E, Larsson M, et al. Erythropoietin and protection of renal function in cardiac surgery (the EPRICS Trial). *Anesthesiology*. 2014;121(3):582-90.
207. Tie HT, Luo MZ, Lin D, Zhang M, Wan JY, Wu QC. Erythropoietin administration for prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2015;48(1):32-9.
208. Mentzer RM, Jr., Oz MC, Sladen RN, Graeve AH, Hebler RF, Jr., Luber JM, Jr., et al. Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: the NAPA Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(6):716-26.
209. Sezai A, Hata M, Niino T, Yoshitake I, Unosawa S, Wakui S, et al. Continuous low-dose infusion of human atrial natriuretic peptide in patients with left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting: the NU-HIT (Nihon University working group study of low-dose Human ANP Infusion Therapy during cardiac surgery) for left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(17):1844-51.
210. Sezai A, Hata M, Niino T, Yoshitake I, Unosawa S, Wakui S, et al. Results of low-dose human atrial natriuretic peptide infusion in nondialysis patients with chronic kidney disease undergoing coronary artery bypass grafting: the NU-HIT (Nihon University working group study of low-dose HANP Infusion Therapy during cardiac surgery) trial for CKD. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(9):897-903.

211. Mitaka C, Ohnuma T, Murayama T, Kunimoto F, Nagashima M, Takei T, et al. Effects of low-dose atrial natriuretic peptide infusion on cardiac surgery-associated acute kidney injury: A multicenter randomized controlled trial. *J Crit Care.* 2017;38:253-8.
212. Zhang Y, Duan Y, Yan J, Wang Q, Li S, Xu H. Impact of Nesiritide Infusion on Early Postoperative Recovery After Total Cavopulmonary Connection Surgery. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(8):1598-603.
213. Sward K, Valsson F, Odencrants P, Samuelsson O, Ricksten SE. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 2004;32(6):1310-5.
214. Mori Y, Kamada T, Ochiai R. Reduction in the incidence of acute kidney injury after aortic arch surgery with low-dose atrial natriuretic peptide: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31(7):381-7.
215. Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J, Gruenewald M, Stoppe C, et al. A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery. *N Engl J Med.* 2015;373(15):1397-407.
216. Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP, Kolvekar S, et al. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2015;373(15):1408-17.
217. Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Martens S, Zahn PK, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(21):2133-41.
218. Yang Y, Lang XB, Zhang P, Lv R, Wang YF, Chen JH. Remote ischemic preconditioning for prevention of acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(4):574-83.
219. Pierce B, Bole I, Patel V, Brown DL. Clinical Outcomes of Remote Ischemic Preconditioning Prior to Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(2).
220. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *Journal of the American College of Cardiology.* 2008;52(19):1527-39.
221. Mullens W, Nijst P. Cardiac Output and Renal Dysfunction: Definitely More Than Impaired Flow. *Journal of the American College of Cardiology.* 2016;67(19):2209-12.
222. 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.
223. 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. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009;53(7):589-96.
224. Hanberg JS, Sury K, Wilson FP, Brisco MA, Ahmad T, Ter Maaten JM, et al. Reduced Cardiac Index Is Not the Dominant Driver of Renal Dysfunction in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2016;67(19):2199-208.
225. 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.

226. Chen KP, Cavender S, Lee J, Feng M, Mark RG, Celi LA, et al. Peripheral Edema, Central Venous Pressure, and Risk of AKI in Critical Illness. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(4):602-8.
227. Abassi Z, Karram T, Ellaham S, Winaver J, Hoffman A. Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacol Ther*. 2004;102(3):223-41.
228. Maganti MD, Rao V, Borger MA, Ivanov J, David TE. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated aortic valve surgery. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I448-52.
229. Sa MP, Nogueira JR, Ferraz PE, Figueiredo OJ, Cavalcante WC, Cavalcante TC, et al. Risk factors for low cardiac output syndrome after coronary artery bypass grafting surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27(2):217-23.
230. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(1):291-308.
231. Ellenberger C, Sologashvili T, Cikirikcioglu M, Verdon G, Diaper J, Cassina T, et al. Risk factors of postcardiotomy ventricular dysfunction in moderate-to-high risk patients undergoing open-heart surgery. *Ann Card Anaesth*. 2017;20(3):287-96.
232. Denault AY, Tardif JC, Mazer CD, Lambert J, Investigators B. Difficult and complex separation from cardiopulmonary bypass in high-risk cardiac surgical patients: a multicenter study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(4):608-16.
233. Bastien O, Vallet B, French Study Group A. French multicentre survey on the use of inotropes after cardiac surgery. *Critical care (London, England)*. 2005;9(3):241-2.
234. Denault AY, Bussieres JS, Arellano R, Finegan B, Gavra P, Haddad F, et al. A multicentre randomized-controlled trial of inhaled milrinone in high-risk cardiac surgical patients. *Can J Anaesth*. 2016;63(10):1140-53.
235. Denault AY, Pearl RG, Michler RE, Rao V, Tsui SS, Seitelberger R, et al. Tezosentan and right ventricular failure in patients with pulmonary hypertension undergoing cardiac surgery: the TACTICS trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(6):1212-7.
236. Beaubien-Souigny W, Brand FZA, Lenoir M, Amsallem M, Haddad F, Denault AY. Assessment of Left Ventricular Diastolic Function by Transesophageal Echocardiography Before Cardiopulmonary Bypass: Clinical Implications of a Restrictive Profile. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(9):2394-401.
237. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314.
238. Rothe CF. Mean circulatory filling pressure: its meaning and measurement. *J Appl Physiol (1985)*. 1993;74(2):499-509.
239. Magder S. Volume and its relationship to cardiac output and venous return. *Critical care (London, England)*. 2016;20(1):271.
240. Greene AS, Shoukas AA. Changes in canine cardiac function and venous return curves by the carotid baroreflex. *Am J Physiol*. 1986;251(2 Pt 2):H288-96.
241. Beard DA, Feigl EO. Understanding Guyton's venous return curves. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(3):H629-33.

242. Reddi BA, Carpenter RH. Venous excess: a new approach to cardiovascular control and its teaching. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(1):356-64.
243. Fudim M, Hernandez AF, Felker GM. Role of Volume Redistribution in the Congestion of Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8):e006817.
244. Gelman S, Mushlin PS. Catecholamine-induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics. *Anesthesiology*. 2004;100(2):434-9.
245. Lammi MR, Aiello B, Burg GT, Rehman T, Douglas IS, Wheeler AP, et al. Response to fluid boluses in the fluid and catheter treatment trial. *Chest*. 2015;148(4):919-26.
246. Hahn RG. Volume kinetics for infusion fluids. *Anesthesiology*. 2010;113(2):470-81.
247. ROWNTREE LG, FITZ R, GERAGHTY JT. THE EFFECTS OF EXPERIMENTAL CHRONIC PASSIVE CONGESTION ON RENAL FUNCTION. *Archives of Internal Medicine*. 1913;XI(2):121-47.
248. Winton FR. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol*. 1931;72(1):49-61.
249. Bradley SE, Bradley GP. The Effect of Increased Intra-Abdominal Pressure on Renal Function in Man. *J Clin Invest*. 1947;26(5):1010-22.
250. Hwang W, Akman LC, Miller AJ, Silber EN, Stamler J, Katz LN. Effects of sustained elevation of renal venous pressure on sodium excretion in unanesthetized dog. *Am J Physiol*. 1950;162(3):649-54.
251. Sato T, Shirataka M, Ikeda N, Vega D, Yamashiro SM, Grodins FS. Hemodynamic parameters of the isolated dog kidney as determined by a frequency response method. *Jpn J Physiol*. 1980;30(3):393-413.
252. Lent V, Kessler M. Cortical oxygen pressure during acute venous kidney obstruction. *Urol Res*. 1982;10(1):7-11.
253. Firth JD, Raine AE, Ledingham JG. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet*. 1988;1(8593):1033-5.
254. Jin J, Yu J, Chang SC, Xu J, Xu S, Jiang W, et al. Postoperative diastolic perfusion pressure is associated with the development of acute kidney injury in patients after cardiac surgery: a retrospective analysis. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):458.
255. Chen X, Wang X, Honore PM, Spapen HD, Liu D. Renal failure in critically ill patients, beware of applying (central venous) pressure on the kidney. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):91.
256. Ergin B, Kapucu A, Demirci-Tansel C, Ince C. The renal microcirculation in sepsis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(2):169-77.
257. Hu R, Kalam Y, Broad J, Ho T, Parker F, Lee M, et al. Decreased mean perfusion pressure as an independent predictor of acute kidney injury after cardiac surgery. *Heart Vessels*. 2020.
258. Chen CY, Zhou Y, Wang P, Qi EY, Gu WJ. Elevated central venous pressure is associated with increased mortality and acute kidney injury in critically ill patients: a meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):80.
259. Wong BT, Chan MJ, Glassford NJ, Martensson J, Bion V, Chai SY, et al. Mean arterial pressure and mean perfusion pressure deficit in septic acute kidney injury. *Journal of critical care*. 2015;30(5):975-81.
260. Saito S, Uchino S, Takinami M, Uezono S, Bellomo R. Postoperative blood pressure deficit and acute kidney injury progression in vasopressor-dependent cardiovascular surgery patients. *Crit Care*. 2016;20(1):74.

261. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 2012;108(3):384-94.
262. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res.* 2010;87(2):198-210.
263. Annecke T, Fischer J, Hartmann H, Tschoep J, Rehm M, Conzen P, et al. Shedding of the coronary endothelial glycocalyx: effects of hypoxia/reoxygenation vs ischaemia/reperfusion. *Br J Anaesth.* 2011;107(5):679-86.
264. Bruegger D, Brettner F, Rossberg I, Nussbaum C, Kowalski C, Januszewska K, et al. Acute degradation of the endothelial glycocalyx in infants undergoing cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(3):926-31.
265. Koning NJ, Vonk AB, Vink H, Boer C. Side-by-Side Alterations in Glycocalyx Thickness and Perfused Microvascular Density During Acute Microcirculatory Alterations in Cardiac Surgery. *Microcirculation.* 2016;23(1):69-74.
266. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio AR, Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care.* 2015;19:26.
267. Jacob M, Saller T, Chappell D, Rehm M, Welsch U, Becker BF. Physiological levels of A-, B- and C-type natriuretic peptide shed the endothelial glycocalyx and enhance vascular permeability. *Basic Res Cardiol.* 2013;108(3):347.
268. Nijst P, Cops J, Martens P, Swennen Q, Dupont M, Tang WHW, et al. Endovascular shedding markers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: Results from a single-center exploratory study. *Microcirculation.* 2018;25(2).
269. Chappell D, Bruegger D, Potzel J, Jacob M, Brettner F, Vogeser M, et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care.* 2014;18(5):538.
270. Bruegger D, Schwartz L, Chappell D, Jacob M, Rehm M, Vogeser M, et al. Release of atrial natriuretic peptide precedes shedding of the endothelial glycocalyx equally in patients undergoing on- and off-pump coronary artery bypass surgery. *Basic Res Cardiol.* 2011;106(6):1111-21.
271. Guyton AC. Interstitial Fluid Pressure. II. Pressure-Volume Curves of Interstitial Space. *Circ Res.* 1965;16(5):452-60.
272. Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev.* 1993;73(1):1-78.
273. 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.
274. Witte MH, Dumont AE, Clauss RH, Rader B, Levine N, Breed ES. Lymph circulation in congestive heart failure: effect of external thoracic duct drainage. *Circulation.* 1969;39(6):723-33.
275. Dumont AE, Clauss RH, Reed GE, Tice DA. Lymph Drainage in Patients with Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine.* 1963;269(18):949-52.
276. Herrler T, Tischer A, Meyer A, Feiler S, Guba M, Nowak S, et al. The intrinsic renal compartment syndrome: new perspectives in kidney transplantation. *Transplantation.* 2010;89(1):40-6.

277. Stone HH, Fulenwider JT. Renal decapsulation in the prevention of post-ischemic oliguria. *Ann Surg.* 1977;186(3):343-55.
278. Kashani KB, Mao SA, Safadi S, Amiot BP, Glorioso JM, Lieske JC, et al. Association between kidney intracapsular pressure and ultrasound elastography. *Critical care (London, England).* 2017;21(1):251.
279. Mohmand H, Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(4):615-21.
280. Dalfino L, Tullo L, Donadio I, Malcangi V, Brienza N. Intra-abdominal hypertension and acute renal failure in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008;34(4):707-13.
281. 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? *Journal of the American College of Cardiology.* 2008;51(3):300-6.
282. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Tang WH. Prompt reduction in intra-abdominal pressure following large-volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2008;14(6):508-14.
283. Nguyen VQ, Gadiraju TV, Patel H, Park M, Le Jemtel TH, Jaiswal A. Intra-abdominal Hypertension: An Important Consideration for Diuretic Resistance in Acute Decompensated Heart Failure. *Clin Cardiol.* 2016;39(1):37-40.
284. Scallan J, Huxley V, Korthuis R. Capillary fluid exchange: Regulation, functions, and pathology: Colloquium lectures on integrated systems physiology-from molecules to function. Morgan & Claypool Publishers. 2010;2:1-94.
285. Estrada VH, Franco DL, Moreno AA, Gambasica JA, Nunez CC. Postoperative Right Ventricular Failure in Cardiac Surgery. *Cardiol Res.* 2016;7(6):185-95.
286. Rezende A, Camara L, Leme A, Ribeiro J, Bispo I, Zeferino S, et al. Positive fluid balance as a risk factor for mortality and acute kidney injury in vasoplegic shock after cardiac surgery. *Critical Care.* 2015;19(Suppl 1):P191.
287. Smith BB, Mauermann WJ, Yalamuri SM, Frank RD, Gurrieri C, Arghami A, et al. Intraoperative Fluid Balance and Perioperative Outcomes After Aortic Valve Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2020.
288. Oh TK, Song IA, Do SH, Jheon S, Lim C. Association of perioperative weight-based fluid balance with 30-day mortality and acute kidney injury among patients in the surgical intensive care unit. *J Anesth.* 2019;33(3):354-63.
289. Pradeep A, Rajagopalam S, Kolli HK, Patel N, Venuto R, Lohr J, et al. High volumes of intravenous fluid during cardiac surgery are associated with increased mortality. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2010;2(4):287-96.
290. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP, Van Wyck D, Bunnapradist S, Horwich TB, et al. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation.* 2009;119(5):671-9.
291. Zoccali C, Moissl U, Chazot C, Mallamaci F, Tripepi G, Arkossy O, et al. Chronic Fluid Overload and Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(8):2491-7.
292. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Critical care medicine.* 2011;39(2):259-65.

293. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Bihari D, Innes R, Ranieri VM, et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Critical care medicine*. 2005;33(2):315-22.
294. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain ML, De Keulenaer B, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med*. 2013;39(7):1190-206.
295. 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.
296. 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.
297. Genth-Zotz S, von Haehling S, Bolger AP, Kalra PR, Wensel R, Coats AJ, et al. Pathophysiologic quantities of endotoxin-induced tumor necrosis factor-alpha release in whole blood from patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2002;90(11):1226-30.
298. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(16):1561-9.
299. 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.
300. 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.
301. Sundaram V, Fang JC. Gastrointestinal and Liver Issues in Heart Failure. *Circulation*. 2016;133(17):1696-703.
302. Lim N, Dubois MJ, De Backer D, Vincent JL. Do all nonsurvivors of cardiogenic shock die with a low cardiac index? *Chest*. 2003;124(5):1885-91.
303. O'Brien C, Beaubien-Souligny W, Amsallem M, Denault A, Haddad F. Cardiogenic Shock: Reflections at the Crossroad Between Perfusion, Tissue Hypoxia, and Mitochondrial Function. *Can J Cardiol*. 2020;36(2):184-96.
304. Kalakeche R, Hato T, Rhodes G, Dunn KW, El-Achkar TM, Plotkin Z, et al. Endotoxin uptake by S1 proximal tubular segment causes oxidative stress in the downstream S2 segment. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(8):1505-16.
305. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology*. 2005;103(1):25-32.
306. Gieling RG, Ruijter JM, Maas AA, Van Den Bergh Weerman MA, Dingemans KP, ten Kate FJ, et al. Hepatic response to right ventricular pressure overload. *Gastroenterology*. 2004;127(4):1210-21.
307. Brater DC, Day B, Burdette A, Anderson S. Bumetanide and furosemide in heart failure. *Kidney Int*. 1984;26(2):183-9.

308. Heung M, Wolfgram DF, Kommareddi M, Hu Y, Song PX, Ojo AO. Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(3):956-61.
309. Woodward CW, Lambert J, Ortiz-Soriano V, Li Y, Ruiz-Conejo M, Bissell BD, et al. Fluid Overload Associates With Major Adverse Kidney Events in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury Requiring Continuous Renal Replacement Therapy. *Critical care medicine*. 2019;47(9):e753-e60.
310. National Heart L, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials N, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564-75.
311. Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest*. 2002;122(6):2080-6.
312. Warrillow SJ, Weinberg L, Parker F, Calzavacca P, Licari E, Aly A, et al. Perioperative fluid prescription, complications and outcomes in major elective open gastrointestinal surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38(2):259-65.
313. 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.
314. Parente D, Luis C, Veiga D, Silva H, Abelha F. Congestive heart failure as a determinant of postoperative delirium. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(9):665-71.
315. Scheuermann K, Thiel C, Thiel K, Klingert W, Hawerkamp E, Scheppach J, et al. Correlation of the intracranial pressure to the central venous pressure in the late phase of acute liver failure in a porcine model. *Acta Neurochir Suppl*. 2012;114:387-91.
316. Kurishima C, Tsuda M, Shiima Y, Kasai M, Abe S, Ohata J, et al. Coupling of central venous pressure and intracranial pressure in a 6-year-old patient with fontan circulation and intracranial hemorrhage. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(5):1611-3.
317. Ameloot K, Genbrugge C, Meex I, Eertmans W, Jans F, De Deyne C, et al. Is venous congestion associated with reduced cerebral oxygenation and worse neurological outcome after cardiac arrest? *Critical care (London, England)*. 2016;20(1):146.
318. Kotlinska-Hasiec E, Czajkowski M, Rzecki Z, Stadnik A, Olszewski K, Rybojad B, et al. Disturbance in venous outflow from the cerebral circulation intensifies the release of blood-brain barrier injury biomarkers in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(2):328-35.
319. Verbrugge FH, Bertrand PB, Willems E, Gielen E, Mullens W, Giri S, et al. Global myocardial oedema in advanced decompensated heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(7):787-94.
320. Madias JE. Apparent amelioration of bundle branch blocks and intraventricular conduction delays mediated by anasarca. *J Electrocardiol*. 2005;38(2):160-5.
321. Davis KL, Mehlihorn U, Laine GA, Allen SJ. Myocardial edema, left ventricular function, and pulmonary hypertension. *J Appl Physiol (1985)*. 1995;78(1):132-7.
322. Pratt JW, Schertel ER, Schaefer SL, Esham KE, McClure DE, Heck CF, et al. Acute transient coronary sinus hypertension impairs left ventricular function and induces myocardial edema. *Am J Physiol*. 1996;271(3 Pt 2):H834-41.

323. Dongaonkar RM, Stewart RH, Quick CM, Uray KL, Cox CS, Jr., Laine GA. Award article: Microcirculatory Society Award for Excellence in Lymphatic Research: time course of myocardial interstitial edema resolution and associated left ventricular dysfunction. *Microcirculation*. 2012;19(8):714-22.
324. Curtis GL, Newman JM, George J, Klika AK, Barsoum WK, Higuera CA. Perioperative Outcomes and Complications in Patients With Heart Failure Following Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018;33(1):36-40.
325. Jonsson K, Jensen JA, Goodson WH, 3rd, Scheuenstuhl H, West J, Hopf HW, et al. Tissue oxygenation, anemia, and perfusion in relation to wound healing in surgical patients. *Annals of surgery*. 1991;214(5):605-13.
326. Kovacevic A, Schmidt KG, Schaper J, Messing-Juenger M, Hoehn T. Severely impaired wound healing in a Fontan patient after neurosurgery: a novel topic in univentricular heart physiology? *Childs Nerv Syst*. 2012;28(10):1815-7.
327. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg*. 2003;238(5):641-8.
328. Bickell WH, Wall MJ, Jr., Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *The New England journal of medicine*. 1994;331(17):1105-9.
329. Umehneku Chikere CM, Wilson K, Graziadio S, Vale L, Allen AJ. Diagnostic test evaluation methodology: A systematic review of methods employed to evaluate diagnostic tests in the absence of gold standard - An update. *PLoS one*. 2019;14(10):e0223832.
330. 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.
331. Schipke JD, Heusch G, Sanii AP, Gams E, Winter J. Static filling pressure in patients during induced ventricular fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(6):H2510-5.
332. Maas JJ, Geerts BF, van den Berg PC, Pinsky MR, Jansen JR. Assessment of venous return curve and mean systemic filling pressure in postoperative cardiac surgery patients. *Crit Care Med*. 2009;37(3):912-8.
333. Veillon C, Patterson KY, Nagey DA, Tehan AM. Measurement of blood volume with an enriched stable isotope of chromium (⁵³Cr) and isotope dilution by combined gas chromatography-mass spectrometry. *Clin Chem*. 1994;40(1):71-3.
334. Yu M, Pei K, Moran S, Edwards KD, Domingo S, Steinemann S, et al. A prospective randomized trial using blood volume analysis in addition to pulmonary artery catheter, compared with pulmonary artery catheter alone, to guide shock resuscitation in critically ill surgical patients. *Shock*. 2011;35(3):220-8.
335. Kaltreider NL, Meneely GR, Allen JR, Bale WF. DETERMINATION OF THE VOLUME OF THE EXTRACELLULAR FLUID OF THE BODY WITH RADIOACTIVE SODIUM. *J Exp Med*. 1941;74(6):569-90.
336. Cruces P, Salas C, Lillo P, Salomon T, Lillo F, Hurtado DE. The renal compartment: a hydraulic view. *Intensive Care Med Exp*. 2014;2(1):26.

337. De Backer D, Vincent JL. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions. *Critical care (London, England)*. 2018;22(1):43.
338. Gorlinger K, Kehren CJ, Peters J. Mini-epidemic of erroneous central venous pressure measurements resulting from the malproduction of a specific part of a pressure transducer system. *Anesthesiology*. 2009;110(6):1417-8; discussion 8-9.
339. Figg KK, Nemergut EC. Error in central venous pressure measurement. *Anesth Analg*. 2009;108(4):1209-11.
340. Magder S, Bafaqeeh F. The clinical role of central venous pressure measurements. *J Intensive Care Med*. 2007;22(1):44-51.
341. Magder S. Central venous pressure: A useful but not so simple measurement. *Crit Care Med*. 2006;34(8):2224-7.
342. Kornbau C, Lee KC, Hughes GD, Firstenberg MS. Central line complications. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2015;5(3):170-8.
343. Kirkpatrick AW, Brenneman FD, McLean RF, Rapanos T, Boulanger BR. Is clinical examination an accurate indicator of raised intra-abdominal pressure in critically injured patients? *Can J Surg*. 2000;43(3):207-11.
344. Sugrue M, Bauman A, Jones F, Bishop G, Flabouris A, Parr M, et al. Clinical examination is an inaccurate predictor of intraabdominal pressure. *World J Surg*. 2002;26(12):1428-31.
345. Malbrain ML, De laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H. Can the abdominal perimeter be used as an accurate estimation of intra-abdominal pressure? *Critical care medicine*. 2009;37(1):316-9.
346. Malbrain MLNG, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Medicine*. 2006;32(11):1722-32.
347. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med*. 2006;32(11):1722-32.
348. Malbrain ML. Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intensive Care Med*. 2004;30(3):357-71.
349. Cheatham ML, De Waele JJ, De Laet I, De Keulenaer B, Widder S, Kirkpatrick AW, et al. The impact of body position on intra-abdominal pressure measurement: a multicenter analysis. *Crit Care Med*. 2009;37(7):2187-90.
350. van Mourik N, Metske HA, Hofstra JJ, Binnekade JM, Geerts BF, Schultz MJ, et al. Cumulative fluid balance predicts mortality and increases time on mechanical ventilation in ARDS patients: An observational cohort study. *PLoS One*. 2019;14(10):e0224563.
351. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Critical care (London, England)*. 2015;19(1):251.
352. Elofson KA, Eiferman DS, Porter K, Murphy CV. Impact of late fluid balance on clinical outcomes in the critically ill surgical and trauma population. *J Crit Care*. 2015;30(6):1338-43.

353. Perren A, Markmann M, Merlani G, Marone C, Merlani P. Fluid balance in critically ill patients. Should we really rely on it? *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(8):802-11.
354. Asfour HI. Fluid balance monitoring accuracy in intensive care units. *IOSR Journal of Nursing and Health Science (IOSR-JNHS).* 2016;5(4):53-62.
355. Diacon A, Bell J. Investigating the recording and accuracy of fluid balance monitoring in critically ill patients. *Southern African Journal of Critical Care (Online).* 2014;30:55-7.
356. Koster M, Dennhardt S, Juttner F, Hopf HB. Cumulative changes in weight but not fluid volume balances reflect fluid accumulation in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2017;61(2):205-15.
357. Schneider AG, Thorpe C, Dellbridge K, Matalanis G, Bellomo R. Electronic bed weighing vs daily fluid balance changes after cardiac surgery. *J Crit Care.* 2013;28(6):1113 e1-5.
358. Schneider AG, Baldwin I, Freitag E, Glassford N, Bellomo R. Estimation of fluid status changes in critically ill patients: fluid balance chart or electronic bed weight? *Journal of critical care.* 2012;27(6):745 e7-12.
359. Lewis T. Remarks on EARLY SIGNS OF CARDIAC FAILURE OF THE CONGESTIVE TYPE. *Br Med J.* 1930;1(3618):849-52.
360. Cook DJ, Simel DL. The Rational Clinical Examination. Does this patient have abnormal central venous pressure? *JAMA.* 1996;275(8):630-4.
361. Simel DL, Rennie D. Abnormal Central Venous Pressure. *The Rational Clinical Examination: Evidence-Based Clinical Diagnosis.* New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016.
362. Davison R, Cannon R. Estimation of central venous pressure by examination of jugular veins. *Am Heart J.* 1974;87(3):279-82.
363. Eisenberg PR, Jaffe AS, Schuster DP. Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients. *Crit Care Med.* 1984;12(7):549-53.
364. Cook DJ. Clinical assessment of central venous pressure in the critically ill. *Am J Med Sci.* 1990;299(3):175-8.
365. Vinayak AG, Levitt J, Gehlbach B, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Usefulness of the external jugular vein examination in detecting abnormal central venous pressure in critically ill patients. *Arch Intern Med.* 2006;166(19):2132-7.
366. Blankfield RP, Finkelhor RS, Alexander JJ, Flocke SA, Maiocco J, Goodwin M, et al. Etiology and diagnosis of bilateral leg edema in primary care. *The American journal of medicine.* 1998;105(3):192-7.
367. Agarwal R, Andersen MJ, Pratt JH. On the importance of pedal edema in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):153-8.
368. Association. TCCotNYH. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed.: Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994.
369. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *Jama.* 2005;294(15):1944-56.
370. West RL, Hernandez AF, O'Connor CM, Starling RC, Califf RM. A review of dyspnea in acute heart failure syndromes. *American heart journal.* 2010;160(2):209-14.
371. Torino C, Gargani L, Sicari R, Letachowicz K, Ekart R, Fliser D, et al. The Agreement between Auscultation and Lung Ultrasound in Hemodialysis Patients: The LUST Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(11):2005-11.

372. Lemson J, van Die LE, Hemelaar AE, van der Hoeven JG. Extravascular lung water index measurement in critically ill children does not correlate with a chest x-ray score of pulmonary edema. *Critical care (London, England)*. 2010;14(3):R105.
373. Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, Abraham WT, Adhere Scientific Advisory Committee I, Study G. Prevalence of negative chest radiography results in the emergency department patient with decompensated heart failure. *Ann Emerg Med*. 2006;47(1):13-8.
374. 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.
375. Konstam MA, Gheorghiade 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.
376. 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.
377. Bouabdallaoui N, Beaubien-Souligny W, Oussaïd E, Henri C, Racine N, Denault AY, et al. Assessing Splanchnic Compartment Using Portal Venous Doppler and Impact of Adding It to the EVEREST Score for Risk Assessment in Heart Failure. *CJC Open*. 2020.
378. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, Fonarow GC, Woo MA, Flavell CM, et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *American heart journal*. 2000;140(6):840-7.
379. Rohde LE, Beck-da-Silva L, Goldraich L, Grazziotin TC, Palombini DV, Polanczyk CA, et al. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with congestive heart failure. *Can J Cardiol*. 2004;20(7):697-702.
380. 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.
381. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(4):742-8.
382. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *The New England journal of medicine*. 2002;347(3):161-7.
383. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2003;107(9):1278-83.
384. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M, Committee ASA, et al. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(19):1943-50.

385. Hartmann F, Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, et al. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation*. 2004;110(13):1780-6.
386. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;318(8):713-20.
387. Carubelli V, Lombardi C, Lazzarini V, Bonadei I, Castrini AI, Gorga E, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided therapy in patients hospitalized for acute heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17(11):828-39.
388. Globits S, Frank H, Pacher B, Huelsmann M, Ogris E, Pacher R. Atrial natriuretic peptide release is more dependent on atrial filling volume than on filling pressure in chronic congestive heart failure. *American heart journal*. 1998;135(4):592-7.
389. Brunner-La Rocca HP, Eurlings L, Richards AM, Januzzi JL, Pfisterer ME, Dahlstrom U, et al. Which heart failure patients profit from natriuretic peptide guided therapy? A meta-analysis from individual patient data of randomized trials. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(12):1252-61.
390. Ibrahim NE, Gaggin HK, Rabideau DJ, Gandhi PU, Mallick A, Januzzi JL, Jr. Worsening Renal Function during Management for Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Results From the Pro-BNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) Study. *Journal of cardiac failure*. 2017;23(2):121-30.
391. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(1):91-7.
392. Richards M, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, et al. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(1):52-60.
393. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(19):2062-76.
394. Holm J, Cederholm I, Alehagen U, Lindahl TL, Szabo Z. Biomarker dynamics in cardiac surgery: a prospective observational study on MR-proADM, MR-proANP, hs-CRP and sP-selectin plasma levels in the perioperative period. *Biomarkers*. 2020;25(3):296-304.
395. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(3):571-9.
396. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Nusbaumer C, Zeller T, Staub D, et al. B-type natriuretic peptide for acute dyspnea in patients with kidney disease: insights from a randomized comparison. *Kidney Int*. 2005;67(1):278-84.

397. Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, Trawinski J, Baumann M, Riegger GA, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function. *Hypertension*. 2002;39(1):99-104.
398. Pfister R, Muller-Ehmsen J, Hagemeister J, Hellmich M, Erdmann E, Schneider CA. NT-pro-BNP predicts worsening renal function in patients with chronic systolic heart failure. *Intern Med J*. 2011;41(6):467-72.
399. Zhou LZ, Yang XB, Guan Y, Xu X, Tan MT, Hou FF, et al. Development and Validation of a Risk Score for Prediction of Acute Kidney Injury in Patients With Acute Decompensated Heart Failure: A Prospective Cohort Study in China. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(11).
400. Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, Stewart KJ, Shapiro EP. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(10):1667-71.
401. Levitt JE, Vinayak AG, Gehlbach BK, Pohlman A, Van Cleve W, Hall JB, et al. Diagnostic utility of B-type natriuretic peptide in critically ill patients with pulmonary edema: a prospective cohort study. *Critical care (London, England)*. 2008;12(1):R3.
402. Puelacher C, Rudez J, Twerenbold R, Moreno Weidmann Z, Osswald S, Eckstein F, et al. B-type natriuretic peptide secretion without change in intra-cardiac pressure. *Clin Biochem*. 2015;48(4-5):318-21.
403. Reyes G, Fores G, Rodriguez-Abella RH, Cuerpo G, Vallejo JL, Romero C, et al. NT-proBNP in cardiac surgery: a new tool for the management of our patients? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2005;4(3):242-7.
404. Cai B, Wang L, Liu J, Shi Y, Guo Y. N-terminal pro-Brain natriuretic peptide as a useful biomarker for monitoring prognosis in patients with cardiac valve replacement. *J Clin Lab Anal*. 2011;25(3):149-55.
405. Hultkvist H, Holm J, Svedjeholm R, Vanky F. Rise and fall of NT-proBNP in aortic valve intervention. *Open Heart*. 2018;5(1):e000739.
406. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
407. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(6):544-58.
408. McQuade CN, Mizus M, Wald JW, Goldberg L, Jessup M, Umscheid CA. Brain-Type Natriuretic Peptide and Amino-Terminal Pro-Brain-Type Natriuretic Peptide Discharge Thresholds for Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2017;166(3):180-90.
409. Shah RV, Truong QA, Gaggin HK, Pfannkuche J, Hartmann O, Januzzi JL, Jr. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *Eur Heart J*. 2012;33(17):2197-205.

410. Ruskoaho H, Lang RE, Toth M, Ganten D, Unger T. Release and regulation of atrial natriuretic peptide (ANP). *Eur Heart J*. 1987;8 Suppl B:99-109.
411. Vesely DL, Douglass MA, Dietz JR, Gower WR, Jr., McCormick MT, Rodriguez-Paz G, et al. Three peptides from the atrial natriuretic factor prohormone amino terminus lower blood pressure and produce diuresis, natriuresis, and/or kaliuresis in humans. *Circulation*. 1994;90(3):1129-40.
412. Daniels LB, Clopton P, Potocki M, Mueller C, McCord J, Richards M, et al. Influence of age, race, sex, and body mass index on interpretation of midregional pro atrial natriuretic peptide for the diagnosis of acute heart failure: results from the BACH multinational study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(1):22-31.
413. Seronde MF, Gayat E, Logeart D, Lassus J, Laribi S, Boukef R, et al. Comparison of the diagnostic and prognostic values of B-type and atrial-type natriuretic peptides in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3404-11.
414. Steiner RW. Interpreting the fractional excretion of sodium. *Am J Med*. 1984;77(4):699-702.
415. Legrand M, Le Cam B, Perbet S, Roger C, Darmon M, Guerci P, et al. Urine sodium concentration to predict fluid responsiveness in oliguric ICU patients: a prospective multicenter observational study. *Critical care (London, England)*. 2016;20(1):165.
416. Beaubien-Souligny W, Pépin MN, Legault L, Cailhier JF, Éthier J, Bouchard L, et al. Acute Kidney Injury Due to Inferior Vena Cava Stenosis After Liver Transplantation: A Case Report About the Importance of Hepatic Vein Doppler Ultrasound and Clinical Assessment. *Can J Kidney Health Dis*. 2018;5:2054358118801012.
417. Fang LS, Sirota RA, Ebert TH, Lichtenstein NS. Low fractional excretion of sodium with contrast media-induced acute renal failure. *Arch Intern Med*. 1980;140(4):531-3.
418. Diamond JR, Yoburn DC. Nonoliguric acute renal failure associated with a low fractional excretion of sodium. *Ann Intern Med*. 1982;96(5):597-600.
419. Palmer BF, Clegg DJ. The Use of Selected Urine Chemistries in the Diagnosis of Kidney Disorders. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;14(2):306-16.
420. Anderson RJ, Gabow PA, Gross PA. Urinary chloride concentration in acute renal failure. *Miner Electrolyte Metab*. 1984;10(2):92-7.
421. Brosius FC, Lau K. Low fractional excretion of sodium in acute renal failure: role of timing of the test and ischemia. *Am J Nephrol*. 1986;6(6):450-7.
422. Zarich S, Fang LS, Diamond JR. Fractional excretion of sodium. Exceptions to its diagnostic value. *Arch Intern Med*. 1985;145(1):108-12.
423. Pepin MN, Bouchard J, Legault L, Ethier J. Diagnostic performance of fractional excretion of urea and fractional excretion of sodium in the evaluations of patients with acute kidney injury with or without diuretic treatment. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(4):566-73.
424. Darmon M, Vincent F, Dellamonica J, Schortgen F, Gonzalez F, Das V, et al. Diagnostic performance of fractional excretion of urea in the evaluation of critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter cohort study. *Critical care (London, England)*. 2011;15(4):R178.
425. Duarte K, Monnez JM, Albuissou E, Pitt B, Zannad F, Rossignol P. Prognostic Value of Estimated Plasma Volume in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2015;3(11):886-93.

426. Narula J, Chandrashekar Y, Braunwald E. Time to Add a Fifth Pillar to Bedside Physical Examination: Inspection, Palpation, Percussion, Auscultation, and Insonation. *JAMA Cardiol.* 2018;3(4):346-50.
427. Beaubien-Souligny W, Bouchard J, Desjardins G, Lamarche Y, Liskowski 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.
428. Deol GR, Collett N, Ashby A, Schmidt GA. Ultrasound accurately reflects the jugular venous examination but underestimates central venous pressure. *Chest.* 2011;139(1):95-100.
429. Siva B, Hunt A, Boudville N. The sensitivity and specificity of ultrasound estimation of central venous pressure using the internal jugular vein. *Journal of critical care.* 2012;27(3):315 e7-11.
430. Donahue SP, Wood JP, Patel BM, Quinn JV. Correlation of sonographic measurements of the internal jugular vein with central venous pressure. *Am J Emerg Med.* 2009;27(7):851-5.
431. Simon MA, Kliner DE, Girod JP, Mognillansky D, Villanueva FS, Pacella JJ. Detection of elevated right atrial pressure using a simple bedside ultrasound measure. *American heart journal.* 2010;159(3):421-7.
432. Prekker ME, Scott NL, Hart D, Sprenkle MD, Leatherman JW. Point-of-care ultrasound to estimate central venous pressure: a comparison of three techniques. *Crit Care Med.* 2013;41(3):833-41.
433. Keller AS, Melamed R, Malinchoc M, John R, Tierney DM, Gajic O. Diagnostic accuracy of a simple ultrasound measurement to estimate central venous pressure in spontaneously breathing, critically ill patients. *J Hosp Med.* 2009;4(6):350-5.
434. Parenti N, Scalese M, Palazzi C, Agrusta F, Cahill J, Agnelli G. Role of Internal Jugular Vein Ultrasound Measurements in the Assessment of Central Venous Pressure in Spontaneously Breathing Patients: A Systematic Review. *Journal of Acute Medicine.* 2019;9(2):39-48.
435. Denault AY, Couture P, Lamarche Y, Tardif JC, Vegas A. Basic transesophageal and critical care ultrasound. press CRC, editor2016.
436. 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.
437. Brennan JM, Blair JE, Goonewardena S, Ronan A, Shah D, Vasaiwala S, et al. Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(7):857-61.
438. Ciozda W, Kedan I, Kehl DW, Zimmer R, Khandwalla R, Kimchi A. The efficacy of sonographic measurement of inferior vena cava diameter as an estimate of central venous pressure. *Cardiovasc Ultrasound.* 2016;14(1):33.
439. Alavi-Moghaddam M, Kabir A, Shojaee M, Manouchehrifar M, Moghimi M. Ultrasonography of inferior vena cava to determine central venous pressure: a meta-analysis and meta-regression. *Acta Radiol.* 2017;58(5):537-41.

440. Via G, Tavazzi G, Price S. Ten situations where inferior vena cava ultrasound may fail to accurately predict fluid responsiveness: a physiologically based point of view. *Intensive Care Med.* 2016;42(7):1164-7.
441. Bauman Z, Coba V, Gassner M, Amponsah D, Gallien J, Blyden D, et al. Inferior vena cava collapsibility loses correlation with internal jugular vein collapsibility during increased thoracic or intra-abdominal pressure. *J Ultrasound.* 2015;18(4):343-8.
442. 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.
443. Zhang Q, Wang X, Su L, Zhang H, Chai W, Chao Y, et al. Relationship between inferior vena cava diameter ratio and central venous pressure. *J Clin Ultrasound.* 2018;46(7):450-4.
444. Huguet R, Fard D, d'Humieres T, Brault-Meslin O, Faivre L, Nahory L, et al. Three-Dimensional Inferior Vena Cava for Assessing Central Venous Pressure in Patients with Cardiogenic Shock. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(9):1034-43.
445. Randazzo MR, Snoey ER, Levitt MA, Binder K. Accuracy of emergency physician assessment of left ventricular ejection fraction and central venous pressure using echocardiography. *Acad Emerg Med.* 2003;10(9):973-7.
446. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1-64.
447. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging.* 2016;17(4):412.
448. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(4):303-71.
449. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(4):372-92.
450. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, Abudiab MM, Schutt RC, Kumar A, et al. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017;69(15):1937-48.
451. Little WC, Oh JK. Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care. *Circulation.* 2009;120(9):802-9.
452. Mercado P, Maizel J, Beyls C, Kontar L, Orde S, Huang S, et al. Reassessment of the Accuracy of Cardiac Doppler Pulmonary Artery Pressure Measurements in Ventilated ICU Patients: A Simultaneous Doppler-Catheterization Study. *Crit Care Med.* 2019;47(1):41-8.
453. Arkles JS, Opatowsky AR, Ojeda J, Rogers F, Liu T, Prassana V, et al. Shape of the right ventricular Doppler envelope predicts hemodynamics and right heart function in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(2):268-76.

454. Heiberg J, El-Ansary D, Royse CF, Royse AG, Alsaddique AA, Canty DJ. Transthoracic and transoesophageal echocardiography: a systematic review of feasibility and impact on diagnosis, management and outcome after cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2016;71(10):1210-21.
455. Greenstein YY, Mayo PH. Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by the Intensivist. *Chest*. 2018;153(3):723-32.
456. O'Leary JM, Assad TR, Xu M, Farber-Eger E, Wells QS, Hemnes AR, et al. Lack of a Tricuspid Regurgitation Doppler Signal and Pulmonary Hypertension by Invasive Measurement. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(13).
457. Adamson SL. Arterial pressure, vascular input impedance, and resistance as determinants of pulsatile blood flow in the umbilical artery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;84(2):119-25.
458. Vlachopoulos C, O'Rourke M, Nichols WW. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles: CRC press; 2011.
459. Bude RO, Rubin JM. Effect of downstream cross-sectional area of an arterial bed on the resistive index and the early systolic acceleration. *Radiology*. 1999;212(3):732-8.
460. Saunders HM, Burns PN, Needleman L, Liu JB, Boston R, Wortman JA, et al. Hemodynamic factors affecting uterine artery Doppler waveform pulsatility in sheep. *J Ultrasound Med*. 1998;17(6):357-68.
461. Bude RO, Rubin JM. Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology*. 1999;211(2):411-7.
462. Wan L, Yang N, Hiew CY, Schelleman A, Johnson L, May C, et al. An assessment of the accuracy of renal blood flow estimation by Doppler ultrasound. *Intensive Care Med*. 2008;34(8):1503-10.
463. Cardim D, Robba C, Bohdanowicz M, Donnelly J, Cabella B, Liu X, et al. Non-invasive Monitoring of Intracranial Pressure Using Transcranial Doppler Ultrasonography: Is It Possible? *Neurocrit Care*. 2016;25(3):473-91.
464. Bellner J, Romner B, Reinstrup P, Kristiansson KA, Ryding E, Brandt L. Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). *Surg Neurol*. 2004;62(1):45-51; discussion
465. Lahiri S, Schlick KH, Padrick MM, Rinsky B, Gonzalez N, Jones H, et al. Cerebral pulsatility index is elevated in patients with elevated right atrial pressure. *Journal of Neuroimaging*. 2018;28(1):95-8.
466. Ohuchi H, Ikado H, Noritake K, Miyazaki A, Yasuda K, Yamada O. Impact of central venous pressure on cardiorenal interactions in adult patients with congenital heart disease after biventricular repair. *Congenit Heart Dis*. 2013;8(2):103-10.
467. Ciccone MM, Iacoviello M, Gesualdo L, Puzzovivo A, Antoncicchi V, Doronzo A, et al. The renal arterial resistance index: a marker of renal function with an independent and incremental role in predicting heart failure progression. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(2):210-6.
468. Guinot PG, Bernard E, Abou Arab O, Badoux L, Diouf M, Zogheib E, et al. Doppler-based renal resistive index can assess progression of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(5):890-6.

469. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology*. 1991;179(2):419-23.
470. Darmon M, Schortgen F, Vargas F, Liazydi A, Schlemmer B, Brun-Buisson C, et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2011;37(1):68-76.
471. Ninet S, Schnell D, Dewitte A, Zeni F, Meziani F, Darmon M. Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: A systematic review and meta-analysis. *Journal of critical care*. 2015;30(3):629-35.
472. Cavalcante Araujo N. Does the measurement of the difference of resistive indexes in spleen and kidney might be used for characterization of intrarenal tardus parvus phenomenon in chronic kidney disease? *Med Hypotheses*. 2019;124:1-6.
473. Grun OS, Herath E, Weihrauch A, Flugge F, Rogacev KS, Fliser D, et al. Does the measurement of the difference of resistive indexes in spleen and kidney allow a selective assessment of chronic kidney injury? *Radiology*. 2012;264(3):894-902.
474. Amsallem M, Kuznetsova T, Hanneman K, Denault A, Haddad F. Right heart imaging in patients with heart failure: a tale of two ventricles. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(5):469-82.
475. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Relation of mean right atrial pressure to echocardiographic and Doppler parameters of right atrial and right ventricular function. *Circulation*. 1996;93(6):1160-9.
476. Mattioli AV, Castelli A, Mattioli G. Relationship between mean right atrial pressure and Doppler parameters in patients with right ventricular infarction. *Clinical cardiology*. 2000;23(10):771-5.
477. Ommen SR, Nishimura RA, Hurrell DG, Klarich KW. Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(1):24-9.
478. Ghio S, Recusani F, Sebastiani R, Klersy C, Raineri C, Campana C, et al. Doppler velocimetry in superior vena cava provides useful information on the right circulatory function in patients with congestive heart failure. *Echocardiography*. 2001;18(6):469-77.
479. Patel SG, Woolman P, Li L, Craft M, Danford DA, Kutty S. Relation of Right Atrial Volume, Systemic Venous Dimensions, and Flow Patterns to Right Atrial Pressure in Infants and Children. *The American journal of cardiology*. 2017;119(9):1473-8.
480. Tsutsui RS, Borowski A, Tang WH, Thomas JD, Popovic ZB. Precision of echocardiographic estimates of right atrial pressure in patients with acute decompensated heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(10):1072-8 e2.
481. 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.
482. Sakai K, Nakamura K, Satomi G, Kondo M, Hirose K. Evaluation of tricuspid regurgitation by blood flow pattern in the hepatic vein using pulsed Doppler technique. *American heart journal*. 1984;108(3 Pt 1):516-23.
483. Pennestri F, Loperfido F, Salvatori MP, Mongiardo R, Ferrazza A, Guccione P, et al. Assessment of tricuspid regurgitation by pulsed Doppler ultrasonography of the hepatic veins. *The American journal of cardiology*. 1984;54(3):363-8.

484. Prihadi EA, Delgado V, Leon MB, Enriquez-Sarano M, Topilsky Y, Bax JJ. Morphologic Types of Tricuspid Regurgitation: Characteristics and Prognostic Implications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(3):491-9.
485. Maeder MT, Holst DP, Kaye DM. Tricuspid regurgitation contributes to renal dysfunction in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2008;14(10):824-30.
486. Agricola E, Marini C, Stella S, Monello A, Fiscaro A, Tufaro V, et al. Effects of functional tricuspid regurgitation on renal function and long-term prognosis in patients with heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18(2):60-8.
487. Ko EY, Kim TK, Kim PN, Kim AY, Ha HK, Lee MG. Hepatic vein stenosis after living donor liver transplantation: evaluation with Doppler US. *Radiology*. 2003;229(3):806-10.
488. 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.
489. Sancetta SM. Clinical detection of pulsating liver. *J Am Med Assoc*. 1955;158(11):922-3.
490. Brickner PW, Scudder WT, Weinrib M. Pulsating varicose veins in functional tricuspid insufficiency. Case report and venous pressure tracing. *Circulation*. 1962;25:126-9.
491. Chow WH, Cheung KL. Pulsatile varicose veins--a sign of tricuspid regurgitation. *Br J Clin Pract*. 1990;44(12):669.
492. Wardhan R, Shelley K. Peripheral venous pressure waveform. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(6):814-21.
493. Sperry BW, Campbell J, Yanavitski M, Kapadia S, Tang WHW, Hanna M. Peripheral Venous Pressure Measurements in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (PVP-HF). *Circ Heart Fail*. 2017;10(7).
494. 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.
495. Beaubien-Souligny W, Denault AY. Real-Time Assessment of Renal Venous Flow by Transesophageal Echography During Cardiac Surgery. *A A Pract*. 2019;12(1):30-2.
496. 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.
497. 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.
498. Bateman GA, Cuganesan R. Renal vein Doppler sonography of obstructive uropathy. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(4):921-5.
499. 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.
500. Oktar SO, Yucel C, Ozdemir H, Karaosmanoglu D. Doppler sonography of renal obstruction: value of venous impedance index measurements. *J Ultrasound Med*. 2004;23(7):929-36.
501. 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.

502. 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.
503. Krahenbuhl B, Restellini A, Frangos A. Peripheral venous pulsatility detected by Doppler method for diagnosis of right heart failure. *Cardiology*. 1984;71(4):173-6.
504. Abu-Yousef MM, Kakish ME, Mufid M. Pulsatile venous Doppler flow in lower limbs: highly indicative of elevated right atrium pressure. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;167(4):977-80.
505. Cozcolluela MR, Sarria L, Sanz L, Martinez-Berganza MT, de Vera JM, Bernal A, et al. Correlation of central venous pressure with Doppler waveform of the common femoral veins. *J Ultrasound Med*. 2000;19(8):587-92.
506. Alimoglu E, Erden A, Gursel K, Olcer T. Correlation of right atrial pressure and blood flow velocities in the common femoral vein obtained by duplex Doppler sonography. *J Clin Ultrasound*. 2001;29(2):87-91.
507. Kakish ME, Abu-Yousef MM, Brown PB, Warnock NG, Barloon TJ, Pelsang RE. Pulsatile lower limb venous Doppler flow: prevalence and value in cardiac disease diagnosis. *J Ultrasound Med*. 1996;15(11):747-53.
508. McClure MJ, Kelly BE, Campbell NS, Blair PH. Duplex Doppler ultrasonography of lower limb veins: detection of cardiac abnormalities. *Clin Radiol*. 2000;55(7):533-6.
509. Abu-Yousef MM, Mufid M, Woods KT, Brown BP, Barloon TJ. Normal lower limb venous Doppler flow phasicity: is it cardiac or respiratory? *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169(6):1721-5.
510. Andreas Gunter HS. Spectral Doppler Waveform Analysis of Common Femoral Veins for the Detection of Right Ventricular Dysfunction in Acute Pulmonary Embolism. *Journal of Cardiovascular Diseases & Diagnosis*. 2015;03(01).
511. Denault AY, Aldred MP, Hammoud A, Zeng YH, Calderone A, Olivier L, et al. Doppler Interrogation of the Femoral Vein in the Critically Ill Patient: the Fastest Potential Acoustic Window to Diagnose Right Ventricular Dysfunction? *Critical Care Explorations*. 2020;(In Press).
512. 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.
513. McNaughton DA, Abu-Yousef MM. Doppler US of the liver made simple. *Radiographics*. 2011;31(1):161-88.
514. Abu-Yousef MM. Normal and respiratory variations of the hepatic and portal venous duplex Doppler waveforms with simultaneous electrocardiographic correlation. *J Ultrasound Med*. 1992;11(6):263-8.
515. 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.
516. 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.

517. 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.
518. 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.
519. 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.
520. 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.
521. Loperfido F, Lombardo A, Amico CM, Vigna C, Testa M, Rossi E, et al. Doppler analysis of portal vein flow in tricuspid regurgitation. *J Heart Valve Dis.* 1993;2(2):174-82.
522. 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.
523. Nihei Y, Sasanuma H, Yasuda Y. Experimental evaluation of portal venous pulsatile flow synchronized with heartbeat intervals: effects of vascular clamping on portal hemodynamics. *J Med Ultrason (2001).* 2013;40(1):9-18.
524. Sugimoto H, Fjsum TK, Hatsuno T, Takeda S, Inoue S, Nakao A. Qualitative and quantitative analysis of portal Doppler waveform and a novel factor of portal pulsatility: Systolic spike wave. *J Med Ultrason (2001).* 2002;29(3):91-7.
525. 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.
526. 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.
527. Balci A, Karazincir S, Sumbas H, Oter Y, Egilmez E, Inandi T. Effects of diffuse fatty infiltration of the liver on portal vein flow hemodynamics. *J Clin Ultrasound.* 2008;36(3):134-40.
528. Kim JJ, Cho KI, Kang JH, Goo JJ, Kim KN, Lee JY, et al. Isolated dilatation of the inferior vena cava. *Korean J Intern Med.* 2014;29(2):241-5.
529. Mordi I, Manian U, Bagur R, Tzemos N. Diagnosis and follow-up of idiopathic dilatation of inferior vena cava. *Echocardiography.* 2019;36(5):831-6.
530. Schneider AR, Teuber G, Kriener S, Caspary WF. Noninvasive assessment of liver steatosis, fibrosis and inflammation in chronic hepatitis C virus infection. *Liver Int.* 2005;25(6):1150-5.
531. Bouabdallaoui N, Sirois MG, Beaubien-Souligny W, Denault AY, Rouleau JL. Lymphocytopenia During Hospitalization for Acute Heart Failure and Its Relationship With Portal Congestion and Right Ventricular Function. *Journal of cardiac failure.* 2020.
532. Faubel S, Patel NU, Lockhart ME, Cadnapaphornchai MA. Renal relevant radiology: use of ultrasonography in patients with AKI. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2014;9(2):382-94.
533. Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2097-104.

534. Wooten WM, Shaffer LET, Hamilton LA. Bedside Ultrasound Versus Chest Radiography for Detection of Pulmonary Edema: A Prospective Cohort Study. *J Ultrasound Med.* 2019;38(4):967-73.
535. Alvarez-Sala R, Caballero P, Garcia-Rio F, Prados C, Alvarez-Sala JL. Gallbladder wall thickening. A new diagnostic sign of acute pulmonary embolism? *Chest.* 1993;103(1):319-20.
536. Wegener M, Börsch G, Schneider J, Wedmann B, Winter R, Zacharias J. Gallbladder wall thickening: a frequent finding in various nonbiliary disorders—a prospective ultrasonographic study. *Journal of clinical ultrasound.* 1987;15(5):307-12.
537. Kaftori JK, Pery M, Green J, Gaitini D. Thickness of the gallbladder wall in patients with hypoalbuminemia: a sonographic study of patients on peritoneal dialysis. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;148(6):1117-8.
538. Guingrich JA, Kuhlman JE. Colonic wall thickening in patients with cirrhosis: CT findings and clinical implications. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172(4):919-24.
539. Dubbins PA. Ultrasound demonstration of bowel wall thickness in inflammatory bowel disease. *Clin Radiol.* 1984;35(3):227-31.
540. Kuzmich S, Harvey CJ, Speirs AJ. Transabdominal ultrasound in the initial assessment of adult bowel diseases. *Br J Hosp Med (Lond).* 2009;70(12):M182-5.
541. Barie PS, Eachempati SR. Acute acalculous cholecystitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(2):343-57, x.
542. 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.
543. 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.
544. 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. *British journal of anaesthesia.* 2019;122(2):206-14.
545. Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, Bouchard J, Lamarche Y, Spiegel R, et al. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *Ultrasound J.* 2020;12(1):16.
546. Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH. AKI associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(3):500-14.
547. 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.
548. Doty JM, Saggi BH, Sugerman HJ, Blocher CR, Pin R, Fakhry I, et al. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J Trauma.* 1999;47(6):1000-3.
549. Williams JB, Peterson ED, Wojdyla D, Harskamp R, Southerland KW, Ferguson TB, et al. Central venous pressure after coronary artery bypass surgery: does it predict postoperative mortality or renal failure? *Journal of critical care.* 2014;29(6):1006-10.

550. 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.
551. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(4):734-44; discussion 44-5.
552. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
553. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.
554. 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.
555. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*. 2008;134(1):172-8.
556. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Critical care medicine*. 2013;41(7):1774-81.
557. Grover FL, Shroyer AL, Hammermeister K, Edwards FH, Ferguson TB, Jr., Dziuban SW, Jr., et al. A decade's experience with quality improvement in cardiac surgery using the Veterans Affairs and Society of Thoracic Surgeons national databases. *Ann Surg*. 2001;234(4):464-72; discussion 72-4.
558. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):226-41.
559. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(2):107-15.
560. Hulin J, Aslanian P, Desjardins G, Belaidi M, Denault A. The Critical Importance of Hepatic Venous Blood Flow Doppler Assessment for Patients in Shock. *A A Case Rep*. 2016;6(5):114-20.
561. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
562. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Statistics in medicine*. 2008;27(2):157-72; discussion 207-12.
563. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Statistics in medicine*. 2011;30(1):11-21.

564. Kundu S, Aulchenko YS, van Duijn CM, Janssens AC. PredictABEL: an R package for the assessment of risk prediction models. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(4):261-4.
565. Inoue E. nricens: NRI for Risk Prediction Models with Time to Event and Binary Response Data. R package version 1.6 2018 [Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=nrlicens>].
566. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen.* 2012;141(1):2-18.
567. Team RC. R: A language and environment for statistical computing.: R Foundation for Statistical Computing; 2013.
568. Reeves ST, Finley AC, Skubas NJ, Swaminathan M, Whitley WS, Glas KE, et al. Basic perioperative transesophageal echocardiography examination: a consensus statement of the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(5):443-56.
569. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation.* 2007;115(7):928-35.
570. Jian L, Sheng S, Min Y, Zhongxiang Y. Risk factors for endotracheal re-intubation following coronary artery bypass grafting. *Journal of cardiothoracic surgery.* 2013;8:208.
571. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmeron JM, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology.* 1999;117(3):626-31.
572. Furukawa K, Motomura T, Nose Y. Right ventricular failure after left ventricular assist device implantation: the need for an implantable right ventricular assist device. *Artif Organs.* 2005;29(5):369-77.
573. Stoppe C, McDonald B, Benstoem C, Elke G, Meybohm P, Whitlock R, et al. Evaluation of Persistent Organ Dysfunction Plus Death As a Novel Composite Outcome in Cardiac Surgical Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(1):30-8.
574. 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;35(9):1134-41.
575. Randhawa VK, Zhen-Yu Tong M, Soltesz EG. Portal Vein Pulsatility After Cardiac Surgery-Who Cares? *Can J Cardiol.* 2019;35(9):1088-90.
576. Beaubien-Souligny W, Cavayas YA, Denault A, Lamarche Y. First step toward uncovering perioperative congestive encephalopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020.
577. Wang J, Yu W, Zhou Y, Yang Y, Li C, Liu N, et al. Independent Risk Factors Contributing to Acute Kidney Injury According to Updated Valve Academic Research Consortium-2 Criteria After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Meta-analysis and Meta-regression of 13 Studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(3):816-26.
578. 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.
579. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014;12(12):1495-9.

580. Collaborators UAiCS. Acute Kidney Injury Risk Score 2014 [Available from: <http://www.cardiacsurgeryleicester.com/our-research/acute-kidney-injury-risk-score-calculator/>].
581. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM. Examination of native kidneys with duplex Doppler ultrasound. *Semin Ultrasound CT MR*. 1991;12(4):308-18.
582. Box G TP. Transformation of the independent variables. *Technometrics*. 1962;4.
583. Salmenpera M. An erroneous CVP with the triple-lumen catheter in a short patient. *Anesthesiology*. 1982;57(5):423.
584. Hannallah M, White JL. An erroneous central venous pressure reading from a pulmonary artery catheter. *Critical care medicine*. 1990;18(9):1050-1.
585. Birnie K, Verheyden V, Pagano D, Bhabra M, Tilling K, Sterne JA, et al. Predictive models for kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) defined acute kidney injury in UK cardiac surgery. *Critical Care*. 2014;18(6):606.
586. Seymour CW, Rosengart MR. Septic Shock: Advances in Diagnosis and Treatment. *Jama*. 2015;314(7):708-17.
587. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(16):e232-e68.
588. Squara P, Hollenberg S, Payen D. Reconsidering Vasopressors for Cardiogenic Shock: Everything Should Be Made as Simple as Possible, but Not Simpler. *Chest*. 2019;156(2):392-401.
589. De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, Vincent JL. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*. 2014;5(1):73-9.
590. Lim HS. Cardiogenic Shock: Failure of Oxygen Delivery and Oxygen Utilization. *Clinical cardiology*. 2016;39(8):477-83.
591. Li DK, Wang XT, Liu DW. Association between elevated central venous pressure and outcomes in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):83.
592. De Backer D, Vincent J-L. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions. *Critical Care*. 2018;22(1):43.
593. Flentje KM, Knight CL, Stromfeldt I, Chakrabarti A, Friedman ND. Recording patient bodyweight in hospitals: are we doing well enough? *Intern Med J*. 2018;48(2):124-8.
594. Goldhammer E, Mesnick N, Abinader EG, Sagiv M. Dilated inferior vena cava: a common echocardiographic finding in highly trained elite athletes. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12(11):988-93.
595. Hedman K, Nylander E, Henriksson J, Bjarnegard N, Brudin L, Tamas E. Echocardiographic Characterization of the Inferior Vena Cava in Trained and Untrained Females. *Ultrasound in medicine & biology*. 2016;42(12):2794-802.
596. Wallace DJ, Allison M, Stone MB. Inferior vena cava percentage collapse during respiration is affected by the sampling location: an ultrasound study in healthy volunteers. *Acad Emerg Med*. 2010;17(1):96-9.
597. Koponen T, Karttunen J, Musialowicz T, Pietilainen L, Uusaro A, Lahtinen P. Vasoactive-inotropic score and the prediction of morbidity and mortality after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2019;122(4):428-36.

598. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(2):234-8.
599. McIntosh AM, Tong S, Deakayne SJ, Davidson JA, Scott HF. Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(8):750-7.
600. Legrand M, Dupuis C, Simon C, Gayat E, Mateo J, Lukaszewicz AC, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care*. 2013;17(6):R278.
601. Zampieri FG, Einav S. When will less monitoring and diagnostic testing benefit the patient more? *Intensive Care Med*. 2019;45(10):1447-50.
602. Coulthard MG, Coulthard T. The leaf plot: a novel way of presenting the value of tests. *Br J Gen Pract*. 2019;69(681):205-6.
603. Mølgaard Saxhaug L. Leaf plot 2019 [0.9:[Leaf plot generator]. Available from: <https://community-5d7f848c1d90f848ee3695c5-5d80d9391d90f86e32369f12.platform.matrixds.com/>.
604. Scheinfeld MH, Bilali A, Koenigsberg M. Understanding the spectral Doppler waveform of the hepatic veins in health and disease. *Radiographics*. 2009;29(7):2081-98.
605. Yockelson SR, Heitner SB, Click S, Geleto G, Treggiari MM, Hutchens MP. Right Ventricular Systolic Performance Determined by 2D Speckle-Tracking Echocardiography and Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(3):725-31.
606. Guinot PG, Abou-Arab O, Longrois D, Dupont H. Right ventricular systolic dysfunction and vena cava dilatation precede alteration of renal function in adult patients undergoing cardiac surgery: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(8):535-42.
607. 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.
608. Singh NG, Kumar KN, Nagaraja PS, Manjunatha N. Portal venous pulsatility fraction, a novel transesophageal echocardiographic marker for right ventricular dysfunction in cardiac surgical patients. *Ann Card Anaesth*. 2020;23(1):39-42.
609. Shojaee M, Sabzghabaei A, Alimohammadi H, Derakhshanfar H, Amini A, Esmailzadeh B. Effect of Positive End-Expiratory Pressure on Central Venous Pressure in Patients under Mechanical Ventilation. *Emerg (Tehran)*. 2017;5(1):e1.
610. Luce JM. The cardiovascular effects of mechanical ventilation and positive end-expiratory pressure. *Jama*. 1984;252(6):807-11.
611. Ricarte Bratti JP, Brunette V, Lebon JS, Pellerin M, Lamarche Y. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Support for Severe Pericardial Decompression Syndrome: A Case Report. *Crit Care Med*. 2020;48(1):e74-e5.
612. 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39 e14.
613. Furman S. Pacemaker syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994;17(1):1-5.

614. Gronlykke L, Korshin A, Gustafsson F, Nilsson JC, Ravn HB. The Effect of Common Interventions in the Intensive Care Unit on Right Ventricular Function After Cardiac Surgery-An Intervention Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(5):1211-9.
615. Diebel LN, Wilson RF, Dulchavsky SA, Saxe J. Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow. *J Trauma.* 1992;33(2):279-82; discussion 82-3.
616. Cavaliere F, Cina A, Biasucci D, Costa R, Soave M, Gargaruti R, et al. Sonographic assessment of abdominal vein dimensional and hemodynamic changes induced in human volunteers by a model of abdominal hypertension. *Crit Care Med.* 2011;39(2):344-8.
617. Tremblay JA, Couture EJ, Albert M, Beaubien-Souligny W, Elmi-Sarabi M, Lamarche Y, et al. Noninvasive Administration of Inhaled Nitric Oxide and its Hemodynamic Effects in Patients With Acute Right Ventricular Dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(3):642-7.
618. Couture EJ, Tremblay JA, Elmi-Sarabi M, Lamarche Y, Denault AY. Noninvasive Administration of Inhaled Epoprostenol and Inhaled Milrinone in Extubated, Spontaneously Breathing Patients With Right Ventricular Failure and Portal Hypertension: A Report of 2 Cases. *A A Pract.* 2019;12(6):208-11.
619. Garland A, Olafson K, Ramsey CD, Yogendran M, Fransoo R. A population-based observational study of intensive care unit-related outcomes. With emphasis on post-hospital outcomes. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(2):202-8.
620. Hill AB. The environment and disease: association or causation? 1965. *J R Soc Med.* 2015;108(1):32-7.
621. Jefkins M, Chan B. Hepatic and portal vein Dopplers in the clinical management of patients with right-sided heart failure: two case reports. *Ultrasound J.* 2019;11(1):30.
622. Beaubien-Souligny W, Denault A, Robillard P, Desjardins G. The Role of Point-of-Care Ultrasound Monitoring in Cardiac Surgical Patients With Acute Kidney Injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(10):2781-96.

Annexe 1 : Permissions des coauteurs

ACCORD DES COAUTEURS

Déclaration des coauteurs d'un article

Lorsqu'un étudiant n'est pas le seul auteur d'un article qu'il veut inclure dans son mémoire ou dans sa thèse, il doit obtenir l'accord de tous les coauteurs et joindre la déclaration signée à l'article en question. Une déclaration distincte doit accompagner chacun des articles inclus dans le mémoire ou la thèse

1. Identification de l'étudiant et du programme

Nom : William Beaubien-Souligny

Sigle et titre du programme : PhD. Sciences Biomédicales – Profil Médecine expérimentale (3-484-1-0)

2. Référence de l'article publié



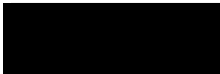



Beaubien-Souligny W, Eljaiek R, Fortier A, Lamarche Y, Liszkowski M, Bouchard J, Denault AY. The Association Between Pulsatile

Portal Flow and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. J Cardiothorac Vasc Anesth 2018;32:1780-7.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessous, je suis d'accord pour que William Beaubien-Souligny inclue l'article identifié ci-dessus dans sa thèse de doctorat ayant pour titre :

L'insuffisance rénale aiguë congestive en chirurgie cardiaque

	2020/06/27
Roberto Eljaiek M.D. M.Sc.	Date
	18 JUN 2020
Annick Fortier M.Sc.	Date
	17/06/2020
Yvan Lamarche M.D. M.Sc.	Date
	18/06/2020
Mark Liszkowski M. D.	Date
	2 septembre 2020
Josée Bouchard M.D.	Date
	18/06/2020
André Y Denault M.D. Ph. D.	Date

ACCORD DES COAUTEURS

Déclaration des coauteurs d'un article

Lorsqu'un étudiant n'est pas le seul auteur d'un article qu'il veut inclure dans son mémoire ou dans sa thèse, il doit obtenir l'accord de tous les coauteurs et joindre la déclaration signée à l'article en question. Une déclaration distincte doit accompagner chacun des articles inclus dans le mémoire ou la thèse.

Identification de l'étudiant et du programme

Nom : William Beaubien-Souligny



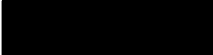

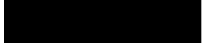


Sigle et titre du programme : PhD. Sciences Biomédicales – Profil Médecine expérimentale (3-484-1-0)

Référence de l'article publié

Eljaiek R, Cavayas YA, Rodrigue E, Desjardins G, Lamarche Y, Toupin F, Denault AY, Beaubien-Souligny W. High postoperative portal venous flow pulsatility indicates right ventricular dysfunction and predicts complications in cardiac surgery patients. British journal of anaesthesia 2019;122:206-14.

Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessous, je suis d'accord pour que William Beaubien-Souligny inclue l'article identifié ci-dessus dans sa thèse de doctorat ayant pour titre :
L'insuffisance rénale aiguë congestive en chirurgie cardiaque

	2020/06/27
Roberto Eljaiek M.D. M.Sc.	Date
	2020-06-17
Yiorgos Alexandros Cavayas M.D. M.Sc.	Date
	2020-06-17
Élise Rodrigue M.D.	Date
	17/06/2020
Georges Desjardins M.D.	Date
	17/06/2020
Yoan Lamarche M.D. M.Sc.	Date
	2020-06-17
Francis Toupin M.D. M.Sc.	Date
	18/06/2020
André Y Denault M.D. Ph. D.	Date

ACCORD DES COAUTEURS

Déclaration des coauteurs d'un article

Lorsqu'un étudiant n'est pas le seul auteur d'un article qu'il veut inclure dans son mémoire ou dans sa thèse, il doit obtenir l'accord de tous les coauteurs et joindre la déclaration signée à l'article en question. Une déclaration distincte doit accompagner chacun des articles inclus dans le mémoire ou la thèse

Identification de l'étudiant et du programme

Nom : William Beaubien-Souligny

Sigle et titre du programme : PhD. Sciences Biomédicales – Profil Médecine expérimentale (3-484-1-0)

Référence de l'article publié

Beaubien-Souligny W, Benkreira A, Robillard P, Bouabdallaoui N, Chasse M, Desjardins G, Lamarche Y, White M, Bouchard J, Denault A. 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:e009961.

Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessous, je suis d'accord pour que William Beaubien-Souligny inclue l'article identifié ci-dessus dans sa thèse de doctorat ayant pour titre :

L'insuffisance rénale aiguë congestive en chirurgie cardiaque

	2020-08-22
Aymen Benkreira M.D.	Date
	17/06/2020
Pierre Robillard M.D.	Date
	Le 22 Juin 2020
Nadia Bouabdallaoui M.D.	Date
	25 juin 2020
Michaël Chassé M.D. Ph.D.	Date
	17/06/2020
Georges Desjardins M.D.	Date
	17/06/2020
Yoan Lamarche M.D. M.Sc.	Date
	<i>30 Juin 2020</i>
Michael White M.D.	Date
	2 septembre 2020
Josée Bouchard M.D.	Date
	18/06/2020
André Y Denault M.D. Ph.D.	Date

ACCORD DES COAUTEURS

Déclaration des coauteurs d'un article

Lorsqu'un étudiant n'est pas le seul auteur d'un article qu'il veut inclure dans son mémoire ou dans sa thèse, il doit obtenir l'accord de tous les coauteurs et joindre la déclaration signée à l'article en question. Une déclaration distincte doit accompagner chacun des articles inclus dans le mémoire ou la thèse

Identification de l'étudiant et du programme

Nom : William Beaubien-Souigny

Sigle et titre du programme : PhD. Sciences Biomédicales – Profil Médecine expérimentale (3-484-1-0)



Référence de l'article publié

Beaubien-Souigny W, Rola P, Haycock K, Bouchard J, Lamarche Y, Spiegel R, Denault AY. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *Ultrasound J* 2020;12:16.

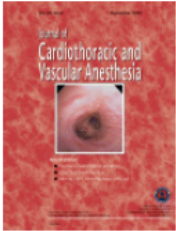
Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessous, je suis d'accord pour que William Beaubien-Souigny inclue l'article identifié ci-dessus dans sa thèse de doctorat ayant pour titre :

L'insuffisance rénale aiguë congestive en chirurgie cardiaque

	17/06/2020
Philippe Rola M.D.	Date
	17/06/2020
Korbin Haycock M.D.	Date
	2 septembre 2020
Josée Bouchard M.D.	Date
	17/06/2020
Yoan Lamarche M.D. M.Sc.	Date
	06/17/2020
Rory Spiegel M.D.	Date
	18/06/2020
André Y Denault M.D. Ph.D.	Date

Annexe 2 : Permissions de l'éditeur



The Association Between Pulsatile Portal Flow and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study

Author:

William Beaubien-Souligny, Roberto Eljaiek, Annik Fortier, Yoan Lamarche, Mark Liszkowski, José Bouchard, André Y. Denault

Publication: Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia

Publisher: Elsevier

Date: August 2018

© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

Please note that, as the author of this Elsevier article, you retain the right to include it in a thesis or dissertation, provided it is not published commercially. Permission is not required, but please ensure that you reference the journal as the original source. For more information on this and on your other retained rights, please visit: <https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/copyright#Author-rights>

BACK

CLOSE WINDOW



High postoperative portal venous flow pulsatility indicates right ventricular dysfunction and predicts complications in cardiac surgery patients

Author:

R. Eljaiek, Y.A. Cavayas, E. Rodrigue, G. Desjardins, Y. Lamarche, F. Toupin, A.Y. Denault, W. Beaubien-Souligny

Publication: British Journal of Anaesthesia

Publisher: Elsevier

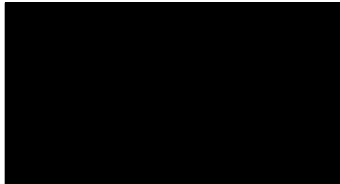
Date: February 2019

© 2018 British Journal of Anaesthesia. Published by Elsevier Ltd.

Please note that, as the author of this Elsevier article, you retain the right to include it in a thesis or dissertation, provided it is not published commercially. Permission is not required, but please ensure that you reference the journal as the original source. For more information on this and on your other retained rights, please visit: <https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/copyright#Author-rights>

BACK

CLOSE WINDOW

Licensed Content Issue	5
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/College
Sponsorship	No Sponsorship
Format	Print and electronic
Will this be posted on a password protected website?	No
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Author of this Wolters Kluwer article	No
Will you be translating?	No
Intend to modify/adapt the content	No
Title	L'insuffisance rénale aiguë congestive en chirurgie cardiaque
Institution name	Université de Montréal
Expected presentation date	Sep 2020
Portions	FIGURE 5. Right ventricular pressure, right atrial pressure, h
Requestor Location	
Total	0.00 CAD
Terms and Conditions	

Extracardiac Signs of Fluid Overload in the Critically Ill Cardiac Patient: A Focused Evaluation Using Bedside Ultrasound



Author:

William Beaubien-Souligny, Josée Bouchard, Georges Desjardins, Yoan Lamarche, Mark Liszkowski, Pierre Robillard, André Denault

Publication: Canadian Journal of Cardiology

Publisher: Elsevier

Date: January 2017

© 2016 Canadian Cardiovascular Society. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Please note that, as the author of this Elsevier article, you retain the right to include it in a thesis or dissertation, provided it is not published commercially. Permission is not required, but please ensure that you reference the journal as the original source. For more information on this and on your other retained rights, please visit: <https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/copyright#Author-rights>

BACK

CLOSE WINDOW



Acute Kidney Injury Due to Inferior Vena Cava Stenosis After Liver Transplantation: A Case Report About the Importance of Hepatic Vein Doppler Ultrasound and Clinical Assessment

Author: William Beaubien-Souligny, Marie-Noëlle Pépin, Louis Legault, et al

Publication: Canadian Journal of Kidney Health and Disease

Publisher: SAGE Publications

Date: 01/01/2018

Copyright © 2018, © SAGE Publications

If you are a SAGE journal author requesting permission to reuse material from your journal article, please note you may be able to reuse your content without requiring permission from SAGE. Please review SAGE's author re-use and archiving policies at <https://us.sagepub.com/en-us/nam/journal-author-archiving-policies-and-re-use> for more information.

If your request does not fall within SAGE's reuse guidelines, please proceed with submitting your request by selecting one of the other reuse categories that describes your use. Please note, a fee may be charged for reuse of content requiring permission. Please contact permissions@sagepub.com if you have questions.

BACK

CLOSE WINDOW

WOLTERS KLUWER HEALTH, INC. LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Sep 08, 2020

This Agreement between William Beaubien-Souligny ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

License Number 4904510772323

License date Sep 08, 2020

Licensed Content Publisher Wolters Kluwer Health, Inc.

Licensed Content Publication A&A Practice

Licensed Content Title Real-Time Assessment of Renal Venous Flow by
Transesophageal Echography During Cardiac Surgery

Licensed Content Author William Beaubien-Souligny and André Y. Denault

Licensed Content Date Jan 1, 2019

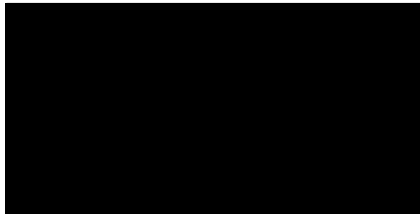
Licensed Content Volume 12

Expected presentation date Sep 2020

Portions

Figure 4. Physiological mechanisms of alterations in renal
venous flow patterns.

Requestor Location



Licensed Content Issue	1
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/College
Sponsorship	No Sponsorship
Format	Print and electronic
Will this be posted on a password protected website?	No
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	2
Author of this Wolters Kluwer article	Yes
Will you be translating?	No
Intend to modify/adapt the content	No
Title	L'insuffisance rénale aiguë congestive en chirurgie cardiaque
Institution name	Université de Montréal



First step toward uncovering perioperative congestive encephalopathy

Author: William Beaubien-Souligny, Yiorgos Alexandros Cavayas, André Denault, Yoan Lamarche

Publication: The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery

Publisher: Elsevier

Date: Available online 2 July 2020

© 2020 Published by Elsevier Inc. on behalf of The American Association for Thoracic Surgery

Please note that, as the author of this Elsevier article, you retain the right to include it in a thesis or dissertation, provided it is not published commercially. Permission is not required, but please ensure that you reference the journal as the original source. For more information on this and on your other retained rights, please visit: <https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/copyright#Author-rights>

BACK

CLOSE WINDOW

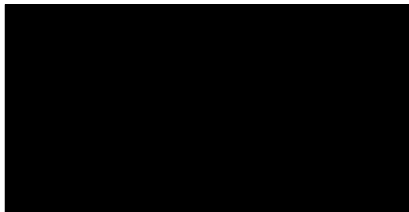
WOLTERS KLUWER HEALTH, INC. LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Sep 09, 2020

This Agreement between William Beaubien-Souligny ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

License Number	4904980768400
License date	Sep 09, 2020
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	A&A Practice
Licensed Content Title	Noninvasive Administration of Inhaled Epoprostenol and Inhaled Milrinone in Extubated, Spontaneously Breathing Patients With Right Ventricular Failure and Portal Hypertension: A Report of 2 Cases
Licensed Content Author	Etienne J. Couture, Jan-Alexis Tremblay, Mahsa Elmi-Sarabi, et al
Licensed Content Date	Mar 15, 2019
Title	L'insuffisance rénale aiguë congestive en chirurgie cardiaque
Institution name	Université de Montréal
Expected presentation date	Sep 2020
Portions	Figure 4. Patient 2 color Doppler interrogation of the portal vein

Requestor Location



WOLTERS KLUWER HEALTH, INC. LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Sep 08, 2020

This Agreement between William Beaubien-Souigny ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

License Number 4904500934919

License date Sep 08, 2020

Licensed Content Publisher Wolters Kluwer Health, Inc.

Licensed Content Publication Anesthesia & Analgesia

Licensed Content Title Clinical Significance of Portal Hypertension Diagnosed With Bedside Ultrasound After Cardiac Surgery

Licensed Content Author André Y. Denault, William Beaubien-Souigny, Mahsa Elmi-Sarabi, et al

Licensed Content Date Apr 1, 2017

Licensed Content Volume 124

Licensed Content Issue 4

Type of Use Dissertation/Thesis

Requestor type University/College

Sponsorship No Sponsorship

Format Print and electronic

Will this be posted on a password protected website? No

Portion Figures/tables/illustrations

Number of figures/tables/illustrations 1

Author of this Wolters Kluwer article Yes

Will you be translating? No

Intend to modify/adapt the content No

Title L'insuffisance rénale aiguë congestive en chirurgie cardiaque

Institution name Université de Montréal

9/9/2020

Licensed Content Date Jan 1, 2019

9/9/2020

RightsLink Printable License

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Sep 09, 2020

Licensed Content Volume 21

Licensed Content Issue 2

Licensed Content Pages 19

This Agreement between William Beaubien-Souligny ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

Type of use Dissertation/Thesis

License Number 4904800603833

Requestor type University/Academic

License date Sep 09, 2020

Format Print and electronic

Licensed Content Publisher John Wiley and Sons

Portion Figure/table

Licensed Content Publication European Journal of Heart Failure

Number of figures/tables 1

Licensed Content Title The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

Will you be translating? No

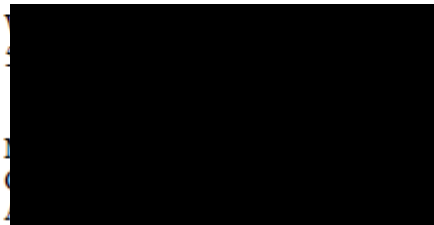
Licensed Content Author Andrew J. Coats, Frank Ruschitzka, Petar M. Seferovic, et al

Title L'insuffisance rénale aiguë congestive en chirurgie cardiaque

Expected presentation date Sep 2020

Portions Figure 1. Portal venous flow (PoVF).

Requestor Location



WOLTERS KLUWER HEALTH, INC. LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

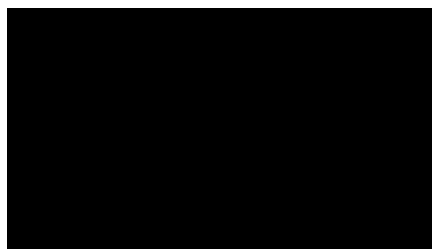
Sep 08, 2020

This Agreement between William Beaubien-Souigny ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

		Licensed Content Issue	7
		Type of Use	Dissertation/Thesis
		Requestor type	University/College
		Sponsorship	No Sponsorship
		Format	Print and electronic
License Number	4904501063185	Will this be posted on a password protected website?	No
License date	Sep 08, 2020	Portion	Figures/tables/illustrations
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.	Number of figures/tables/illustrations	1
Licensed Content Publication	Circulation: Heart Failure	Author of this Wolters Kluwer article	No
Licensed Content Title	Peripheral Venous Pressure Measurements in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (PVP-HF)	Will you be translating?	No
Licensed Content Author	Brett W. Sperry, Joseph Campbell, Marat Yanavitski, et al	Intend to modify/adapt the content	No
Licensed Content Date	Jul 10, 2017	Title	L'insuffisance rénale aiguë congestive en chirurgie cardiaque
Licensed Content Volume	10	Institution name	Université de Montréal

Expected presentation date Sep 2020

Portions Figure 1. Clinical example.



Requestor Location

WOLTERS KLUWER HEALTH, INC. LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Sep 08, 2020	Licensed Content Volume 9
	Licensed Content Issue 8
<hr/> <hr/>	
This Agreement between William Beaubien-Souligny ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.	
License Number	4904510878733
License date	Sep 08, 2020
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	A&A Practice
Licensed Content Title	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
Licensed Content Author	Jan-Alexis Tremblay, William Beaubien-Souligny, Mahsa Elmi-Sarabi, et al
Licensed Content Date	Oct 15, 2017
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/College
Sponsorship	No Sponsorship
Format	Print and electronic
Will this be posted on a password protected website?	No
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Author of this Wolters Kluwer article	Yes
Will you be translating?	No
Intend to modify/adapt the content	No

Title L'insuffisance rénale aiguë congestive en chirurgie cardiaque

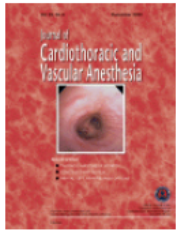
Institution name Université de Montréal

Expected presentation date Sep 2020

Portions Figure 3. (Case 2)



Requestor Location



Noninvasive Administration of Inhaled Nitric Oxide and its Hemodynamic Effects in Patients With Acute Right Ventricular Dysfunction

Author:

Jan-Alexis Tremblay, Étienne J. Couture, Martin Albert, William Beaubien-Souligny, Mahsa Elmi-Sarabi, Yoan Lamarche, André Y. Denault

Publication: Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia

Publisher: Elsevier

Date: March 2019

© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

Please note that, as the author of this Elsevier article, you retain the right to include it in a thesis or dissertation, provided it is not published commercially. Permission is not required, but please ensure that you reference the journal as the original source. For more information on this and on your other retained rights, please visit: <https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/copyright#Author-rights>

BACK

CLOSE WINDOW



CRC Press
Taylor & Francis Group

November 18, 2014

Andre Denault MD FRCPC
Department of Anesthesiology
Montreal heart Institute



Canada

Dear Dr Denault,

This letter confirms and clarifies the terms set out in your Editor's Agreement dated September 28, 2013, in respect of *Basic Transesophageal and Critical Care Ultrasonography (first edition)*. Under Clause 5, **Copyright**, you and the Editor team retain the right to use figures and images from the book in written articles and professional presentations provided the book is clearly cited in such material. This means you are able to use extracts from the book in your own articles and presentations without repeated requests for permission. This right is subject to your obligation to cite Taylor and Francis in the following manner:

Copyright (Insert © Year) From (Insert Title) by (Insert Author/Editor Name). Reproduced by permission of Taylor and Francis Group, LLC, a division of Informa plc.

This citation must appear in each and every instance where extracts of the book are used. I refer you to the Editor's Agreement for further detail but encourage you to contact me should you require further clarification.

Sincerely,

Beth Campbell
Senior Acquisitions Editor, Medicine
+1 314 724 9466
beth.campbell@taylorandfrancis.com

WOLTERS KLUWER HEALTH, INC. LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Sep 08, 2020

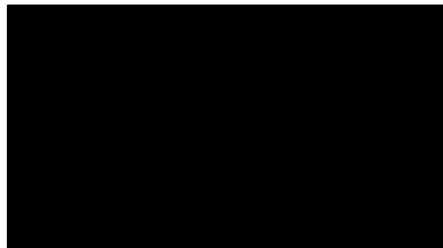
This Agreement between William Beaubien-Souigny ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

License Number	4904500813311	Type of Use	Dissertation/Thesis
License date	Sep 08, 2020	Requestor type	University/College
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.	Sponsorship	No Sponsorship
Licensed Content Publication	Current Opinion in Anesthesiology	Format	Print and electronic
Licensed Content Title	Peripheral venous pressure waveform	Will this be posted on a password protected website?	No
Licensed Content Author	Richa Wardhan and Kirk Shelley	Portion	Figures/tables/illustrations
Licensed Content Date	Dec 1, 2009	Number of figures/tables/illustrations	1
Licensed Content Volume	22	Author of this Wolters Kluwer article	No
Licensed Content Issue	6	Will you be translating?	No
Expected presentation date	Sep 2020	Intend to modify/adapt the content	No
		Title	L'insuffisance rénale aiguë congestive en chirurgie cardiaque
		Institution name	Université de Montréal

Portions

Figure 2 The onset of abdominal insufflation in a patient under general anesthesia

Requestor Location



**Annexe 3 : Liste des documents en lien avec les travaux de
recherche**

Liste des documents

Titre : VExUS Ultrasound Score – Fluid Overload and Venous Congestion Assessment

Description : Article décrivant l'évaluation VExUS

Adresse URL :

<https://www.pocus101.com/vexus-ultrasound-score-fluid-overload-and-venous-congestion-assessment/>

Auteur : Vi Dinh MD (Loma Linda University, USA)

Date : mai 2020

Titre : A VExUS Mini-Tutorial.

Description : Vidéo démontrant un exemple d'évaluation VExUS

Adresses URL :

<https://thinkingcriticalcare.com/2020/02/28/a-vexus-mini-tutorial-foamed-pocus/>

<https://vimeo.com/417636297>

Auteur : Philippe Rola MD (Hôpital Santa-Cabrini, Montréal)

Date : 28 février 2020

Titre : VExUS Score

Adresses URL : Discussion sur l'évaluation VExUS provenant du comité du *Focused Ultrasound in Intensive Care* (FUSIC)

<https://criticalcarenorthampton.com/vexus-score/>

<https://www.youtube.com/watch?v=g7pnedSRtbA>

Auteurs : Jonny Wilkinson MD et Segun Olusanya MD (Royaume-Uni)

Date : 27 avril 2020

Titre : UMEM Educational Pearls : VExUS to Detect Venous Congestion

Description : Résumé du VExUS affiché sur le site du département d'urgence de l'Université du Maryland

Adresse URL :

https://em.umaryland.edu/educational_pearls/3806/

Auteur : Kami Windsor, MD (University of Maryland, USA)

Date : 9 août 2020

Titre : EMCrit Podcast 263 – The Venous Side – Part 1 – VEXUS Score with Phillipe Rola

Description : Baladodiffusion accompagnée d'un article sur le VExUS

Adresse URL :

<https://emcrit.org/emcrit/vexus-score/>

Auteur : Scott Weingart MD (Icahn School of Medicine at Mount Sinai, USA)

Date : January 14, 2020

Titre : Solid Organ Doppler Assessment of Venous Congestion – WesternSono + UBC

Description vidéo de la technique d'évaluation Doppler de la veine hépatique, porte et rénale

Adresse URL : Tutoriel vidéo sur l'évaluation du Doppler portal et rénal.

https://www.youtube.com/watch?v=e_bIVvFV6jE

Auteure : Katie Wiskar MD (University of British Columbia, Canada)

Date : 10 décembre 2019

Titre : VExUS PROTOCOL

Adresse URL : Description vidéo du VExUS en espagnol

<https://www.youtube.com/watch?v=mqW-KzXNS5I>

Auteur : Dr Eduardo R Argaz (Tlalpan, Mexique)

Date : 5 septembre 2020

Titre : Self-assessment: VExUS

Description : Quiz sur le VExUS

<https://nephropocus.com/self-assessment-vexus/>

Auteur : Abhilash Koratala MD (Medical College of Wisconsin, USA)

Date : 2020