



**HAL**  
open science

# Congestion et interactions cardio-rénales en insuffisance cardiaque avancée

Guillaume Baudry

► **To cite this version:**

Guillaume Baudry. Congestion et interactions cardio-rénales en insuffisance cardiaque avancée. Médecine humaine et pathologie. Université de Lorraine, 2024. Français. NNT : 2024LORR0050 . tel-04759796

**HAL Id: tel-04759796**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-04759796v1>**

Submitted on 30 Oct 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES  
UNIVERSITAIRES**

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)  
*(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)*

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**Thèse**

**Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de**

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE**

**Mention : Sciences de la Vie et de la Santé**

**Par Guillaume Baudry**

**Sous la direction de Nicolas Girerd**

**Congestion et interactions cardio-rénales en insuffisance  
cardiaque avancée**

**Lundi 10 juin 2024**

**Membres du jury :**

Directeur(s) de thèse :	Monsieur Nicolas Girerd	Professeur, Université de Lorraine, CHRU de Nancy
Président de jury :	Monsieur Pierre Lantelme	Professeur, Université Lyon 1, Hospices Civils de Lyon
Rapporteurs :	Madame Marie-France Séronde	Professeure, Université de Franche Comté, CHU de Besançon
	Monsieur Pierre Lantelme	Professeur, Université Lyon 1, Hospices Civils de Lyon
Examineurs :	Madame Sophie Girerd	Docteure, CHRU de Nancy

## Résumé :

Le cœur et les reins sont 2 organes interagissant de façon constante pour assurer l'homéostasie du système cardiovasculaire. Le « syndrome cardio-rénal » permet de décrire schématiquement l'ensemble des interactions et modifications physiopathologiques entre ces 2 organes suivant la lésion de l'un ou des 2 organes. La congestion, pierre angulaire de l'insuffisance cardiaque (IC), favorisée par la dysfonction rénale, peut entraîner une majoration de l'altération fonctionnelle progressive des deux organes. L'insuffisance cardiaque avancée, forme terminale de l'IC, se manifeste par des épisodes répétés de congestion et de bas débit, souvent accompagnés d'une dégradation de la fonction rénale et d'une résistance aux traitements médicamenteux. L'objectif de ce travail était de préciser chez des patients en IC avancée inscrits sur liste de transplantation cardiaque l'association entre la congestion évaluée par différents biomarqueurs et le débit de filtration glomérulaire (DFG) à l'inscription et 6 mois après la transplantation ainsi que les événements cardiaques et rénaux pendant l'attente sur liste de transplantation.

Nous avons étudié des patients inscrits sur liste de transplantation cardiaque à partir de deux cohortes différentes : celle des patients inscrits aux Hospices Civils de Lyon entre 2014 et 2019, et la cohorte des patients inscrits entre 2013 et 2019 au niveau national. Ces patients avaient la particularité d'avoir des mesures invasives des pressions pulmonaires et de l'index cardiaque, permettant une évaluation précise de la congestion et de la perfusion.

Quatre études ont été réalisées à partir de ces populations. La première étude visait à évaluer le lien entre la congestion hémodynamique au moment de l'inscription et le DFG à l'inscription sur liste de transplantation et à 6 mois de celle-ci. Les deux études suivantes évaluaient l'association entre la congestion hémodynamique (pression veineuse centrale et pression capillaire pulmonaire) et les événements cardiaques et rénaux sur liste d'attente de greffe en complément des marqueurs circulants de congestion (peptides natriurétiques et bilirubine).



Enfin, nous avons évalué dans cette population l'association entre la dose de diurétiques de l'anse et le niveau de congestion résiduelle ainsi que les événements pendant l'attente. Ces quatre travaux ont confirmé l'association entre la congestion évaluée par différents biomarqueurs, la baisse du DFG et les événements pendant l'attente. De même, l'association positive entre la dose de diurétique et le niveau de congestion souligne l'importance de la résistance aux diurétiques dans cette population.

En conclusion, la congestion est un paramètre hémodynamique fortement associé à la fonction rénale lors de l'inscription et durant l'attente sur la liste de transplantation cardiaque ainsi qu'aux événements pendant l'attente d'un greffon.

## **Mots clés :**

Congestion ; Syndrome cardio-rénal ; Insuffisance cardiaque avancée ; Transplantation cardiaque ; Classification de Forrester ; Diurétique

# **Congestion and Cardio-Renal Interactions in Advanced Heart Failure**

## **Abstract:**

The heart and kidneys are two organs that constantly interact to maintain homeostasis within the cardiovascular system. The "cardio-renal syndrome" schematically describes all the interactions and pathophysiological changes between these two organs following injury to one or both of them. Congestion, a cornerstone of heart failure (HF), exacerbated by renal dysfunction, can lead to worsening progressive functional impairment of both organs. Advanced heart failure, the end-stage form of HF, is characterized by repeated episodes of congestion and low output, often accompanied by worsening renal function and resistance to medical treatments. The aim of this study was to determine, in patients with advanced HF listed for heart transplantation, the association between congestion assessed by different biomarkers and glomerular filtration rate (GFR) at listing and 6 months after transplantation, as well as cardiac and renal events during the waiting period for transplantation.

We studied patients listed for heart transplantation from two different cohorts: those listed at Hospices Civils de Lyon between 2014 and 2019, and the cohort of patients listed nationally between 2013 and 2019. These patients had the particularity of having invasive measurements of pulmonary pressures and cardiac index, allowing for precise evaluation of congestion and perfusion.

Four studies were conducted using these populations. The first aimed to assess the relationship between hemodynamic congestion at listing and GFR at listing and 6 months after transplantation. The two subsequent studies evaluated the association between hemodynamic congestion (central venous pressure and pulmonary capillary pressure) and cardiac and renal events on the transplant waiting list in addition to circulating congestion markers (natriuretic peptides, GFR, and bilirubin). Finally, we assessed in this population the association between loop diuretic dose and residual congestion level as well as events during the waiting period.

These four studies confirmed the association between congestion assessed by different biomarkers, GFR decline, and events during the waiting period. Likewise, the association between diuretic dose and congestion level highlights the importance of diuretic resistance in this population.

In conclusion, congestion is a key hemodynamic parameter associated with renal function at listing and during the waiting period on the heart transplant list, as well as with events during the wait for a graft.

**Key words:**

Congestion; Cardiorenal syndrome; Advanced heart failure; Heart transplantation; Forrester's classification; Diuretic

## **Laboratoire d'accueil :**

Unité mixte de recherche U1116 DCAC : Défaillance Cardiovasculaire Aiguë et Chronique

Bâtiment D, Campus Brabois-Santé

9 Avenue de la Forêt de Haye, BP 20199

54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY

# Table des matières

<b>Résumé :</b> .....	<b>2</b>
<b>Mots clés :</b> .....	<b>4</b>
<b>Congestion and Cardio-Renal Interactions in Advanced Heart Failure</b> .....	<b>5</b>
<b>Abstract:</b> .....	<b>6</b>
<b>Key words:</b> .....	<b>8</b>
<b>Laboratoire d'accueil :</b> .....	<b>9</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>10</b>
<b>1. Position du problème</b> .....	<b>13</b>
1.1. <i>Interactions cardio-rénales en insuffisance cardiaque</i> .....	13
1.1.1. L'insuffisance cardiaque .....	13
1.1.2. Maladie rénale.....	26
1.1.3. Généralités sur le syndrome cardio-rénal .....	33
1.1.4. Congestion.....	49
1.2. <i>Synthèse de la problématique</i> .....	69
<b>2. Cohortes étudiées</b> .....	<b>71</b>
2.1. <i>Cohorte monocentrique des hospices civils de Lyon</i> .....	71
2.2. <i>Cohorte nationale</i> .....	72
<b>3. Objectifs de travail</b> .....	<b>74</b>
<b>4. Manuscrit 1: Paramètres hémodynamiques associés à la fonction rénale avant et après une transplantation cardiaque</b> .....	<b>76</b>
4.1. <i>Positionnement de la question</i> .....	76



4.1.1.	Interactions cardio-rénales en IC avancée .....	76
4.1.2.	Évolution de la fonction rénale post-greffe et réversibilité de la fonction rénale .....	76
4.2.	<i>Problématique</i> .....	77
4.3.	<i>Article</i> .....	78
4.4.	<i>Perspectives</i> .....	90
<b>5.</b>	<b>Manuscrit 2 : Valeur pronostique de la classification de perfusion-congestion chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avancée en attente de transplantation cardiaque. ....</b>	<b>91</b>
5.1.	<i>Positionnement de la question</i> .....	91
5.2.	<i>Problématique</i> .....	91
5.3.	<i>Article</i> .....	92
5.4.	<i>Perspectives</i> .....	104
<b>6.</b>	<b>Manuscrit 3 : Valeurs pronostiques respectives de la congestion pulmonaire ou systémique pour l'évaluation du risque d'évènements cardiaques et rénaux pendant l'attente sur liste de transplantation..</b>	<b>105</b>
6.1.	<i>Positionnement de la question</i> .....	105
6.2.	<i>Problématique</i> .....	105
6.3.	<i>Article</i> .....	106
6.4.	<i>Perspectives</i> .....	121
<b>7.</b>	<b>Manuscrit 4 : La dose de diurétique est un facteur pronostique important chez les patients ambulatoires en attente de transplantation cardiaque. ....</b>	<b>122</b>
7.1.	<i>Positionnement de la question</i> .....	122
7.2.	<i>Problématique</i> .....	122
7.3.	<i>Article</i> .....	123
7.4.	<i>Perspectives</i> .....	134

<b>8.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>135</b>
8.1.	<i>Synthèse .....</i>	135
8.2.	<i>Forces du travail.....</i>	136
8.2.1.	Une population homogène et bien phénotypée .....	136
8.2.2.	Une évaluation invasive de la congestion .....	137
8.3.	<i>Faiblesses du travail.....</i>	137
8.3.1.	Limites du registre CRISTAL .....	137
8.3.2.	Limites méthodologiques .....	138
<b>9.</b>	<b>Projets à venir .....</b>	<b>140</b>
9.1.	<i>Le projet PROSIC-HF .....</i>	140
9.2.	<i>Le projet Arcadia-HF.....</i>	142
<b>10.</b>	<b>Conclusion : .....</b>	<b>146</b>
<b>11.</b>	<b>Références.....</b>	<b>148</b>

## **1. Position du problème**

Le cœur et les reins sont 2 organes interagissant de façon constante pour assurer l'homéostasie du système cardiovasculaire. Ils sont soumis à des facteurs de risque communs incluant le vieillissement, le diabète, l'hypertension, l'obésité et le syndrome métabolique par de multiples voies de signalisation dont l'inflammation. L'activité des 2 organes est modulée par le système nerveux sympathique (SNS) et le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) permettant une adaptation au stress et un maintien de la volémie. Nous verrons à travers ce manuscrit qu'en situation pathologique, les interactions cardio-rénales ont une importance majeure sur l'évolution, le pronostic et la prise en charge des patients souffrant d'insuffisance cardiaque (IC). Une meilleure compréhension physiopathologique est nécessaire pour identifier les voies de signalisation impliquées et mettre en évidence des cibles et leviers thérapeutiques à même d'influer sur le pronostic clinique.

### **1.1. Interactions cardio-rénales en insuffisance cardiaque**

Le concept d'IC décrit initialement comme une pathologie cardiaque isolée évolue maintenant vers une maladie systémique entraînant un retentissement sur l'ensemble des organes avec une atteinte spécifique de la fonction rénale que les auteurs ont intégrée dans le concept de syndrome cardio-rénal et que nous décrirons plus en détail dans ce manuscrit.

#### **1.1.1. L'insuffisance cardiaque**

##### **1.1.1.1. Définitions et classifications de l'insuffisance cardiaque**

###### **1.1.1.1.1. Définition universelle**

L'insuffisance cardiaque a fait l'objet d'une définition universelle adoptée par la Société Américaine d'Insuffisance Cardiaque, l'Association de l'Insuffisance Cardiaque de la Société Européenne de Cardiologie et la Société Japonaise de l'Insuffisance Cardiaque en 2021<sup>1</sup> :

- L'IC est un syndrome clinique avec des symptômes et/ou des signes (Tableau 1) actuels ou antérieurs causé par une anomalie cardiaque structurelle et/ou fonctionnelle déterminée par l'un ou plusieurs des éléments suivants :
  - Une FEVG < 50%
  - Une dilatation anormale des cavités cardiaques
  - Un rapport E/E' > 15
  - Une hypertrophie ventriculaire modérée/sévère
  - Une lésion valvulaire obstructive ou fuyante, modérée à sévère
- Et corroboré par au moins l'un des éléments suivants :
  - Niveaux élevés de peptides natriurétiques
    - En ambulatoire : Brain Natriuretic Peptide (BNP)  $\geq$  35 pg/ml et N-terminal proBNP (NT-proBNP)  $\geq$  125 pg/ml
    - En décompensation ou en hospitalisation : BNP  $\geq$  100 pg/ml et NT-proBNP  $\geq$  300 pg/ml
  - Preuve objective de congestion pulmonaire ou systémique cardiogénique par des modalités diagnostiques, telles que l'imagerie (par exemple, radiographie thoracique ou pressions de remplissage élevées à l'échocardiographie) ou par mesures hémodynamiques (par exemple, cathétérisme cardiaque droit) au repos ou lors du stress (test d'effort ou test médicamenteux).<sup>1</sup>

Symptômes et Signes de l'IC
<b>Symptômes typiques de l'IC :</b>
Essoufflement Orthopnée* Dyspnée nocturne paroxystique* Diminution de la tolérance à l'exercice* Fatigue, lassitude ** Gonflement des chevilles* Incapacité à faire de l'exercice* Gonflement d'autres parties du corps que les chevilles Bendopnée
<b>Symptômes moins typiques de l'IC :</b>
Toux nocturne Respiration sifflante Sensation de ballonnement *** Satiété postprandiale *** Perte d'appétit Déclin de la fonction cognitive, confusion (surtout chez les personnes âgées) ** Dépression Vertiges, syncope **
<b>Signes très spécifiques de l'IC :</b>
Pression veineuse jugulaire élevée* Troisième bruit cardiaque* Galop de sommation avec troisième et quatrième bruits cardiaques Cardiomégalie, choc de pointe déplacé latéralement Reflux hépato-jugulaire Respiration de Cheyne-Stokes dans l'IC avancée **
<b>Signes moins spécifiques de l'IC :</b>
Œdèmes périphériques (cheville, sacral, scrotal) Râles pulmonaires* Gain de poids involontaire (>2kg/semaine) Perte de poids (dans l'IC avancée) avec fonte musculaire et cachexie Souffle cardiaque Diminution de l'entrée d'air et matité à la percussion aux bases pulmonaires suggérant un épanchement pleural Tachycardie, pouls irrégulier Tachypnée Hépatomégalie/ascite Extrémités froides ** Oligurie Pression d'impulsion étroite *Couramment utilisés dans les essais cliniques, registres, évaluations des risques et ont été testés pour la sensibilité et la spécificité. ** Courant dans les états de bas débit cardiaque. *** Peut être typique dans le contexte de l'IC droite ou de l'IC biventriculaire.

Tableau 1: Symptômes et Signes de l'IC selon Bozkurt B, et al. *Journal of Cardiac Failure*. 2021<sup>1</sup>

Il est intéressant de noter que cette définition ne mentionne pas comme nécessaire l'évaluation de caractéristiques hémodynamiques présentes dans d'autres définitions, par exemple celle des recommandations de l'ESC/HFA<sup>2</sup> : "Un syndrome clinique caractérisé par des signes et symptômes typiques, provoqué par une anomalie cardiaque structurelle et/ou fonctionnelle, entraînant une diminution du débit cardiaque et/ou des pressions intracardiaques élevées au repos ou lors du stress...". Les raisons de cette modification résident dans la nécessité d'une définition universelle applicable en santé publique et pouvant servir de base aux études épidémiologiques. En effet, la définition de 2016 reposait sur des critères invasifs, par nature difficiles à obtenir en pratique courante. Par ailleurs, cette nouvelle définition souligne le rôle majeur de la congestion, qu'elle soit pulmonaire ou systémique, clinique ou infraclinique, confirmée par l'élévation des peptides natriurétiques.

#### 1.1.1.1.2. La classification selon la fraction d'éjection du ventricule gauche

Il existe d'autres classifications de l'IC reposant sur la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). La version actuelle, diffusée à l'occasion des recommandations de la société européenne de cardiologie de 2016, classe les patients en trois catégories : <sup>2</sup>

- IC à fraction d'éjection réduite (HFrEF) : FEVG <40%
- IC à fraction d'éjection modérément réduite (HFmEF) : FEVG entre 40 et 49%
- IC à fraction d'éjection préservée (HFpEF) : FEVG ≥50%

Cette classification repose sur l'utilisation de seuils entre 35 et 40% de FEVG pour définir la HFrEF, issus des premiers essais thérapeutiques, et un seuil de 50% pour définir la HFpEF, alors qu'il était antérieurement de 40%. On note l'apparition d'un groupe avec une FE entre 40 et 49% dont les différences en termes de physiopathologie, de pronostic et de prise en charge par rapport aux autres groupes restent à préciser.<sup>3</sup> En effet, l'intérêt de cette classification était d'isoler cette population peu explorée en recherche clinique et quasi inexistante dans les essais

thérapeutiques (axés sur la FE réduite ou préservée) afin de favoriser une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans cette forme « intermédiaire ».<sup>2,4-6</sup>

#### 1.1.1.1.3. La classification reposant sur le stade de la pathologie

L'Association Américaine de Cardiologie (American Heart Association), le Collège Américain de Cardiologie (the American College of Cardiology), et la Société Américaine de l'Insuffisance Cardiaque (Heart Failure Society of America) proposent dans leurs recommandations de 2013<sup>7</sup> réactualisées en 2022<sup>8</sup> une classification reposant sur le stade de la pathologie en quatre stades :

- Stade A ou risque d'IC : personnes à risque d'IC mais sans symptôme, maladie cardiaque structurelle ou biomarqueurs cardiaques de distension ou de lésion (par exemple, patients avec hypertension, maladie cardiovasculaire athérosclérotique, diabète, syndrome métabolique, obésité, exposition à des agents cardiotoxiques, variante génétique pour la cardiomyopathie, ou antécédents familiaux de cardiomyopathie).
- Stade B ou pré-IC : aucun symptôme ou signe d'IC mais preuve d'une maladie cardiaque structurelle, d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche ou droite, d'une fraction d'éjection réduite, d'une hypertrophie ventriculaire, d'une dilatation des chambres, d'anomalies du mouvement des parois, d'une maladie valvulaire cardiaque, ou de preuves d'augmentation des pressions de remplissage, soit par des mesures hémodynamiques invasives, soit par imagerie non invasive.
- Stade C ou IC symptomatique : maladie cardiaque structurelle avec symptômes actuels ou antérieurs d'IC.
- Stade D ou IC avancée : symptômes marqués d'IC interférant avec la vie quotidienne et hospitalisations récurrentes malgré des tentatives d'optimisation du traitement médical selon les recommandations.

#### 1.1.1.1.4. Classification selon la stabilité de l'insuffisance cardiaque

Enfin, en parallèle de ces classifications, d'autres systèmes classent la maladie selon le niveau de stabilité de la pathologie, en différenciant les formes chroniques, aiguës, s'aggravant et l'insuffisance cardiaque avancée (Figure 1).<sup>9</sup> L'insuffisance cardiaque est décrite habituellement comme une pathologie chronique non curable à l'origine d'une dégradation fonctionnelle d'évolution progressive dont l'évolution est compliquée de poussées entraînant une aggravation brutale de la symptomatologie pouvant conduire à l'hospitalisation et au décès dans les formes les plus graves.

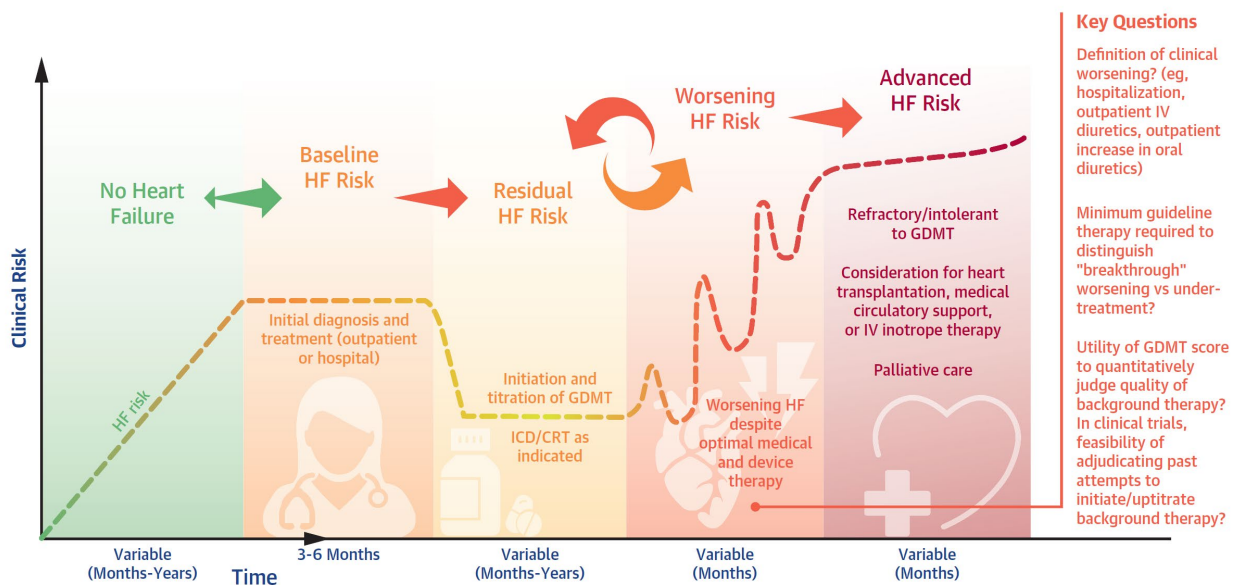


Figure 1: Phases de l'IC selon Greene et al.<sup>9</sup>. Evolution de l'insuffisance cardiaque associant une phase initiale infraclinique puis une phase de décompensation permettant le diagnostic de la maladie. Evolution vers une alternance de phases de stabilité (ou le patient présente néanmoins un risque résiduel élevé) et de décompensations cardiaques ou son risque est majoré. Certains patients évolueront vers une forme sévère et irréversible définie par un très haut risque d'hospitalisations pour IC ou de décès justifiant des thérapeutiques chirurgicales (transplantations cardiaques ou assistances circulatoires mécaniques) ou un accompagnement palliatif.

#### 1.1.1.1.5. L'insuffisance cardiaque avancée

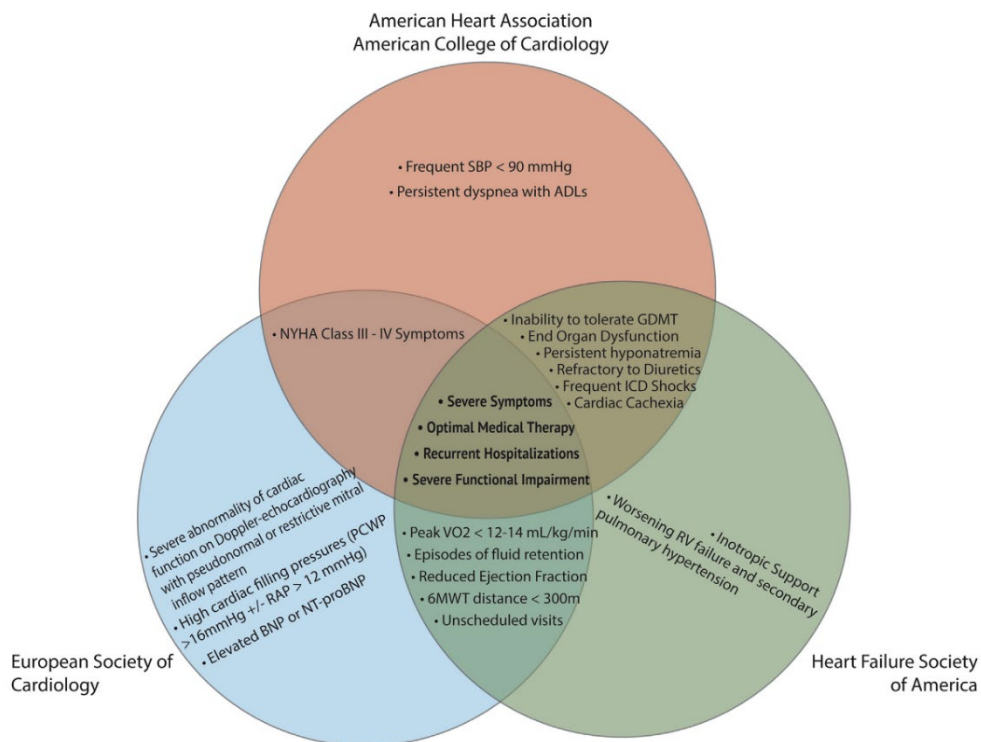
L'insuffisance cardiaque avancée est le stade terminal de l'IC. Sa définition selon les recommandations de la société européenne de cardiologie publiées en 2021 repose sur la présence de quatre critères :



- 1- Symptômes sévères et persistants d'IC (dyspnée stade III ou IV de la New-York Heart Association (NYHA)).
- 2- Une dysfonction cardiaque sévère définie par au moins l'un des éléments suivants :
  - Une FEVG inférieure ou égale à 30 %,
  - Une insuffisance ventriculaire droite isolée (par exemple, ARVC),
  - Des anomalies valvulaires sévères non opérables,
  - Des anomalies congénitales sévères non opérables,
  - Des valeurs de BNP ou NT-proBNP restant élevées (ou en augmentation) et dysfonction diastolique sévère du ventricule gauche ou anomalies structurelles (selon les définitions de l'HFpEF).
- 3- Épisodes de congestion pulmonaire ou systémique nécessitant des diurétiques par voie intraveineuse à haute dose ou des combinaisons de diurétiques, ou des épisodes de bas débit nécessitant des inotropes ou des médicaments vasoactifs, ou des arythmies malignes entraînant plus d'une visite non planifiée ou une hospitalisation au cours des 12 derniers mois.
- 4- Altération sévère de la capacité d'exercice avec incapacité à faire de l'exercice ou faible distance de marche de 6 minutes (<300 m) ou VO<sub>2</sub> max <12 ml/kg/min ou <50 % de la valeur prévue, estimée d'origine cardiaque.<sup>10</sup>

La définition de l'IC avancée n'est pas consensuelle et des définitions différentes sont proposées par d'autres sociétés savantes comme *l'Heart failure Society of America*<sup>11</sup> ou

*l'American Heart association / American college of cardiology (Figure 2).*<sup>12</sup>



*Figure 2: Définition de l'insuffisance cardiaque avancée selon les différentes sociétés savantes d'après Truby et al.<sup>13</sup>. Les différentes sociétés savantes présentent des divergences sur la définition de l'IC avancée mais se rejoignent néanmoins sur la présence habituelle chez des patients ayant une prise en charge médicale optimale de 3 critères incluant des symptômes sévères, des hospitalisations récurrentes, une altération sévère de la capacité d'exercice.*

Ces définitions ont néanmoins en commun, la présence de symptômes sévères, avec un retentissement fonctionnel important et des hospitalisations répétées malgré un traitement médical optimal. La prévalence réelle de l'IC avancée est inconnue, mais représenterait 1 à 10% de la population des patients souffrant d'IC et 0.2% de la population générale des plus de 45 ans.<sup>14,15</sup> La prévalence pourrait même atteindre 14% des patients insuffisants cardiaques dans des études populationnelles récentes.<sup>16</sup> En l'absence de prise en charge spécifique (assistances circulatoires mécaniques ou transplantations cardiaques), le pronostic est sombre avec une durée médiane de survie entre le diagnostic d'IC avancée et le décès de 12.2 mois et une survie à 5 ans de 20%.<sup>15,16</sup> Bien que la FEVG soit intégrée dans les signes de dysfonction cardiaque, le pronostic de l'IC avancée semble similaire quel que soit le phénotype d'IC.<sup>16</sup>

Cette définition comporte plusieurs limites notamment :

- Le stade NYHA III ou IV de la dyspnée : la dyspnée étant un symptôme fluctuant et subjectif dépendant du terrain et de différents mécanismes compensateurs. Plus de 10% des patients ambulatoires ont une dyspnée stade I ou II à l'inscription sur liste de transplantation.<sup>17,18</sup> On peut s'interroger quant à la pertinence de ce critère à la lumière des analyses récentes incluant NYHA et peptides natriurétiques, montrant que des patients « asymptomatiques » à niveaux élevés de peptides natriurétiques ont un pronostic plus défavorable que des patients très symptomatiques avec un niveau plus faible de peptides natriurétiques.<sup>19</sup>
- L'inclusion de plusieurs hospitalisations dans la définition limite l'identification précoce des sujets à haut risque. En effet, chaque hospitalisation est associée à un risque de décès intra-hospitalier. Le seuil d'hospitalisation est par ailleurs très dépendant du système de soins et les hospitalisations sont moins fréquentes en Europe en comparaison au reste du monde.<sup>20</sup>
- La nécessité d'objectiver la symptomatologie par un test de marche ou l'utilisation de la VO<sub>2</sub> est difficile en pratique courante. Cela nécessite des ressources humaines ou matérielles difficiles à mobiliser en consultation traditionnelle.

Néanmoins, cette classification permet d'identifier une population échappant aux thérapeutiques médicamenteuses de l'IC et à très haut risque de décès. Cette population nécessite une prise en charge chirurgicale quand le terrain le permet en discutant la transplantation cardiaque (traitement de référence), ou les assistances circulatoires mécaniques en cas de contre-indication à la transplantation ou d'accès à un greffon difficile.<sup>21-23</sup>

D'autres critères comprenant des paramètres cliniques, biologiques et d'imagerie permettent d'identifier les patients à risque d'hospitalisation pour IC ou de décès et devant faire discuter

un adressage vers les centres tertiaires afin d'évaluer la sévérité de l'IC et proposer une prise en charge adaptée (Tableau 2).

<b>Caractéristiques devant amener à discuter/adresser un patient IC symptomatique (NYHA <math>\geq</math> II) vers un centre tertiaire selon les recommandations ESC/HFA 2021.<sup>10</sup></b>	<b>Acronyme "I NEED HELP" pour l'adressage des patients vers un centre tertiaire<sup>21</sup></b>
<b>Plus d'une admission ou visite non planifiée pour IC dans les 12 derniers mois</b>	<b>Inotropes</b> : Utilisation préalable ou actuelle d'inotropes
<b>Utilisation préalable d'inotropes</b>	<b>NYHA/NP</b> : Classe NYHA persistante III ou IV et/ou taux élevé persistant de BNP ou NT-proBNP
<b>Intolérance aux bêtabloqueurs ou aux inhibiteurs du système rénine-angiotensine / aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-neprilysin (ARNI)</b>	<b>End-Organ Dysfunction</b> : Aggravation de la dysfonction rénale ou hépatique
<b>Fraction d'éjection ventriculaire gauche &lt; 20%</b>	<b>Ejection Fraction</b> : Fraction d'éjection <20%.
<b>Détérioration de la fonction ventriculaire droite</b>	<b>Defibrillator shocks</b> : Chocs électriques appropriés
<b>Détérioration de la Fonction rénale</b>	<b>Hospitalisations</b> : > 1 hospitalisation en 12 mois
<b>Détérioration de la Fonction hépatique</b>	<b>Edema/Escalating diuretics</b> : Surcharge hydrique persistante et/ou besoin croissant de diurétiques
<b>Arythmies ventriculaires/chocs de défibrillateur automatique implantable</b>	<b>Low blood pressure</b> : Pression artérielle systolique constamment basse avec une PAS <90 à 100 mmHg
<b>Besoins croissants en diurétiques pour une congestion persistante</b>	<b>Prognostic medication</b> : Incapacité à augmenter la dose (ou nécessité de diminuer/arrêter) des IEC, bêtabloqueurs, ARNI ou antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes.
<b>Pression artérielle systolique &lt; 90 mmHg et/ou signes d'hypoperfusion périphérique</b>	

Tableau 2: Critères d'adressages précoces vers les centres tertiaires d'après Baudry<sup>24</sup>. Ces critères ont pour objectifs d'identifier des patients à haut risque d'insuffisance cardiaque avancée afin de les adresser vers un centre tertiaire pour une confirmation diagnostic et une prise en charge optimale.

#### 1.1.1.1.6. La classification INTERMACS : spécifique de l'insuffisance cardiaque avancée

La classification INTERMACS est une classification introduite pour homogénéiser les discussions entre médecins et faciliter la sélection des patients pour l'implantation d'assistances circulatoires mécaniques (ACM) au sein de la classe D de la classification Nord-Américaine (Figure 3). Les patients en classe INTERMACS 1 à 3 sont des patients en choc cardiogénique pour lesquels peut se discuter une ACM de courte durée notamment pour les INTERMACS 1 à 2. Les ACM de longue durée peuvent se discuter pour les patients INTERMACS 2 à 5. <sup>25</sup>

- 1- « Crash and burn » : Hypotension persistante malgré une augmentation rapide du traitement inotrope et éventuellement d'un ballon de contre pulsion intra-aortique, avec une hypoperfusion critique des organes.
- 2- « Glissement malgré les inotropes » : Soutien inotrope intraveineux avec des valeurs acceptables de la pression artérielle et une détérioration continue de la nutrition, de la fonction rénale ou de la rétention de liquides (congestion).
- 3- « Stabilité sous inotropes » : Stabilité sous des doses légères à modérées d'inotropes mais présentant une impossibilité de les réduire en raison de l'hypotension, de l'aggravation des symptômes ou d'une dysfonction rénale progressive.
- 4- « Frequent flyer » : Possibilité de réduction des inotropes mais éprouvant des rechutes récurrentes, généralement une rétention hydrique.
- 5- « Cloué à la maison » : Tolérance à l'effort sévèrement limitée : confortable au repos avec une certaine surcharge de volume et souvent une dysfonction rénale.
- 6- « Limité en marchant » : Tolérance à l'effort modérément limitée et absence de surcharge de volume. Fatigue facilement.
- 7- « Stable » : Patient sans déséquilibre hydrique instable actuel ou récent. Classe II ou III de la NYHA.

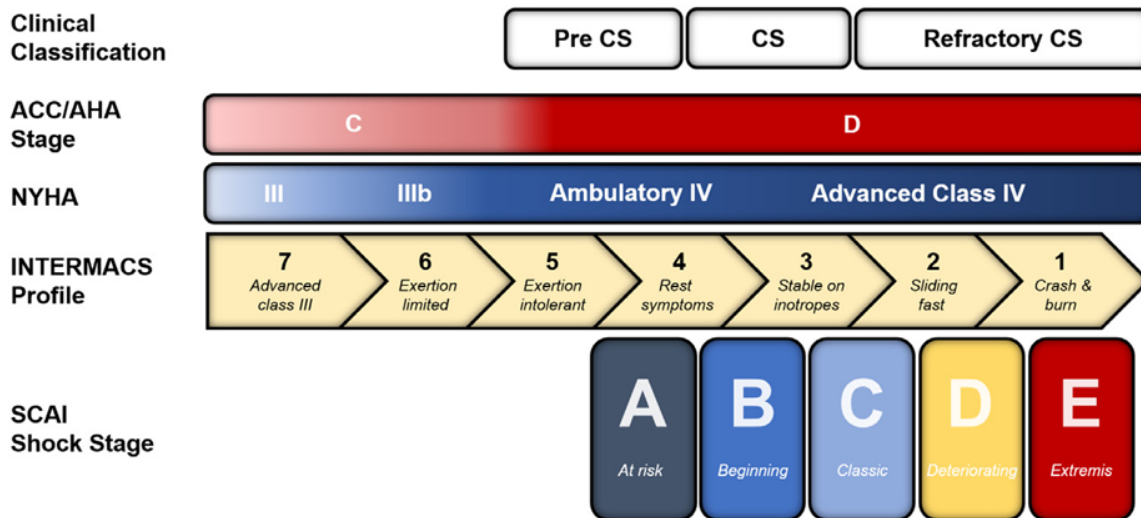


Figure 3: Superpositions et différences entre plusieurs classifications de l'IC incluant le choc cardiogénique et l'IC avancée d'après Abraham et al.<sup>26</sup>

La classification INTERMACS permet d'affiner l'évaluation du risque de décès des patients ambulatoires souffrant d'IC avancée. Dans une série d'un millier de patients IC ambulatoires en classe C et D vu dans un centre tertiaire aux Etats-Unis, dont la moitié était en IC avancée, la probabilité du critère combiné de transplantation cardiaque ou d'implantation d'ACM de longue durée ou la mortalité était respectivement de 11%, 24%, 32% et 51% chez les IC stade C, INTERMACS 7, 6, et  $\leq 5$  respectivement.<sup>27</sup> Dans le registre Medamacs évaluant le pronostic de patients IC avancée NYHA III ou IV, avec des critères de sévérité stricts, la classification INTERMACS à l'inclusion était associée au pronostic. Parmi les patients INTERMACS 4, 52% et 39 % étaient en vie sans nécessité de pose d'ACM de longue durée à 6 mois et un an respectivement.<sup>28</sup> Chaque diminution d'un palier du profil INTERMACS était associée à un risque de décès ou de recours à un dispositif d'assistance ventriculaire gauche considérablement accru jusqu'à 1 an (HR 1.72 [1.20-2.49]), après ajustement pour l'utilisation de bêtabloquants,

le nombre d'hospitalisations pour IC au cours des 6 mois précédents et le quartile du score Seattle Heart Failure Model (SHFM).<sup>28</sup>

#### 1.1.1.2. Epidémiologie et pronostic de l'insuffisance cardiaque

On estime qu'actuellement, 64 millions de personnes souffriraient d'IC à travers le monde.<sup>29</sup> L'incidence annuelle en Europe varie entre 2 et 6 pour 1000 avec une médiane à 3.2 (2.66-4.17) pour 1000 personne-année.<sup>30</sup> La médiane de prévalence est de 1.7% avec des variations importantes (1.2% en Grèce et Espagne et plus de 3% en Allemagne et Lituanie).<sup>30</sup> L'incidence serait globalement stable dans les pays occidentaux mais serait en hausse dans les pays à faible revenu en raison d'une transition vers un mode de vie « occidental ». <sup>31</sup> De façon similaire, la proportion de l'HFpEF est en hausse en raison du vieillissement de la population et d'une meilleure identification de la pathologie.<sup>31,32</sup> Dans une étude récente reprenant les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) en France, entre 2013 et 2018 il y avait 1.5 millions d'hospitalisations pour IC nouvellement diagnostiquée dont 31% correspondant à des patients entre 18 et 70 ans.<sup>33</sup> Sur la période, les hospitalisations chez les moins de 50 ans représentaient 70 000 séjours.<sup>33</sup> L'incidence était globalement en augmentation sur la période en raison d'une augmentation de la cardiopathie ischémique chez les hommes entre 35 et 50 ans.<sup>33</sup> On estime que le taux annuel d'hospitalisation pour IC est de 239 pour 100 000.<sup>34</sup> En France, la mortalité des patients hospitalisés pour une première décompensation cardiaque varie entre 6 et 8% en intra-hospitalier, entre 27 et 30% dans l'année qui suit et atteint 40% à 2 ans.<sup>35,36</sup> L'IC entraîne d'importantes dépenses de santé estimées à plus de 2.5% des dépenses globales.<sup>34</sup>

Les patients souffrant d'IC peuvent présenter un nombre important de symptômes dont la sévérité est variable. Les symptômes les plus classiquement retrouvés sont la fatigue, l'essoufflement, l'orthopnée et la dyspnée paroxystique nocturne.<sup>10,37</sup> Les signes classiques associent entre autres, l'apparition d'œdèmes périphériques, d'ascites ou de turgescence

jugulaire ainsi qu'une prise de poids. La sévérité des signes et symptômes augmente avec l'aggravation de la pathologie et sont constants dans l'IC avancée.<sup>14,38</sup> On estime que le fardeau lié aux symptômes de l'IC serait comparable à celui observé chez les patients atteints d'une tumeur maligne avancée ou du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).<sup>39,40</sup> Dans une étude récente sur données de santé publiée chez des patients souffrant de cancer (n=67218) ou d'IC (n=96772) avec une survie d'au moins 12 mois, les auteurs ont montré que la prévalence des troubles dépressifs ou anxieux était de 23% chez les patients souffrant d'IC. En analyse multivariée, l'IC était associée à une augmentation du risque de troubles dépressifs ou anxieux de 20% par rapport aux cancers après ajustement sur l'âge, le sexe et les comorbidités (diabète, obésité, hypertension, troubles du métabolisme lipidique, maladie artérielle périphérique, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral incluant les AIT, troubles hépatiques, maladies de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum, maladies respiratoires chroniques, et ostéoarthrite).<sup>41</sup> Lorsque le type de cancer était pris en compte, on ne retrouvait pas de différence significative entre l'IC et le cancer du sein (HR 1.01, p=0.610) alors que l'IC était associée à une augmentation des troubles dépressifs ou anxieux par rapport aux cancers digestifs (HR 1.17 p<0.001) et de la prostate (HR 1.66 p<0.001).<sup>41</sup>

### 1.1.2. Maladie rénale

#### 1.1.2.1. Définitions et classifications de l'insuffisance rénale

Les anomalies de la fonctions rénales sont actuellement divisées en trois catégories : maladie (ou insuffisance) rénale aiguë (Acute Kidney Disease = AKD), lésion rénale aiguë (Acute Kidney Injury = AKI) et maladie rénale chronique (Chronic Kidney Disease = CKD) selon l'organisation *Kidney Disease : Improving Global Outcomes* (KDIGO).



#### 1.1.2.1.1. Maladie rénale chronique (CKD)

La CKD est définie comme des anomalies de la structure ou de la fonction rénale, présentes pendant plus de 3 mois, avec des implications pour la santé. Les critères de la CKD reposent sur la présence d'au moins un des éléments suivants présents pendant plus de 3 mois :

- Marqueurs de dommage rénal (un ou plusieurs) :
  - Albuminurie (taux d'excrétion d'albumine  $\geq 30$  mg/24 heures ; rapport albumine-créatinine  $\geq 30$  mg/g [ $\geq 3$  mg/mmol])
  - Anomalies du sédiment urinaire
  - Anomalies électrolytiques et autres dues à des troubles tubulaires
  - Anomalies détectées par histologie
  - Anomalies structurelles détectées par imagerie
  - Antécédents de transplantation rénale
- Diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) :
  - DFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (catégories de DFG G3a–G5)

La classification de la CKD se base sur la cause, la catégorie du DFG, et la catégorie d'albuminurie.<sup>42</sup>

- Catégories selon le DFG (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) :
  - G1 :  $\geq 90$  - Normal ou élevé
  - G2 : 60–89 - Légèrement diminué\*
  - G3a : 45–59 - Légèrement à modérément diminué
  - G3b : 30–44 - Modérément à sévèrement diminué
  - G4 : 15–29 - Sévèrement diminué
  - G5 :  $< 15$  - Insuffisance rénale terminale

- Catégories d'albuminurie (selon le taux d'excrétion d'albumine (Albumin excretion rate = AER) et le rapport albumine-créatinine (Albumin-to-Creatinine Ratio = ACR)) :
  - A1 : AER <30 mg/24h - ACR <3 mg/mmol - ACR <30 mg/g - Normal à légèrement augmenté
  - A2 : AER 30-300 mg/24h - ACR 3-30 mg/mmol - ACR 30-300 mg/g - Modérément augmenté
  - A3 : AER >300 mg/24h - ACR >30 mg/mmol - ACR >300 mg/g – Sévèrement augmenté

Cette classification permet d'estimer le risque de décès ainsi que les événements cardiovasculaires et rénaux. Par ailleurs, les recommandations KDIGO proposent d'adapter la fréquence de suivi selon le risque (Figure 4).

Guide to Frequency of Monitoring (number of times per year) by GFR and Albuminuria Category				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	1	2
	G2	Mildly decreased	60–89	1 if CKD	1	2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	1	2	3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	2	3	3
	G4	Severely decreased	15–29	3	3	4+
	G5	Kidney failure	<15	4+	4+	4+

Figure 4 : Grille de DFG et d'albuminurie pour refléter le risque d'évènements cardiovasculaires et rénaux ainsi que le risque de progression de la CKD par intensité de coloration (vert, jaune, orange, rouge, rouge foncé). Les nombres dans les cases sont un guide pour la fréquence de surveillance conseillée (nombre de fois par an) d'après les recommandations KDIGO.<sup>42</sup>

### 1.1.2.1.2. La lésion rénale aiguë (AKI)

La définition la plus consensuelle de la lésion rénale aiguë repose actuellement sur les critères KDIGO de 2012.<sup>43</sup>

- L'AKI est définie par la survenue d'au moins l'un des critères suivants (Tableau 3) :
  - Augmentation de la créatinine sérique de  $\geq 0,3$  mg/dl ( $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/l}$ ) dans les 48 heures ;
  - Augmentation de la créatinine sérique à  $\geq 1,5$  fois la valeur de base, supposée ou connue survenue dans les 7 jours précédents ;
  - Volume urinaire  $< 0,5$  ml/kg/h pendant 6 heures.

La sévérité de l'AKI repose sur l'augmentation de la créatinine et du débit urinaire selon les valeurs ci-dessous (Tableau 3) :

Stade	Créatinine Sérique	Débit Urinaire
Stade 1	1,5 à 1,9 fois la valeur de base OU augmentation $\geq 0,3$ mg/dl ( $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$ )	$< 0,5$ ml/kg/h pendant 6 à 12 heures
Stade 2	2,0 à 2,9 fois la valeur de base	$< 0,5$ ml/kg/h pendant $\geq 12$ heures
Stade 3	3,0 fois la valeur de base OU augmentation de la créatinine sérique à $\geq 4,0$ mg/dl ( $\geq 353,6$ $\mu\text{mol/l}$ ) OU initiation d'un traitement de suppléance rénale OU, chez les patients de moins de 18 ans, diminution du DFG à $< 35$ ml/min par $1,73$ m <sup>2</sup>	$< 0,3$ ml/kg/h pendant $\geq 24$ heures OU anurie pendant $\geq 12$ heures.

Tableau 3 : Sévérité de l'AKI selon les recommandations KDIGO 2012.<sup>43</sup>

Il est préconisé dans ces recommandations d'identifier la cause de l'AKI en se basant sur l'exposition à une situation à risque et en recherchant des facteurs de susceptibilité chez le

patient. Il intéressant de noter que l'IC aiguë n'était pas notée comme situation à risque et que l'IC chronique n'était pas listée comme facteur de susceptibilité.<sup>43</sup>

### 1.1.2.1.3. La maladie (ou insuffisance) rénale aiguë (AKD)

Les définitions de la CKD et de l'AKI avaient été définies il y a plus de 10 ans permettant d'homogénéiser ses critères et d'ouvrir à une standardisation des pratiques et des protocoles de recherche. L'AKI était définie par une durée inférieure à 7 jours en l'absence d'atteinte structurelle rénale.<sup>44</sup>. La définition de l'AKD a été introduite pour englober la période entre 7 jours et 3 mois ou en cas de lésions structurelles. Quand la durée de l'atteinte rénale dépasse 3 mois, on parle de CKD. L'AKD est donc définie par une durée inférieure à 90 jours en présence d'un marqueur d'atteinte structurelle ou fonctionnelle ne rentrant pas dans la définition de l'AKI (durée inférieure à 7 jours sans atteinte structurelle) (Figure 5).

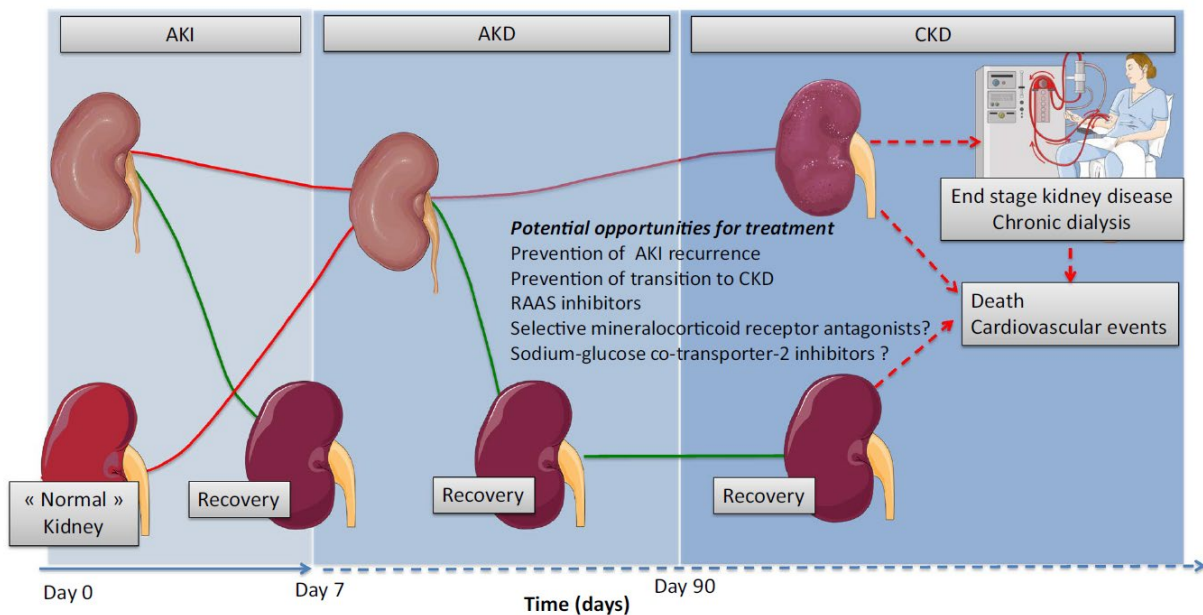


Figure 5: Continuum entre l'AKI, l'AKD et le CKD en l'absence de récupération de la fonction rénale.

- Marqueurs d'atteinte structurelle (un ou plusieurs) :
  - Albuminurie
  - Hématurie

- Pyurie
- Ou marqueurs d'atteinte fonctionnelle :
  - AKI
  - Ou DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
  - Ou diminution du DFG ≥ 35%
  - Augmentation de la créatinine sérique à ≥ 1,5 fois la valeur de base

#### 1.1.2.2. Épidémiologie et pronostic de l'insuffisance rénale

On estime que la prévalence mondiale de la CKD, tous stades de sévérité confondus, est comprise entre 7 et 12% et l'estimation en Europe et Amérique du Nord avoisinerait les 11%.<sup>45,46</sup> On retrouve une majoration du risque de décès dès que le DFG passe sous le seuil de 75 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ou que l'ACR dépasse 5 mg/g (0.6 mg/mmol).<sup>47</sup> Par ailleurs, ce risque augmente proportionnellement avec la sévérité de l'atteinte. Un DFG réduit serait impliqué dans 4 % des décès dans le monde, plus de la moitié de ces décès étant attribuables à des maladies cardiovasculaires.<sup>48</sup> En effet, les patients avec une CKD ont une importante morbidité et mortalité cardiovasculaire incluant le risque de cardiopathie ischémique, d'IC, de fibrillation atriale, d'accidents vasculaires cérébraux et de mort subite.<sup>49</sup> La mortalité cardiovasculaire représente environ 40 à 50 % de l'ensemble des décès chez les patients en stades avancés de la CKD (stade 4 et 5), contre 26 % chez ceux ayant une fonction rénale normale.<sup>50</sup>

L'incidence de l'AKI est non connue chez les patients ambulatoires et pourrait atteindre 12% chez les patients hospitalisés en soin conventionnel et 57% lors des séjours en soins intensifs.<sup>51,52</sup> Les patients présentant un épisode d'AKI ont une augmentation du risque de décès et d'avoir un DFG < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> à la sortie d'hospitalisation.<sup>51,52</sup>

Dans une étude ayant suivi jusqu'à 8 ans une population de plus d'un million de résidents en Alberta (Canada), la survenue de l'AKD touchait 4.4% de la population globale dont 3.8% sans

antécédent de CKD.<sup>44</sup> La survenue d'AKD était associée à l'apparition ou l'aggravation de la CKD, et une augmentation de 42% du risque de décès.<sup>44</sup>

### 1.1.3. Généralités sur le syndrome cardio-rénal

#### 1.1.3.1. Définition et physiopathologie

Les interactions bidirectionnelles entre le cœur et le rein sont décrites depuis plus de 100 ans et l'utilisation du terme syndrome cardio-rénal est retrouvé dans des publications datant des années 1920.<sup>53,54</sup> Cependant, l'utilisation du terme syndrome cardio-rénal restera assez marginal jusqu'au milieu des années 2000. Les risques d'aggravation de la fonction rénale lors des décompensations cardiaques et les risques de réhospitalisation et de décès étaient très bien décrits. Notamment en raison de la difficulté d'introduction et de titration des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et du risque de résistance aux diurétiques dans cette population.<sup>55</sup>

Il faudra attendre 2008, pour avoir une première définition consensuelle du syndrome cardio-rénal reposant sur 5 grands types (Figure 6) ayant pour objectif de décrire la physiopathologie (organe principalement atteint), le délai (aigu ou chronique) et la présence d'un dysfonctionnement concomitant du cœur et du rein.<sup>56,57</sup> Bien que cette définition soit controversée, elle permet d'uniformiser la définition et de différencier des physiopathologies différentes, notamment pour la création de modèles expérimentaux et a récemment été approuvé par l'American Heart Association (AHA).<sup>58</sup>

- Type 1 : altération cardiaque aiguë conduisant à une lésion rénale aiguë
- Type 2 : Altération cardiaque chronique conduisant à une atteinte rénale
- Type 3 : Lésion rénale aiguë conduisant à une altération cardiaque
- Type 4 : Maladie rénale chronique conduisant à une altération cardiaque
- Type 5 : Conditions systémiques conduisant à une atteinte concomitante cardiaque et rénale.

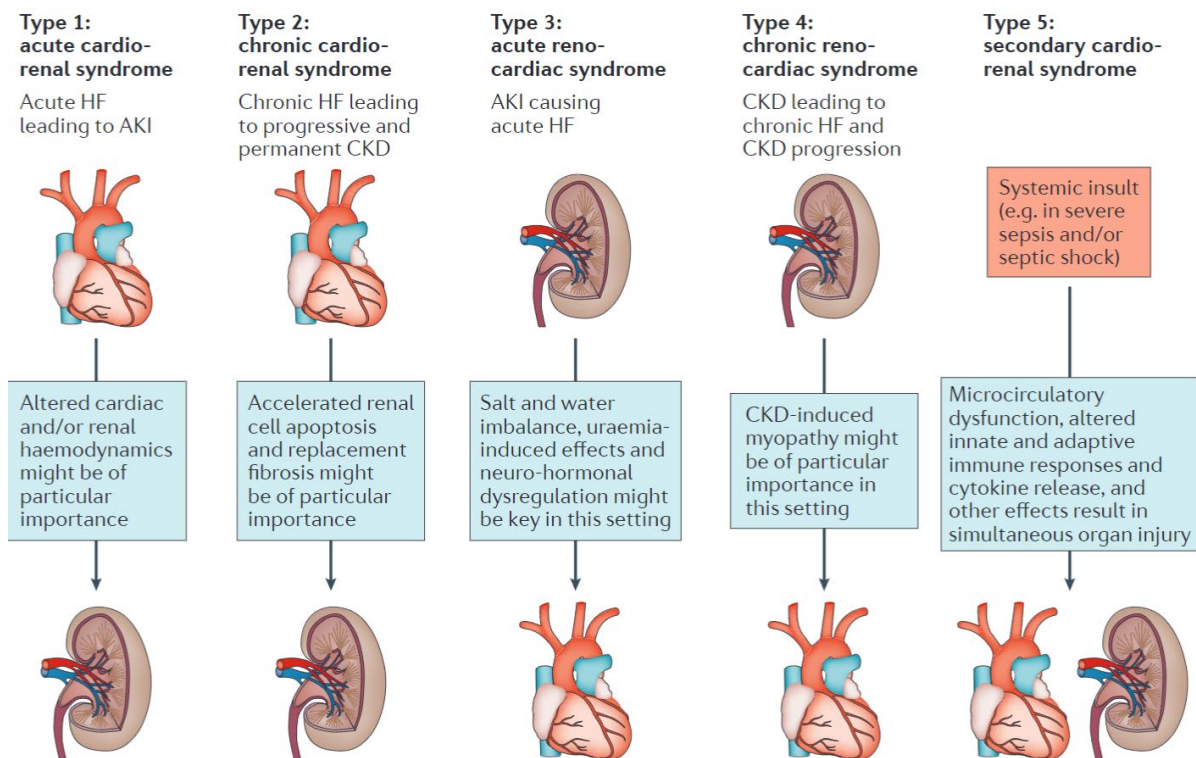


Figure 6: Définitions des syndromes cardio-rénaux. Selon Scheffold JC et al, Nature Reviews Nephrology, 2016.<sup>59</sup>

Cette définition chronologique et unidirectionnelle a le mérite de simplifier la chronologie de l'atteinte d'organe mais a plusieurs limites. Premièrement, elle ne rend pas compte de la complexité et de la multiplicité des phénomènes et de leur simultanéité chez un patient donné. De plus, elle réunit au sein de la même entité des atteintes très différentes comme l'atteinte rénale de l'endocardite et celle de l'IC aiguë dans le type 1. Deuxièmement, contrairement aux définitions KDIGO ou à la définition universelle de l'IC, elle ne repose pas sur des critères objectifs évalués par biomarqueurs (peptides natriurétiques, créatinine ou diurèse) et n'inclut pas de niveau de gravité. Troisièmement, l'absence de stratégie thérapeutique par type d'atteinte rend cette classification plus illustrative plus qu'opérationnelle. Enfin, dans une étude élégante, Halimi et al. ont montré que la présence simultanée d'une atteinte cardiaque et rénale était associée à un surrisque d'évènements cardiovasculaires ou de décès (cardiovasculaires ou



toutes causes) par rapport à une atteinte isolée, mais que la chronologie de l'atteinte et donc le type de SCR n'avait pas d'implication pronostique.<sup>60</sup> L'ensemble de ces limites rendent l'utilisation de cette classification très limitée en pratique courante, puisqu'elle n'a finalement pas d'implication thérapeutique.

Plus récemment, certains auteurs ont essayé de proposer une version plus longitudinale du syndrome cardio-rénal partant des facteurs de risque cardiovasculaire communs à l'origine des atteintes cliniques ou infracliniques cardiaques et rénales. Ces facteurs de risque communs incluent le vieillissement, l'hypertension, l'obésité, le diabète et provoquent une augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation systémique. Ces modifications physiopathologiques entraînent l'altération progressive de la fonction des deux organes et favorisent la survenue de décompensations, parfois incomplètement réversibles, entraînant à terme une atteinte terminale des deux organes se manifestant par une augmentation progressive de la fibrose.<sup>61,62</sup>

Les interactions cardio-rénales étant quasi systématiques dans l'IC et à l'origine d'une atteinte progressive des deux organes, certains auteurs proposent de faire évoluer le concept de SCR vers celui de désordre cardiovasculaire et rénal chronique ou vers celui de syndrome cardiovasculaire-rénal-métabolique.<sup>63,64</sup> Les raisons motivant cette évolution sont l'absence de synergie entre l'atteinte cardiaque et rénale sur le risque de décès et le manque de validation de la précédente théorie par les modèles animaux.<sup>63</sup> Zocalli et al. proposent de ne plus utiliser la classification des SCR de type 1, 3 et 5 en se limitant à l'atteinte isolée de l'organe (IC aiguë, lésion rénale aiguë et sepsis pour le type 5 notamment) et de fusionner le type 2 et 4 dans une entité appelée trouble (ou désordre) cardiovasculaire-rénal chronique.<sup>63</sup> En effet, il existe des voies de signalisations pathologiques modifiables communes aux maladies cardiovasculaires et rénales induites par la sédentarité, le diabète de type 2, l'hypertension, le tabac et les apports alimentaires excessifs et plus récemment, d'autres facteurs de risques communs aux 2 organes ont été mis en évidence comme la pollution ou la modification du microbiome.<sup>62,63</sup> Il est

intéressant de noter que le poids respectif des différents facteurs de risque sur les événements cardiovasculaires et la progression de l'atteinte cardio-rénale pourrait évoluer au cours du temps. Les facteurs de risque métaboliques classiques semblent associés de façon majeure aux événements cardiovasculaires à la phase initiale de la pathologie et le risque respectif associé décroît avec l'aggravation du SCR. A l'opposé, le risque relatif associé aux facteurs de risque en lien avec la dysfonction cardio-rénale est progressivement croissant avec l'atteinte progressive des 2 organes. Contrairement aux facteurs de risque précédents, les facteurs environnementaux semblent associés à un risque cardiovasculaire stable quelle que soit la phase de la maladie (Figure 7).

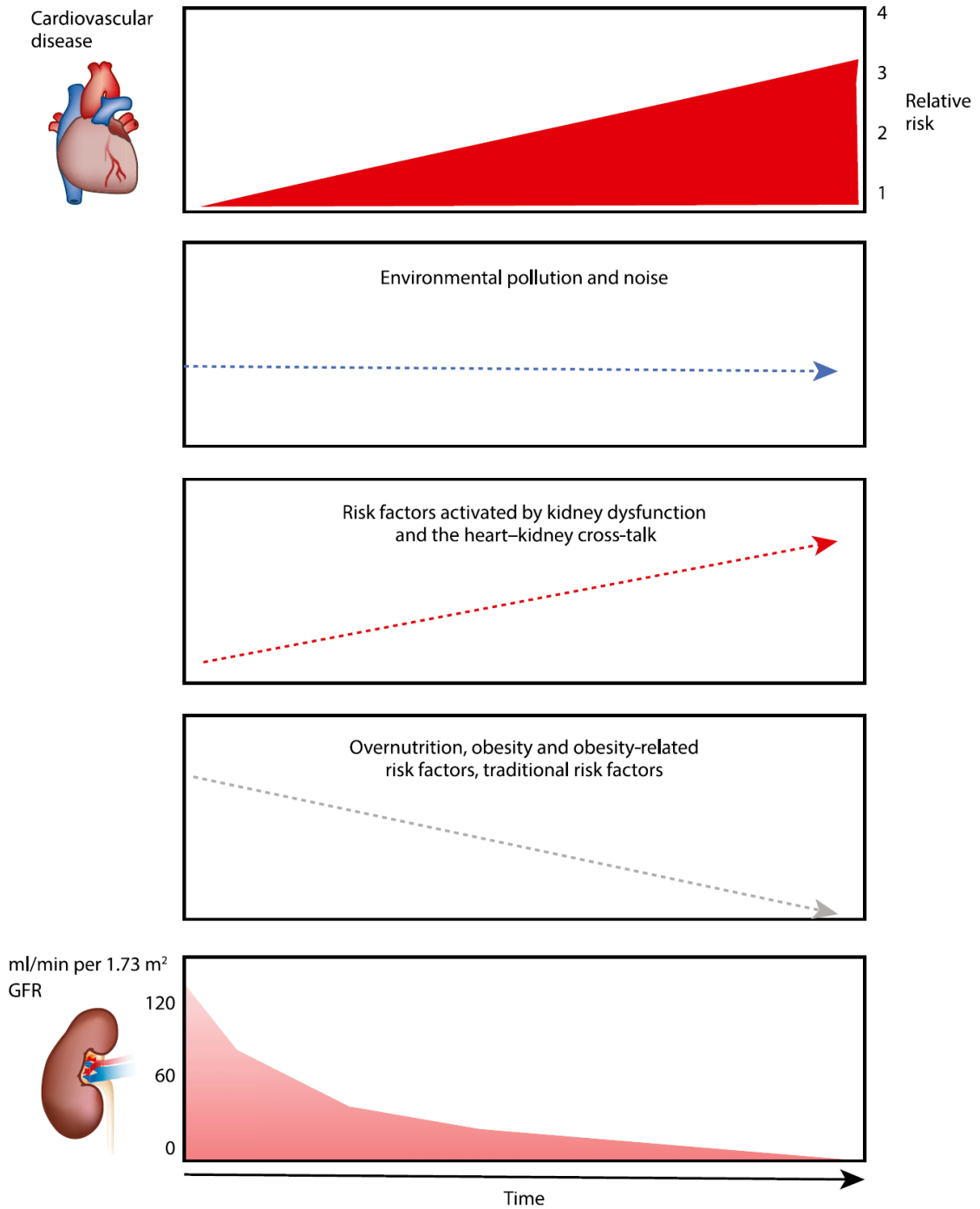


Figure 7: Rôles respectifs des différents facteurs de risque sont associés à l'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires et à la progression du syndrome cardio-rénal en fonction du temps selon Zocalli et al.<sup>63</sup>

Une autre façon de représenter ce concept est de montrer que les facteurs de risque métaboliques vont conduire à une atteinte cardiaque ou rénale pouvant se présenter sous différents phénotypes. Une fois ces phénotypes en place, il y a une activation de voies métaboliques

communes associant le SRAA, le SNS, l'inflammation, la dysfonction endothéliale et l'anémie accélérant la fibrose et le déclin de fonction des 2 organes. Cela entraîne une augmentation du risque de décompensation à l'origine d'un cercle vicieux (Figure 8). L'efficacité des thérapeutiques bloquant le SRAA ainsi que les inhibiteurs des sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2i) sur les complications cardiaques et rénales est un argument supplémentaire pour la théorie uniciste du trouble cardiovasculaire-rénal chronique.<sup>63</sup>

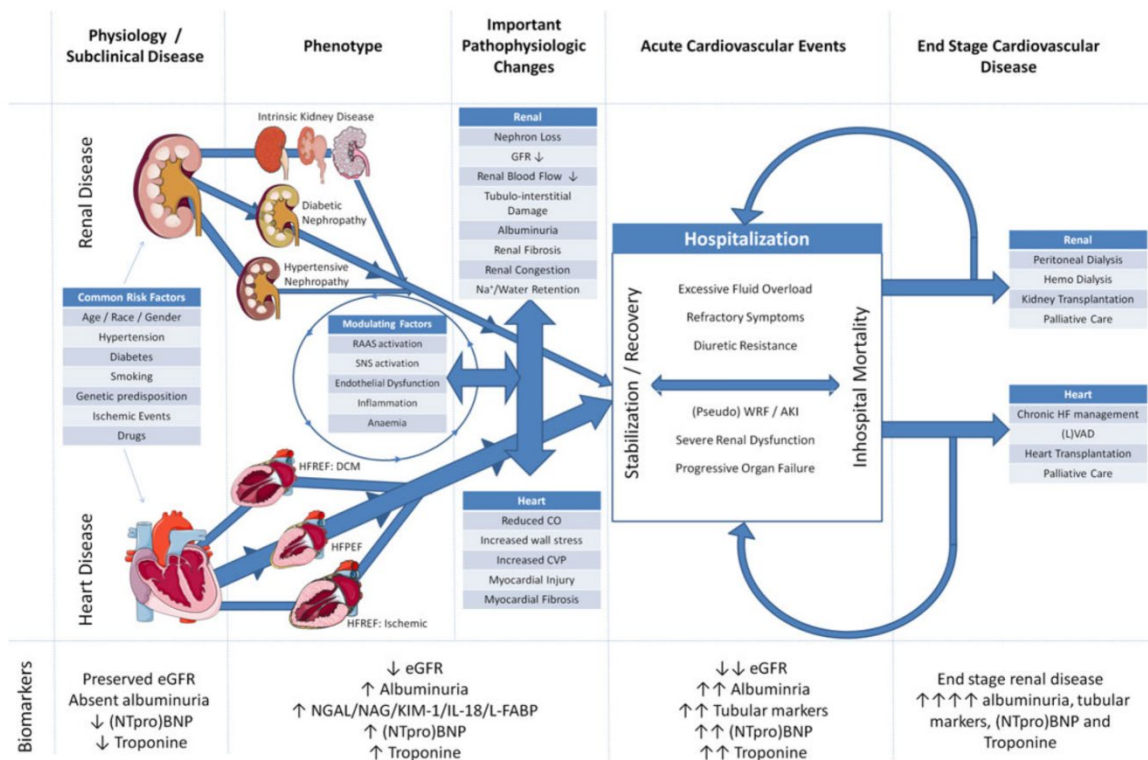


Figure 8: Voies physiopathologiques de l'interaction cardio-rénale. Selon Damman et al, European Heart Journal. 2015<sup>61</sup>

### 1.1.3.2. Concept de la dégradation de fonction rénale dans le syndrome cardio-rénal

Comme nous l'avons vu précédemment, les définitions de l'AKI, l'AKD et la CKD ont changé au cours du temps. Les études centrées sur l'IC ont décrit comme dégradation de la fonction rénale (worsening renal function = WRF) les variations de créatinine, cystatine C ou de DFG lors des décompensations cardiaques en analysant notamment l'interaction avec l'efficacité du

traitement par diurétique de l'anse. Dans sa méta-analyse, Damman et al. montrent que les seuils utilisés pour le diagnostic de WRF étaient très variables selon les études (augmentation de créatinine de 26.5 ou 44.2  $\mu\text{mol/L}$  ou une augmentation de cystatine C de 0.3mg/L ou une baisse de 20% du DFG estimé).<sup>65</sup> Les mêmes auteurs proposent d'utiliser la définition de l'AKI pour les atteintes inférieures à 7 jours et le WRF pour les atteintes entraînant une augmentation supérieure ou égale à 26,5  $\mu\text{mol/L}$  par litre ou supérieure ou égale à 25 % du taux de créatinine sérique ou une diminution supérieure ou égale à 20 % du DFG sur une durée comprise entre 1 et 26 semaines. Il est intéressant de noter que cette définition n'a pas été validée actuellement et se superpose aux définitions de l'AKD et de la CKD utilisées par les néphrologues.<sup>66</sup> Ces différences s'expliquent par des mécanismes physiopathologiques spécifiques du SCR en faisant une entité différente sur les modalités d'évolution au cours du temps de la fonction rénale et de ces biomarqueurs.

#### 1.1.3.3. Épidémiologie et pronostic du syndrome cardio-rénal

La prévalence de la CKD chez les patients IC (indépendamment du phénotype) semble stable entre 2005 et 2014, et estimé aux alentours de 60%.<sup>67</sup> Dans une étude récente incluant plus de 360,000 patients hospitalisés pour IC aux Etats-Unis, 64% avaient un DFG < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> et 5% étaient en dialyse chronique.<sup>68</sup> Bien que l'épidémiologie du SCR dans la population d'IC avancée ne soit pas décrit précisément en raison de la grande hétérogénéité des cohortes de patients IC avancés. Néanmoins, la prévalence de la CKD et les épisodes d'AKI ou d'AKD (ou WRF selon la définition retenue) sont fréquents dans cette population sévère.<sup>69-72</sup>

#### 1.1.3.4. Pronostic du syndrome cardio-rénal

##### 1.1.3.4.1. Pronostic à courts termes

Patel et al. ont montré que le DFG à l'admission des patients hospitalisés pour une décompensation cardiaque était associé à leur mortalité intra-hospitalière :<sup>68</sup> Un DFG < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> multipliait par 2.4 à 3.5 le risque de décès intra hospitalier selon le phénotype

de l'IC par rapport aux patients avec un DFG normal à l'admission alors que la dialyse multipliait le risque par 3.2 à 5.5 (Figure 9).<sup>68</sup> L'association était plus marquée chez les patients ayant une HFrEF avec une interaction significative avec le phénotype de l'IC.<sup>68</sup>

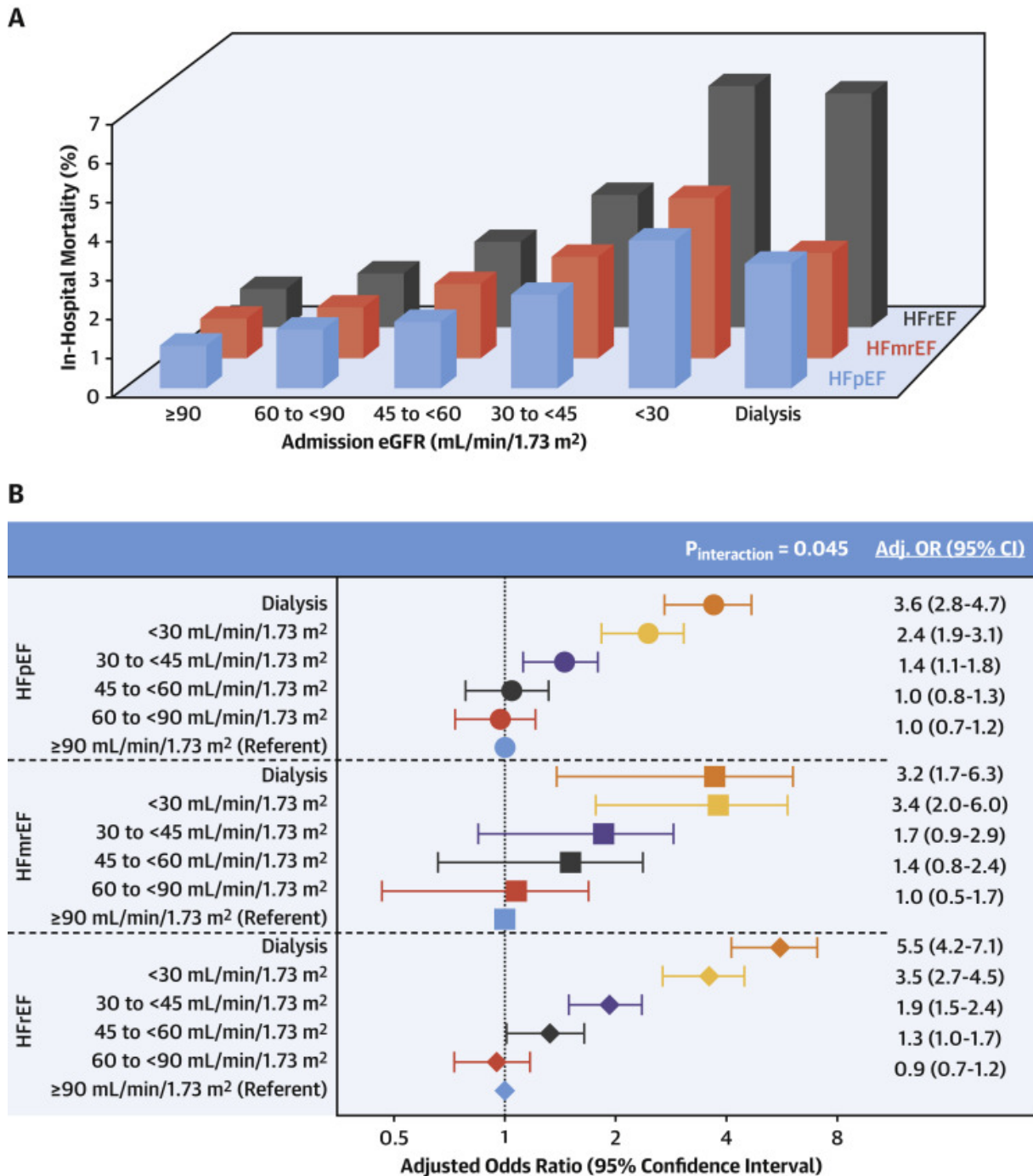


Figure 9: Associations du taux de filtration glomérulaire estimé à l'admission et de la mortalité intra-hospitalière par catégorie de fraction d'éjection ventriculaire gauche d'après Patel et al.<sup>68</sup>

#### 1.1.3.4.2. Pronostic à moyen et long terme

Il existe des données anciennes sur l'association entre la fonction rénale et les événements cardiovasculaires chez l'IC. En effet, dans les données publiées en 2006 du programme CHARM incluant 3 essais cliniques randomisés ayant inclus des patients avec une FE altérée et préservée, le DFG était un prédicteur indépendant de survenue d'hospitalisation pour IC ou de décès cardiovasculaire. Le risque augmentait de plus de 50% si le DFG était inférieur à 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> et de 86% si <45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (Figure 10).<sup>73</sup>

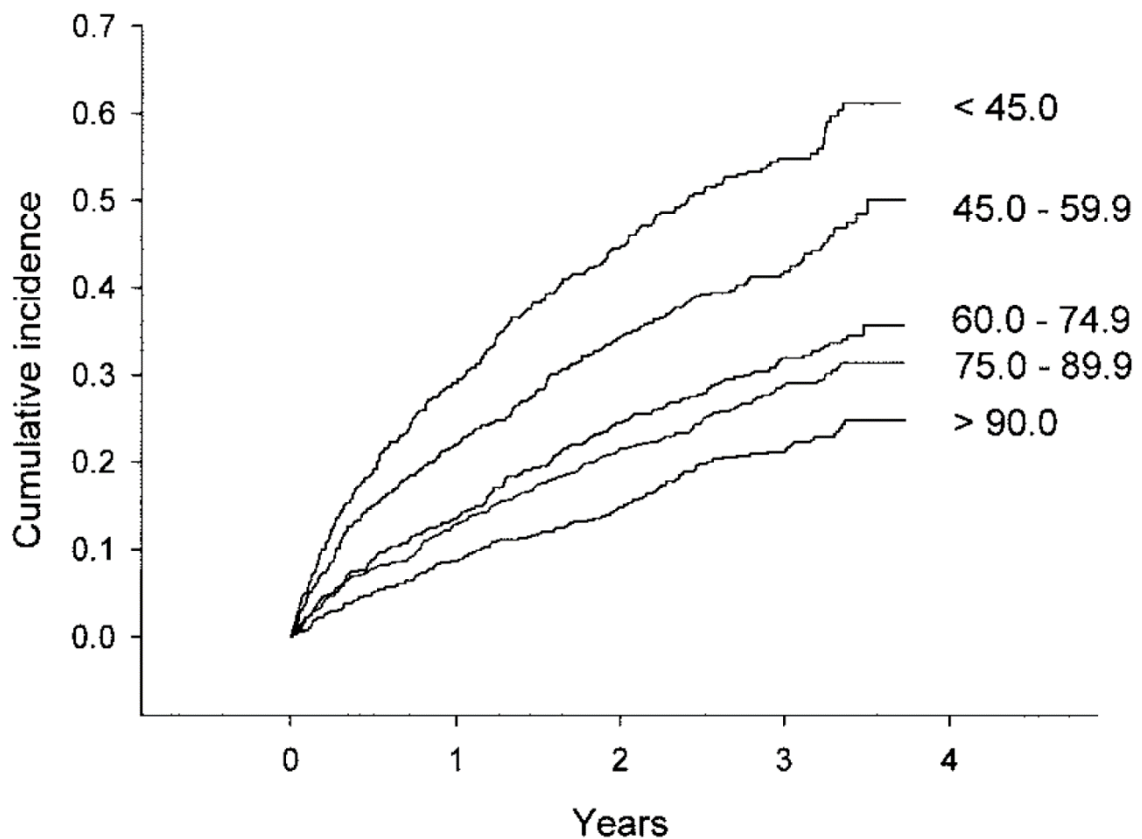


Figure 10: Courbes de Kaplan-Meier de l'incidence cumulative du décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation non planifiée pour insuffisance cardiaque selon le DFG d'après Hillege, Hans, et al. Circulation, 2006.<sup>73</sup>

Plus récemment, malgré les thérapeutiques disponibles, un DFG < 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> à l'admission lors d'une hospitalisation pour IC était associée à une augmentation de 58% et 68%

de la mortalité toute cause à un an en cas de HFpEF et HFrEF, respectivement sans interaction avec le phénotype de l'IC.<sup>67</sup>

Dans une méta-analyse qui évaluait le risque associé à la CKD dans l'IC (issus de cohortes, d'essais cliniques randomisés, de registres) ayant inclus plus d'un million de patients dont 32% avec une CKD. La mortalité après un suivi médian de 681 jours était respectivement de 11 et 16% en l'absence et en présence de CKD respectivement.<sup>65</sup> Cela correspondait à un odds ratio de décès de 2.34 [2.20–2.50].<sup>65</sup> Dans une étude épidémiologique ayant analysée l'ensemble des patients hospitalisés en France en 2012, et évaluée l'association entre l'IC, et la CKD ou l'atteinte combinée des 2 organes (cardio-rénale, réno-cardiaque ou simultanée selon la chronologie) et les évènements cardiovasculaires, les auteurs ont montré que l'atteinte des 2 organes était associée à un risque additif d'évènements. En effet, la présence d'un syndrome cardio-rénal indépendamment de la chronologie des 2 organes était associée à des taux plus élevés de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes, d'hospitalisations pour IC, d'infarctus du myocarde et d'AVC par rapport aux atteintes cardiaques ou rénales isolées (Figure 11).<sup>60</sup> L'atteinte des 2 organes quelle que soit l'atteinte initiale multipliait par 1,5 à 2 le risque de mortalité cardio-vasculaire ou toutes causes.<sup>60</sup> Il est donc important de sortir de la prise en charge en silo de l'IC et de la CKD afin d'avoir une évaluation et une prise en charge globales.



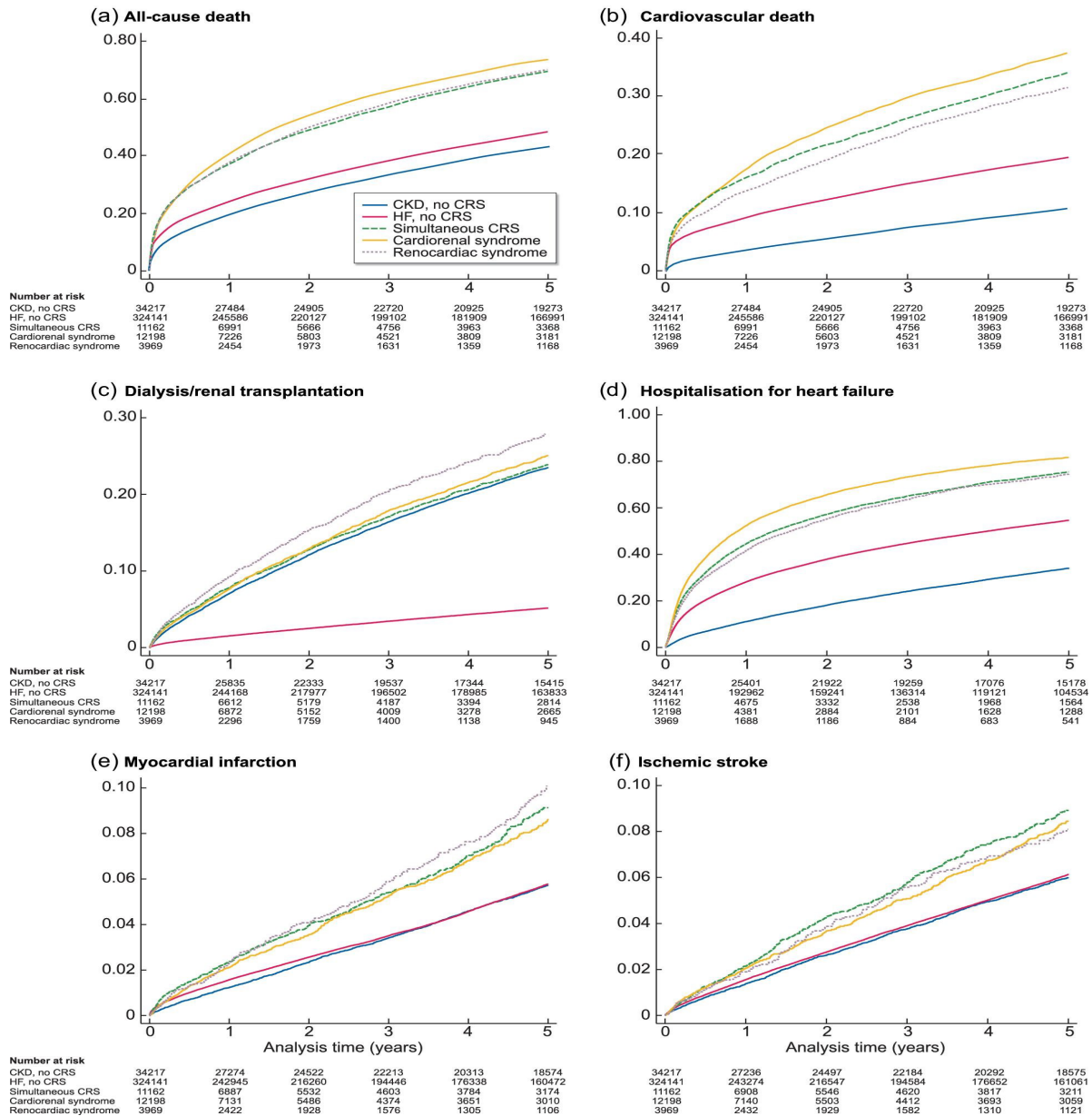


Figure 11: Incidences cumulatives des principaux résultats chez les patients atteints de CKD, d'IC et selon le type de syndrome cardio-rénal.

### 1.1.3.5. Association entre débit de filtration glomérulaire et prescription thérapeutique en IC

La CKD sévère (DFG < 30ml/min/1.73m<sup>2</sup>) était historiquement un critère d'exclusion de la quasi-totalité des études randomisées des thérapeutiques de classe I de l'IC limitant les données sur l'efficacité rénale et cardiaque de ces thérapeutiques ainsi que les effets indésirables. L'autorisation de mise sur le marché reprend pour la plupart des thérapeutiques le seuil utilisé

dans les essais, préconisant une précaution d'emploi ou une contre-indication à l'utilisation de ces thérapeutiques dans les populations ayant une CKD sévère. Cependant, le bénéfice sur la réduction de mortalité toute cause et le critère composite d'hospitalisation pour IC ou mortalité cardiovasculaire n'est pas dépendant du DFG jusqu'au stade 3B ( $\geq 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) quelle que soit la classe médicamenteuse de classe I incluant les IEC ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et inhibiteurs de la néprilysine (ARNI), bêtabloquants, antagoniste du récepteur minéralocorticoïde (MRA), inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2i) (Figure 12).<sup>58,74</sup>

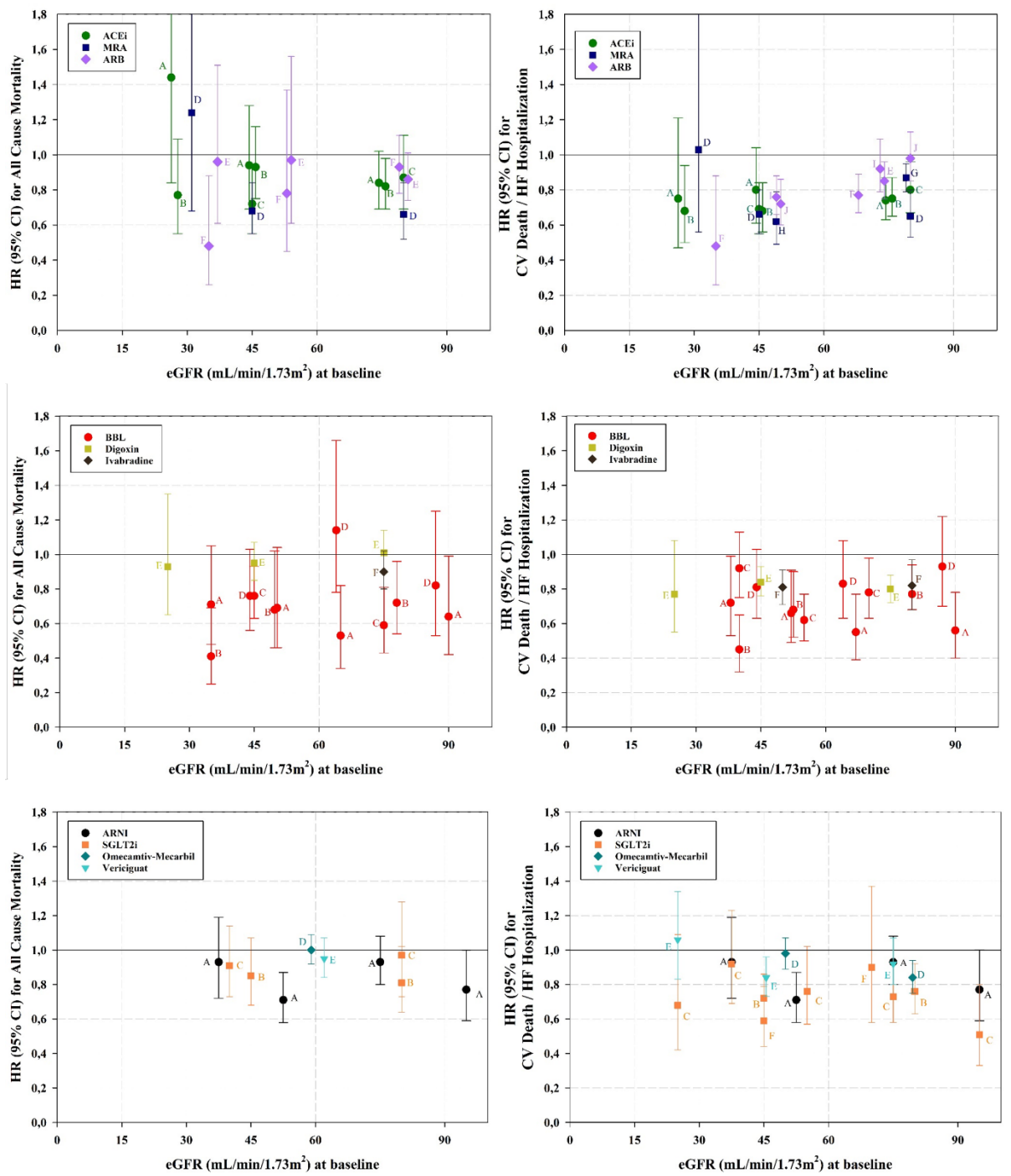


Figure 12 : Effet sur le risque de mortalité et de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation ou IC des principales classes thérapeutiques de l'IC. Ces résultats montrent que pour les thérapeutiques de classe I, on n'observe pas d'interaction évidente avec le DFG dans l'efficacité sur la réduction des événements.

Cette représentation graphique ne mettant pas en évidence d'interaction avec le DFG, il semble légitime de penser que les bénéfices pourraient se maintenir à des DFG inférieurs à 30

ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Chez les patients ayant une CKD stade 4 (15-30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), des données avec un niveau de preuve moyen existent sur les bénéfices des bêtabloquants, IEC et MRA sur la mortalité toutes causes et des données moyennes à fortes existent sur la réduction du critère composite d'hospitalisation pour IC ou mortalité cardiovasculaire avec les IEC, MRA et SGLT2i (Figure 13).<sup>74</sup> Néanmoins, il est nécessaire de poursuivre les investigations afin d'augmenter le niveau de preuve dans cette population. Récemment, l'essai thérapeutique ALdosterone Antagonist Chronic HEModialysis Interventional Survival Trial (ALCHEMIST) a investigué l'effet des MRA chez les patients dialysés ayant en plus une comorbidité cardiologique ou une inflammation systémique (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01848639). Les résultats de ce type d'essai pourraient permettre de confirmer la bonne tolérance des traitements de l'IC quel que soit le DFG et les éventuels bénéfices cardiaques et rénaux dans ces populations. En conclusion, il existe un fort niveau de preuve justifiant une recommandation de classe I pour l'implémentation des 4 classes thérapeutiques mentionnées jusqu'à un DFG de 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> et jusqu'à 20 ml/min/1.73m<sup>2</sup> pour les SGLT2i. En dessous de ces seuils, l'utilisation se fera au cas par cas hors AMM avec des bénéfices et une tolérance moins connus.

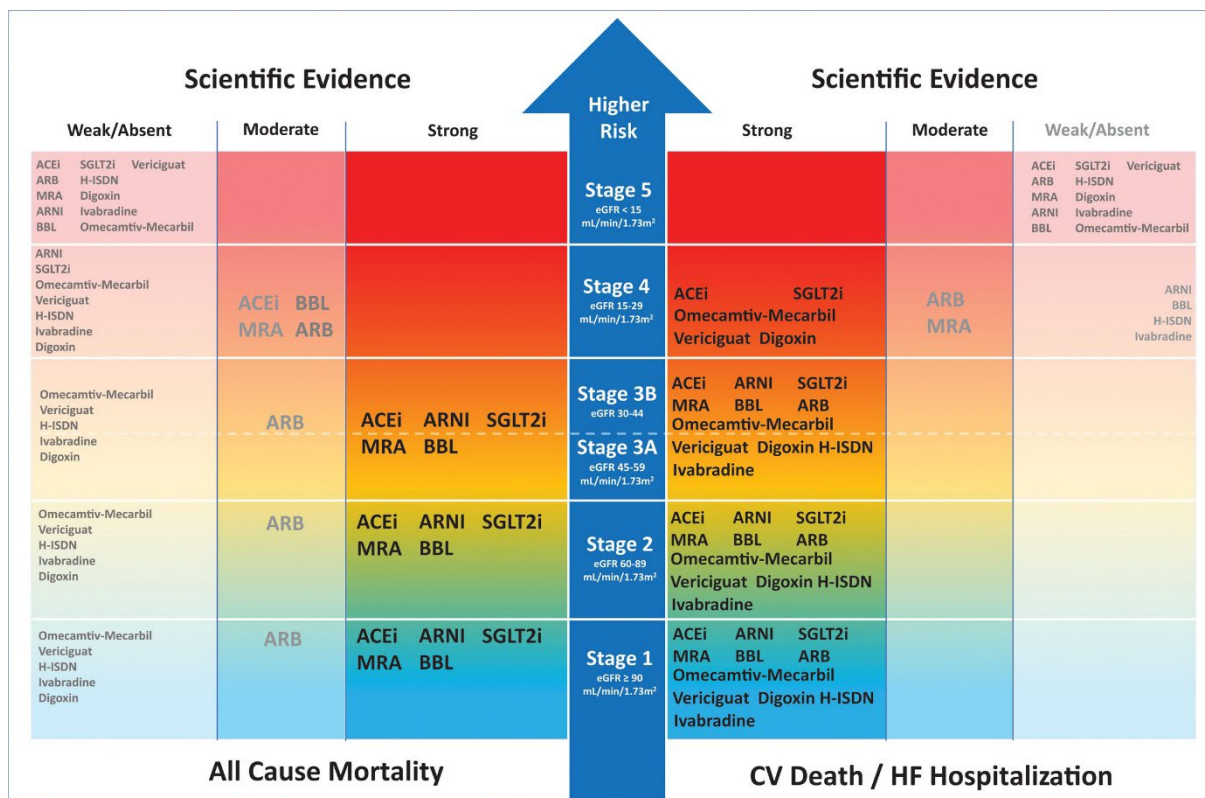
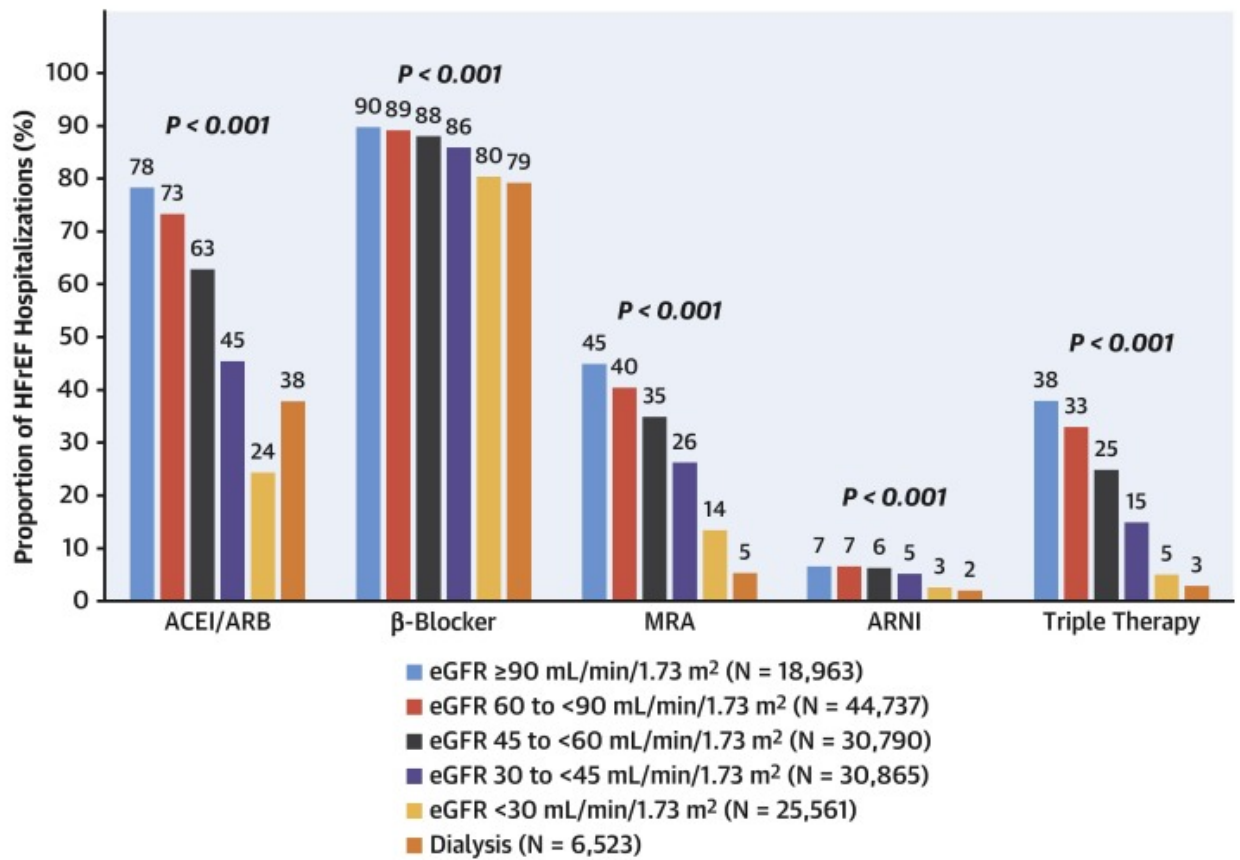


Figure 13: Vue d'ensemble des traitements de l'HFREF basés sur les preuves selon le statut de la CKD initiale selon Beldhuis et al. <sup>74</sup>

Malgré les bénéfices probables associés à ces thérapeutiques, dans une étude récente chez plus de 360 000 patients hospitalisés pour IC décompensée, la prescription des traitements recommandés dans HFREF diminuait de façon graduelle selon le niveau de DFG : 38%, 33%, 25%, 15%, 5% et 3% respectivement pour des DFG ≥90, 60-89, 45- 59, 30-44, <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, et pour les patients sous dialyse (Figure 14).<sup>68</sup> Les patients souffrant de CKD ont donc une prise en charge médicamenteuse sous optimale, alors même que leur pronostic est globalement moins bon que celui des patients ne souffrant pas de CKD. Il s'agit probablement d'une occasion manquée dans la prise en charge de ces patients.

**CENTRAL ILLUSTRATION: Prescription of Evidence-Based HFrEF Medical Therapies at Discharge by eGFR**



Patel, R.B. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(4):330-43.

Figure 14 : Prescription des thérapies médicales fondées sur des preuves pour l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite d'après Patel et al. JACC 2021.<sup>68</sup>

#### 1.1.4. Congestion

La congestion dans l'IC se caractérise par l'accumulation de fluide à la fois dans le compartiment intravasculaire et dans l'espace interstitiel. Cette condition découle d'une élévation des pressions de remplissage du cœur, engendrée par une pathologie cardiaque et favorisée par une rétention inappropriée de sodium et d'eau par les reins.<sup>75</sup> On estime que 90% des patients hospitalisés pour de l'IC aiguë présentent des signes de congestion.<sup>76</sup> Cette rétention est médiée par le système neuro-hormonal, notamment le SRAA et le SNS permettant d'un point de vue évolutionniste de maintenir le volume circulatoire circulant quand l'accès au sodium était réduit.<sup>77</sup> Cependant, il existe dans l'IC des modifications physiopathologiques précoces de la réabsorption du sodium au niveau rénal médiées par le système neuro-hormonal entraînant une rétention hydrosodée excessive à l'origine des signes cliniques de congestion.<sup>78</sup> La congestion apparaît comme un marqueur de sévérité de l'IC mais aussi un facteur de risque de morbi-mortalité et d'aggravation de la maladie. Les théories récentes dichotomisent la congestion selon qu'elle soit vasculaire ou tissulaire en séparant les symptômes, les biomarqueurs et les moyens d'évaluation (Figure 15).

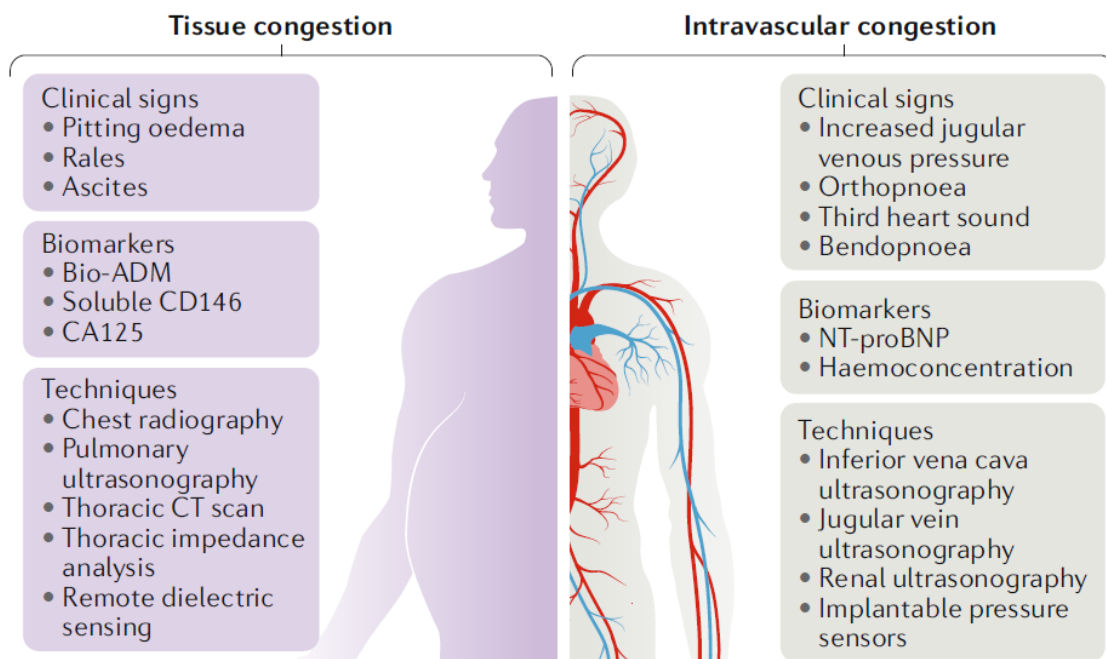


Figure 15: Caractéristiques de la congestion tissulaire et la congestion intravasculaire selon Boorsma et al.<sup>75</sup>. Dans cette revue les auteurs différencient les 2 types de congestion. La congestion tissulaire, la présence d'œdème en godet, d'ascites et de râles pulmonaires dont le diagnostic est majoritairement clinique. Les biomarqueurs ne sont pas utilisés en pratique courante et l'imagerie repose essentiellement sur l'échographie pulmonaire. La congestion intravasculaire est associée à la turgescence jugulaire, la bendopnée et l'orthopnée et le bruit 3. L'imagerie et les biomarqueurs sont utilisés en pratique courante pour l'identifier.

D'autres représentations récentes permettent de conceptualiser les typologies de congestion ; la congestion est, selon cette approche (Figure 16– panneau gauche),<sup>79</sup> subdivisée selon 4 domaines selon le niveau de congestion tissulaire/vasculaire et la localisation pulmonaire/systémique. L'intégration de ces dimensions de congestion peut se faire par une représentation 3D du niveau de congestion chez un patient donné (Figure 16– panneau droit) : Un axe quantifie la congestion pulmonaire, un autre la congestion systémique et le troisième la typologie vasculaire ou tissulaire de la congestion. Bien que cette approche soit intéressante, permettant une évaluation précise reposant sur l'imagerie et des biomarqueurs, les bénéfices cliniques et l'adaptation des stratégies thérapeutiques qui en découlent restent à préciser. Par ailleurs, cette représentation en 3D ne permet pas de capturer les situations dans lesquelles il existe un écart important entre la typologie de congestion pulmonaire et la typologie de



congestion systématique. C'est typiquement le cas d'un œdème aigu du poumon principalement distributif où l'on observe une congestion pulmonaire tissulaire coexistant avec une congestion systémique vasculaire.

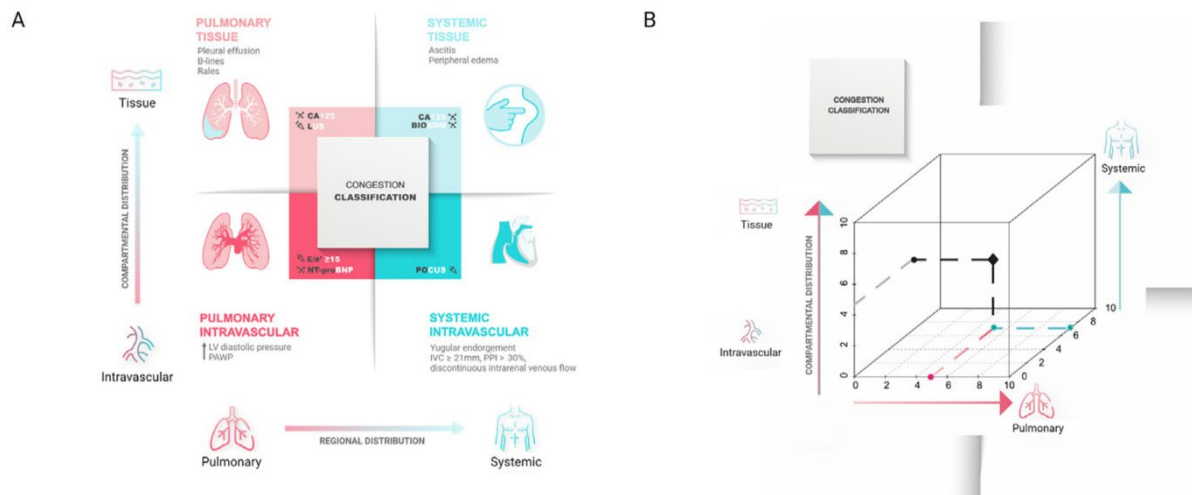


Figure 16: Représentation de la congestion selon 4 modalités (tissulaire, vasculaire, pulmonaire et systémique) selon de la Espriella et al. Dans cette représentation, on va évaluer sur une échelle de 0 à 10 le niveau de congestion pulmonaire et systémique puis sa répartition entre les secteurs intravasculaire et tissulaire. L'intérêt de cette classification pour améliorer le pronostic ou modifier la prise en charge reste à confirmer.

#### 1.1.4.1. Quantification de la congestion

##### 1.1.4.1.1. Evaluation clinique ou mixte au lit du patient

De nombreux signes et symptômes de l'IC sont en lien direct ou indirect avec la congestion incluant les signes de congestion pulmonaire (dyspnée, orthopnée) ou systémique (turgescence jugulaire, reflux hépato jugulaire et œdèmes des membres inférieurs). Afin de standardiser l'évaluation de la congestion et son pronostic, plusieurs scores ont été proposés reposant sur des critères cliniques ou mixtes incorporant des données d'imagerie. Le score le plus connu est un score composite de congestion (SCC) proposé par Ambrosy et al. à partir des données de l'étude EVEREST (The Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure : Outcome Study with Tolvaptan).<sup>80,81</sup> Six paramètres cliniques étaient utilisés et noté de 0 à 3 permettant une

évaluation standardisée de la congestion à la sortie d'hospitalisation pour décompensation cardiaque (Tableau 4).<sup>82</sup>

Signes/symptômes	0	1	2	3
<b>Dyspnée</b>	Aucune	Parfois	Fréquente	Continue
<b>Orthopnée</b>	Aucune	Parfois	Fréquente	Continue
<b>Fatigue</b>	Aucune	Parfois	Fréquente	Continue
<b>Turgescence veineuse jugulaire (cm H2O)</b>	≤6	6–9	10–15	≥15
<b>Crépitations pulmonaires</b>	Aucune	Bases	<50 %	>50 %
<b>Œdèmes</b>	Absents/traces	Légers	Modérés	Importants

Tableau 4: score composite de congestion (score Everest).<sup>82</sup>

Bien que le score EVEREST permette une évaluation précise de la congestion, le nombre de critères le rend difficilement utilisable en pratique quotidienne et certains auteurs préfèrent toujours utiliser des paramètres simples et objectifs comme le changement de poids ou la dyspnée (en utilisant une échelle visuelle analogique). Par ailleurs, certains des critères inclus dans le score Everest sont peu spécifiques, notamment la fatigue.

Signe du peu de pénétrance du SCC, les essais cliniques utilisent souvent des critères de décongestion centrés sur la réponse aux diurétiques. Par exemple l'essai CLOROTIC a fait le choix d'utiliser la diurèse (indexée ou non à la dose de furosémide) (Combination of Loop with Thiazide-type Diuretics in Patients with Decompensated Heart Failure) comme critère de jugement principal.<sup>83</sup> Dans un essai clinique récent évaluant l'intérêt de l'acétazolamide en plus de la stratégie habituelle de décongestion par furosémide, les auteurs ont utilisé comme critère de jugement primaire un score de congestion reposant sur la gradation de trois paramètres cliniques et paracliniques disponibles au lit du malade incluant les œdèmes des membres

inférieurs, la présence d'un épanchement pleural et la présence d'ascite (Tableau 5).<sup>84</sup> Dans cette étude, une décongestion était définie par un score de 0 ou 1 c'est-à-dire l'absence d'ascite et d'épanchement pleural alors que les œdèmes ne devaient pas dépasser des traces disparaissant immédiatement. Le choix d'un score de congestion n'ayant jamais fait l'objet d'une évaluation prospective comme critère de jugement principal d'un essai clinique montre le peu d'acceptation par la communauté des scores antérieurement développés, dont le score CCS (étude EVEREST).

Score de Congestion (score sur 10)					
<b>Œdèmes</b>	0 = absence	1= traces disparaissant immédiatement	2=Œdème clair en godet	3=Déformation visuelle au- dessus de la cheville	4=Déformation visuelle au- dessus du genou
<b>Epanchement pleural</b>	0= absence		2= mineur (non ponctionnable)	3= majeur (ponctionnable)	
<b>Ascites</b>	0= absence		2= mineur (visualisé à l'écho seulement)	3= majeur (ascites cliniques)	
<b>Total</b>	__ /10				

Tableau 5 : Score de congestion utilisé dans l'étude Advor.<sup>84</sup>

#### 1.1.4.1.2. Score de Forrester : classification de perfusion-congestion

La classification de perfusion-congestion dite de Forrester fait référence à la description dans une publication de 1976 par Forrester et al. de différents profils congestifs et hémodynamiques à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde devant amener à des stratégies thérapeutiques adaptées.<sup>85,86</sup> Cette classification catégorise les patients selon 4 profils en fonction du niveau de congestion pulmonaire et de perfusion. La première étape de catégorisation repose sur l'examen clinique et la radiographie de thorax. En cas d'incertitude diagnostic ou de nécessité de surveillance hémodynamique, les auteurs proposent d'utiliser une sonde de Swan-Ganz et de mesurer l'index cardiaque (normal  $\geq 2.2$  L/min/m<sup>2</sup>) et la pression capillaire pulmonaire (normale  $\leq 18$  mmHg) afin de classer les patients selon les 4 profils suivant (Figure 17) :

I : Non congestif, absence d'hypoperfusion

II : Congestif, absence d'hypoperfusion

III : Non congestif, présence d'hypoperfusion

IV : Congestif, présence d'hypoperfusion

SUBSET	PULMONARY CONGESTION*	PERIPHERAL HYPOPERFUSION†	% MORTALITY	
			CLINICAL	HEMODYNAMIC
I	—	—	1	3
II	+	—	11	9
III	—	+	18	23
IV	+	+	60	51

\*Pulmonary-capillary pressure >18 mm Hg.

†Cardiac index <2.2 liters/min/m<sup>2</sup>.

Figure 17: Profils de perfusion-congestion selon Forrester et al.<sup>85</sup>

L'utilisation du cathétérisme cardiaque pour définir le profil de perfusion-congestion et guider la thérapeutique a été évaluée dans l'étude randomisée ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness)<sup>87</sup> publiée en 2005 dans une population de patients hospitalisés pour décompensation cardiaque. Cette population devait être assez grave pour justifier d'utiliser un cathétérisme cardiaque mais pas trop sévère pour éviter les croisements entre les groupes et l'implantation d'un cathéter dans le groupe traitement médical. Le critère principal était la durée de survie en dehors de l'hôpital à 6 mois et n'était pas significativement différente dans les 2 groupes (HR 1.00 [0.82 - 1.21]; p = 0.99). Il y avait plus d'effets indésirables dans le groupe cathéter (21.9% contre 11.5%; p = 0.04).<sup>87</sup>

Dans le sous-groupe de patients suivis par cathétérisme cardiaque inclus dans l'étude ESCAPE une classification de perfusion-congestion modifiée a été évaluée, en utilisant un seuil d'index cardiaque inférieur à 2 L/min/m<sup>2</sup> pour être classé dans le groupe « froid = hypoperfusion » et

une pression capillaire pulmonaire occluse (PAPO)  $\geq 20$ mmHg pour être classé dans le groupe « mouillé = congestif » sur la dernière mesure avant l'ablation du cathéter. Cette analyse met en lumière l'importance pronostique de la congestion puisque que l'index cardiaque n'était pas associé au risque combiné de décès, d'hospitalisation cardiovasculaire et de transplantation (HR 1.03 ;  $p=0.39$ ) alors que l'augmentation de la pression capillaire pulmonaire était un prédicteur significatif d'évènements (HR 2.03 ;  $p<0.01$ ).<sup>88</sup>

Le cathéter de Swan-Ganz a été énormément utilisé jusqu'au milieu des années 2000, en raison du nombre d'informations qu'il offrait et de la possibilité d'avoir un suivi évolutif pour évaluer l'efficacité des thérapeutiques utilisées. Cependant, son utilisation a progressivement diminué suite aux résultats neutres de l'étude ESCAPE<sup>87</sup> et à la démocratisation de l'échocardiographie permettant d'obtenir des mesures non invasives du débit cardiaque et une estimation des pressions de remplissage VG et des pressions pulmonaires.

L'abandon progressif du cathétérisme cardiaque a conduit à une évaluation clinique et non plus hémodynamique des profils de perfusion-congestion lors des décompensations cardiaques. Cela a été préconisé dans les recommandations pour la prise en charge de l'IC aiguë de la société européenne de cardiologie dès 2016 et reconduit en 2021.<sup>10,89</sup> Cependant, les modalités d'évaluation de la congestion dans cette classification n'étaient pas précisées et la congestion peut correspondre indifféremment à une augmentation de la congestion tissulaire ou vasculaire et pulmonaire ou systémique.

Cette évaluation clinique a été évaluée prospectivement dans le registre ESC-EORP-HFA HF-LT incluant 211 centres dans 21 pays. Sur les 7865 patients inclus avec une IC aiguë, seulement 33 étaient définis comme « secs » et « froids » montrant la difficulté d'isoler ce sous-groupe d'intérêt à l'examen clinique. Cette étude a révélé que, lors de l'admission ou à la sortie, le score de perfusion-congestion prédisait la mortalité à un an. Le risque de décès était le plus élevé pour les patients classifiés comme « froid et congestif », suivi de ceux qualifiés de « chaud

et congestif», et enfin de « chaud et sec ». Il convient de noter que les patients identifiés comme « froid et non congestif » étaient insuffisants pour une évaluation significative. Par ailleurs, une importante proportion de patients dans le groupe « froid » étaient vraisemblablement en choc cardiogénique, expliquant la capacité pronostique du caractère « froid » ici alors que l'index cardiaque n'était pas retrouvé comme prédictif du pronostic au cathétérisme cardiaque (en l'absence de choc cardiogénique) dans l'étude ESCAPE. De façon importante, cette classification « clinique » a été évaluée chez des patients décompensés hospitalisés mais n'a pas été évalué dans des situations d'IC avancée. Dans cette situation, il est fréquent que les patients paraissent normo perfusés et non congestifs à l'examen clinique malgré des paramètres altérés au cathétérisme cardiaque. Les patients adressés pour une transplantation cardiaque ont habituellement un cathétérisme cardiaque droit dans le bilan initial afin de rechercher une élévation irréversible des pressions artérielles pulmonaires qui est une contre-indication théorique à la transplantation cardiaque isolée.<sup>87,90</sup> L'évaluation du score de perfusion-congestion est par conséquent possible dans cette population et peut se faire à l'état stable au moment de l'inscription sur liste. Cependant, cette population rare en IC par son âge relativement jeune et sa sévérité n'a pas fait l'objet d'évaluation et le score de perfusion-congestion (et plus globalement les paramètres hémodynamiques) n'apparaît pas dans les recommandations pour l'évaluation de la sévérité de ces patients.

#### 1.1.4.1.3. Paramètres biologiques

Les principaux biomarqueurs de la congestion sont les peptides natriurétiques. Les peptides natriurétiques sont une famille de 3 peptides avec une action natriurétique, diurétique et vasodilatatrice comprenant l'ANP, le BNP et le CNP.<sup>91</sup> Le gène du BNP est localisé sur le chromosome 1 et code une pro hormone de 108 acides-aminés : le proBNP. Le proBNP est ensuite clivé en BNP et NT-proBNP.<sup>92</sup> Le proBNP est exclusivement produit par le tissu cardiaque en réponse au stress sur les parois qui résulte de la volémie intracardiaque et des

pressions de remplissage.<sup>93</sup> Le dosage des peptide est recommandé pour le diagnostic d'IC en utilisant au choix le BNP, le NT-proBNP ou le mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP) selon des seuils variables selon le mode de présentation (IC aiguë ou chronique).<sup>10</sup> Il faut néanmoins rappeler que de nombreux paramètres sont associés à une augmentation de la valeur des peptides natriurétiques indépendamment de l'IC incluant principalement l'âge, la fonction rénale et la présence de fibrillation atriale alors que l'obésité est associée à une réduction de la valeur des peptides natriurétiques.<sup>10</sup> Malgré ces limites, les peptides natriurétiques sont des biomarqueurs performants de la volémie intracardiaque et des pressions de remplissage.<sup>93</sup> En dehors de son rôle dans le diagnostic de l'IC, la valeur du BNP ou NT-proBNP à l'état stable a une excellente valeur pronostique pour le risque de décès et d'hospitalisation pour IC.<sup>93</sup>

#### 1.1.4.1.4. Évaluation échographique de la congestion

L'échographie s'est développée comme un outil simple et facilement disponible pour évaluer la congestion en consultation ou hospitalisation. Bien que l'échocardiographie soit indispensable dans la prise en charge globale du patient, cet examen ne sera pas développé spécifiquement ici car il ne permet pas d'explorer directement la congestion pulmonaire ou systémique. Nous synthétisons ci-dessous l'intérêt de l'échographie pulmonaire ainsi que celui de la veine cave inférieure.

##### 1.1.4.1.4.1. L'échographie pulmonaire

L'échographie pulmonaire permet d'identifier des lignes B correspondant à des réflexions d'interfaces air/liquide dans les alvéoles remplies de liquide et bien aérées. La présence de ligne B en quantité importante (>2 par espace intercostal unique de façon diffuse) est associée à la présence de congestion pulmonaire.<sup>94</sup> De plus le nombre de lignes B est un reflet du niveau de congestion, rendant cet examen particulièrement intéressant pour la stratification du risque et le suivi de la décongestion. L'association entre la congestion pulmonaire et le cathétérisme



cardiaque droit est bonne avec un C-index de 79% permettant d'identifier les patients IC (indépendamment de la FE) avec une pression télédiastolique du VG supérieure à 20mmHg.<sup>95</sup> La corrélation entre le nombre de ligne B et la PAPO pourrait dépendre du phénotype de l'IC. En effet, dans une étude récente, réalisée sur 116 patients en décompensation cardiaque et ayant bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit et d'une échographie pulmonaire, le seuil associé à la présence d'au moins 6 lignes B à l'échographie était une PAPO  $\geq$  19mmHg pour les patients avec HFpEF et  $\geq$ 26mmHg en cas de HFrEF.<sup>96</sup> Par ailleurs, l'échographie pulmonaire est très corrélée avec les valeurs de NT-proBNP malgré une performance diagnostique légèrement inférieure pour identifier une étiologie cardiaque devant une dyspnée avec une aire sur la courbe de 0.89 et 0.98 respectivement.<sup>97</sup> L'échographie pulmonaire était plus sensible que l'examen clinique et la radiographie de thorax pour faire le diagnostic d'IC aiguë aux urgences.<sup>98,99</sup> Cet examen est aussi associé aux marqueurs de congestion clinique comme la dyspnée et paraclinique comme le taux de peptides natriurétiques et permettait de prédire le pronostic au cours du suivi chez des patients IC stables.<sup>100</sup> En effet, les patients ayant plus de 3 lignes B lors des consultations planifiées de suivi avaient 4 fois plus de risque d'être hospitalisés ou décédés à 6 mois par rapport aux patients n'ayant pas de ligne B.<sup>100</sup> De même, la présence de congestion évalué par les lignes B à la sortie d'hospitalisation est associé au risque de réhospitalisation ou de décès.<sup>101</sup> On note que l'ajout des lignes B au stade de la dyspnée et des peptides en sortie d'hospitalisation permet d'améliorer la prédiction du risque d'évènement de 15% dans cette étude.<sup>101</sup> Ces données sont confirmées par 2 méta-analyses montrant que la présence de plus de 15 lignes B (sur 28 zones) ou 3 lignes B (sur 5 à 8 zones) à la sortie d'hospitalisation dans un contexte d'IC aiguë ou dans le cadre du suivi de patients ambulatoires était associée à une augmentation du risque d'hospitalisations pour IC ou de décès.<sup>102,103</sup> Les dernières recommandations de l'association Européenne d'imagerie cardiovasculaire (EACVI) confirment l'utilité de l'échographie pulmonaire pour le diagnostic, la surveillance et

l'évaluation pronostique des patients atteints d'IC et encourage l'intégration systématique de cet examen dans l'échocardiographie ainsi que dans les protocoles d'échographie rapide aux urgences.<sup>104</sup>

#### 1.1.4.1.4.2. L'échographie de la veine cave inférieure

D'après les recommandations sur les modalités de réalisation de l'échographie,<sup>105</sup> l'évaluation de la veine cave inférieure doit faire partie intégrante de l'examen pour l'estimation de la pression dans l'oreillette droite.<sup>106</sup> En effet, les paramètres recommandés sont le diamètre de la veine cave inférieure en expiration et le pourcentage de variation à l'inspiration. Un diamètre de VCI inférieur à 21 mm qui diminue de plus de 50 % à l'inspiration est évocateur d'une pression auriculaire droite normale ( $\leq 3$  mmHg). En revanche, un diamètre de VCI supérieur à 21 mm dont la compliance inspiratoire est inférieure à 50 % suggère une pression auriculaire droite élevée (15 mmHg). Entre ces 2 scénarios, la pression dans l'oreillette droite est estimée à 8 mmHg.<sup>105,107</sup> On entrevoit les limites de cette définition permettant schématiquement de classer les patients dans 3 grandes catégories mais ne permettant pas une mesure précise et continue. De plus de nombreux travaux ont montré la faible corrélation entre la mesure du diamètre de la veine cave inférieure en échographie (ou de sa compressibilité) et le pression dans l'oreillette droite au cathétérisme cardiaque.<sup>108,109</sup> Les autres paramètres cliniques et d'imagerie associés généralement à la taille de la VCI sont l'âge, la fibrillation atriale, la fuite tricuspide ainsi que les peptides natriurétiques.<sup>110</sup> Le diamètre de la VCI a un intérêt pronostic chez des patients IC ambulatoires ou lors de décompensations pour identifier les patients à risque d'hospitalisations pour IC ou de décès cardiovasculaires.<sup>110-112</sup>

#### 1.1.4.1.5. Posologie des diurétiques de l'anse comme biomarqueur de risque dans l'IC

Les diurétiques sont recommandés dans la prise en charge de l'IC dans la prise en charge des décompensations et dans le traitement chronique avec un objectif d'obtention de l'euvolémie.<sup>10</sup>

Bien que l'implémentation des diurétiques pour obtenir une natriurèse et une diurèse optimale lors des décompensations soit bien décrite,<sup>113</sup> il n'existe pas de consensus sur le management des diurétiques après disparition des signes de congestion ni sur la stratégie de décroissance. Dauw et al. ont montré chez 40 patients IC stables traités par une dose unique quotidienne de furosémide  $\leq 80$  mg que la natriurèse et la diurèse horaire étaient maximales dans les 6 heures suivant la prise (3.6 fois et 2.1 fois plus importantes que sur le reste de la journée respectivement).<sup>114</sup> L'omission du diurétique était associée immédiatement à une baisse de 50% de la natriurèse et de 30% de la diurèse montrant l'effet immédiat d'un oubli de prise ou de l'arrêt chez les patients stables.<sup>114</sup> Malheureusement, les effets au long cours de l'arrêt n'étaient pas évalués dans cette population. Bien qu'il soit recommandé d'utiliser la posologie la plus faible possible, les données cliniques sur l'arrêt des diurétiques sont limitées. Dans une étude prospective chez 50 patients IC stables sans signe de congestion, la décroissance des diurétiques avait été possible sans nécessité de majorer dans les 30 jours chez 62% de la cohorte. Cependant, il n'était pas possible d'identifier les patients pouvant bénéficier de cette discontinuation sur les critères à l'état basal.<sup>115</sup> Idem, dans l'essai clinique randomisé en double aveugle ReBIC-1 (Effect of Furosemide Withdraw in Stable Chronic Heart Failure Outpatients), le sevrage de furosémide chez des patients IC stables, n'entraînait pas de changement sur la dyspnée ni de besoin d'augmenter la dose de furosémide à 3 mois.<sup>116</sup>

L'impossibilité d'obtenir l'euvolémie ou la nécessité de majorer les doses de diurétiques était associée à la mortalité comme rapporté par Levy et al. en 2006 et ce paramètre a été intégré dans le *Seattle Heart failure model*<sup>117</sup> et fait partis des critères d'identification de l'IC avancée dans l'acronyme « I NEED HELP ». <sup>21</sup> Cependant, l'association entre la dose de diurétique et le pronostic dans une population de patients insuffisants cardiaques avancés inscrits sur liste de transplantation n'a pas été évalué dans une cohorte récente.

#### 1.1.4.2. Association entre congestion et fonction rénale chez l'insuffisant cardiaque

##### 1.1.4.2.1. Dans l'insuffisance cardiaque chronique

L'explication classique du syndrome cardio-rénal de type 2 reposait sur l'incapacité du cœur défaillant à générer un flux antérograde, entraînant ainsi une hypoperfusion prérénale. Un flux afférent rénal insuffisant active alors l'axe du SRAA, le SNS et la sécrétion d'arginine vasopressine, conduisant à une rétention de liquide, une augmentation de la précharge et une aggravation de la défaillance de la pompe cardiaque. Cependant, il existe des arguments allant à l'encontre de ce mécanisme simplifié. Premièrement, il a été montré que la prévalence de la CKD était globalement homogène quel que soit le phénotype de cardiopathie (IC à FE altérée, modérément réduite ou préservée).<sup>118</sup> De plus, les données de l'étude ESCAPE ayant inclus des patients avec une IC sévère décompensée montrait que la seule variable hémodynamique associée avec le DFG était la pression dans l'oreillette droite.<sup>119</sup> L'utilisation des données provenant de l'étude ESCAPE et du registre adossé incluant un total de 575 patients retrouvait une corrélation inverse faible mais significative entre l'index cardiaque et le DFG dans l'étude.<sup>120</sup> Il apparaissait que la congestion centrale était la variable hémodynamique la plus associée au DFG quel que soit le type de cardiopathie. En effet, dans une publication de 2009, Damman et al ont montré que la pression veineuse centrale (PVC) évaluée au cathétérisme cardiaque droit était associée en analyse multivariée ( $r = -0.108$ ,  $p < 0.0001$ ) au DFG. De plus, la PVC était aussi associée à la mortalité toutes causes après ajustement sur l'âge, le sexe, l'index cardiaque, les médicaments, les antécédents médicaux et l'indication du cathétérisme cardiaque.<sup>121</sup> On retrouve des résultats similaires sur l'association entre congestion et le DFG dans l'étude *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II* (CIBIS II), essai clinique randomisé évaluant l'effet du bisoprolol dans l'HFrEF stabilisée, dans lequel les patients présentant des signes cliniques de congestion notamment la turgescence jugulaire et l'orthopnée à l'inclusion

avaient un DFG significativement plus bas. Les signes cliniques de congestion étaient associés en multivariés au DFG (beta=-2.01= p=0.032).

De plus la congestion veineuse centrale et une dose élevée de diurétiques de l'anse (>100mg par jour de furosémide) sont associées à l'augmentation de la créatinine et au risque de survenue d'épisode de WRF au cours du suivi (et donc une baisse du DFG) chez les patients présentant une IC chronique.<sup>122</sup>

#### 1.1.4.2.1. Dans l'insuffisance cardiaque aiguë

Dans des modèles expérimentaux animaux de congestion (rats et chiens), il a été montré que l'augmentation de la pression veineuse rénale était associée à une diminution du DFG ainsi que de la natriurèse.<sup>123-125</sup> En plus de la baisse du DFG, il existe une sécrétion de rénine et d'aldostérone réversible après normalisation de la PVC.<sup>126</sup> L'association entre le niveau de PVC et la survenue de WRF au cours d'une hospitalisation pour IC aiguë avait été antérieurement décrite par Mullens et al.<sup>127</sup> En effet, les patients développant une WRF avaient une pression veineuse centrale plus élevée à l'admission et durant l'hospitalisation malgré la prise en charge thérapeutique. De façon intéressante, l'index cardiaque à l'admission n'était pas prédictif de la survenue de WRF.<sup>127</sup> De façon similaire, l'index cardiaque ou sa variation au cours du temps n'était pas prédictif de survenue d'une dégradation de la fonction rénale dans l'IC décompensée dans l'étude ESCAPE ainsi que dans les données fusionnées de l'étude et du registre.<sup>119,120</sup> Ces résultats suggèrent de façon convaincante que la congestion est le *primum movens* de la WRF en contexte d'IC aiguë.

### 1.1.4.3. Association entre congestion et évènements cardiaques majeurs dans l'insuffisance cardiaque

#### 1.1.4.3.1. Congestion dans l'HFReEF non décompensée

Une analyse post-hoc de l'étude *Studies of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD) évaluant les bénéfices de l'énalapril par rapport au placebo dans l'HFReEF, a montré que la présence d'un troisième bruit (B3) à l'auscultation cardiaque, d'une turgescence jugulaire ou des 2 à l'inclusion dans l'étude était associée à une augmentation de 30 à 40% du risque d'hospitalisations pour IC, du critère combiné d'hospitalisation pour IC ou décès ainsi que des décès secondaires à une IC terminale.<sup>128</sup> La valeur pronostique des paramètres cliniques de congestion restait significative quel que soit le stade de la NYHA (I et II par rapport à III et IV) et quel que soit le groupe d'intervention (énalapril ou placebo). Cette étude a joué un rôle majeur dans l'identification du rôle de la congestion dans le pronostic de l'IC.

Dans l'étude CIBIS II, la présence de signes congestifs à l'inclusion était associée à une augmentation de 42% du risque de décès et de 21% du critère composite de mortalité cardiovasculaire et d'admissions à l'hôpital pour des raisons cardiovasculaires, de mort subite et de décès par IC terminale.<sup>129</sup> La baisse de 10 points du DFG et la présence respectivement de 2 et 3 signes de congestion étaient associés à une augmentation du risque de mortalité toutes causes (HR 1.11 [1.06–1.17], 1.59 [1.16–2.16] et 1.55 [1.01–2.36], respectivement).<sup>129</sup> Ces paramètres étaient aussi associés à une augmentation significative du critère combiné de 9%, 36% et 49% respectivement. Il n'était pas retrouvé d'interaction significative entre le DFG et le nombre de signes de congestion mais il existait un effet additif entre eux. En regroupant les catégories de DFG et le nombre de signes de congestion, les auteurs arrivaient à stratifier le risque pour le critère combiné (Figure 18).<sup>129</sup>

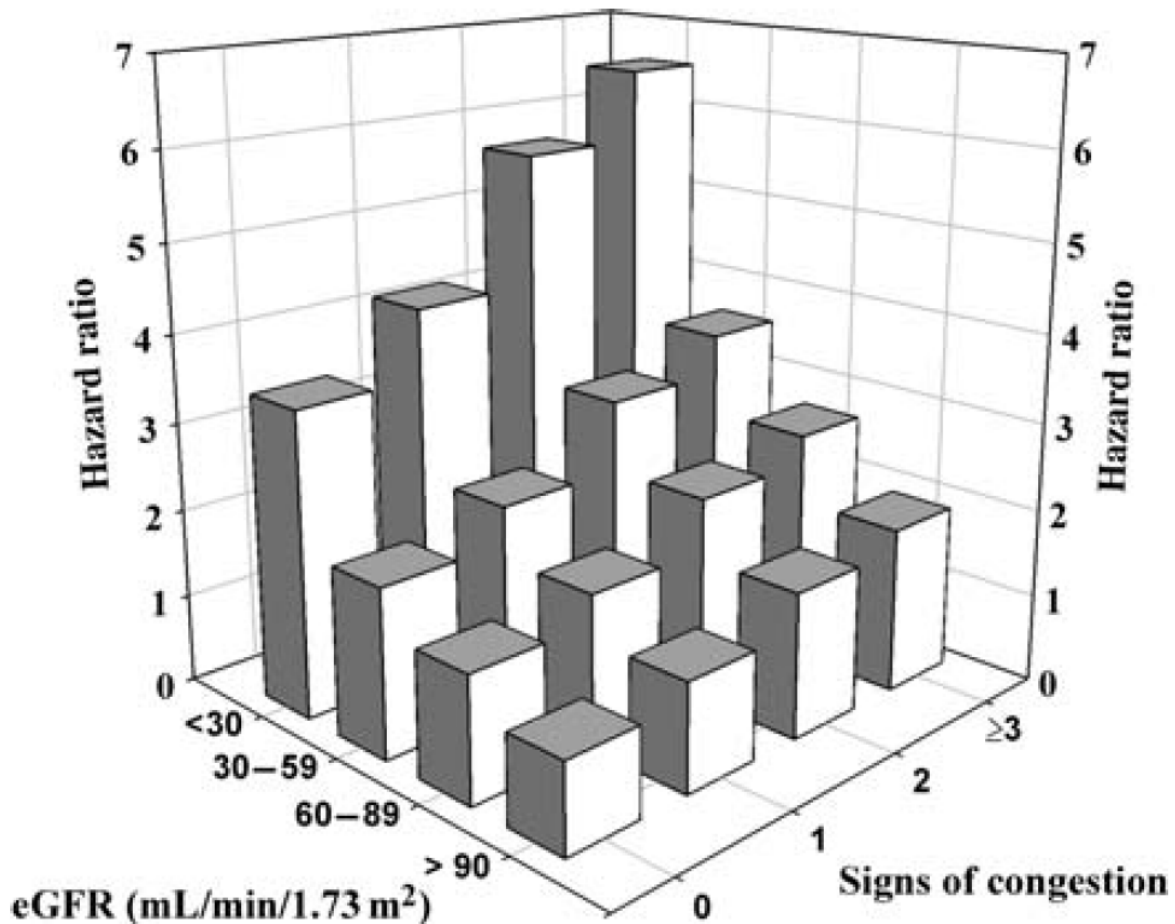


Figure 18: Risque relatif du critère composite de mortalité cardiovasculaire et d'admissions à l'hôpital pour des raisons cardiovasculaires, de mort subite et de décès par insuffisance cardiaque terminale selon le DFG et le nombre de signe congestif à l'inclusion dans l'étude CIBIS II.<sup>129</sup>

Les peptides natriurétiques (présentés antérieurement) qui sont les biomarqueurs de référence de la congestion ont montré leur association avec le pronostic cardiovasculaire chez les patients asymptomatiques ou symptomatiques, en IC chronique quel que soit le phénotype de l'IC.<sup>130,131</sup> De façon identique, l'échographie pulmonaire a montré son intérêt clinique dans la prédiction des événements chez les patients HFrEF et HFpEF pour prédire le risque d'hospitalisation ou de décès.<sup>104</sup>

#### 1.1.4.3.2. Congestion au décours d'une décompensation cardiaque

Dans l'étude EVEREST, évaluant le tolvaptan (antagoniste du récepteur V2 de la vasopressine) versus placebo à la phase aiguë de la décompensation cardiaque. Les auteurs ont montré que dans le groupe placebo, le score clinique de congestion (SCC) à la sortie (SCC=0 ; SCC=1 ;

SCC=2 ; SCC  $\geq$ 3) permettait de discriminer le risque d'évènements (hospitalisation pour IC et mortalité toutes causes) durant le suivi. Par ailleurs, chaque augmentation d'un point du SCC était associée à une augmentation du risque d'hospitalisation pour IC (HR 1.07 [1.01 - 1.14]), mortalité toutes causes (HR 1.16 [1.09 - 1.24]) et du composite (HR 1.11 [1.06 - 1.17]) malgré un ajustement sur les paramètres cliniques associés à la congestion et la sévérité (âge, FEVG, antécédents d'hospitalisation pour IC aiguë, pression artérielle systolique, peptide natriurétique de type B sérique ou NT-proBNP, azote uréique sanguin, sodium sérique, usage initial de diurétiques, et utilisation de bêta-bloquants, d'agents hypolipémiants, et d'amiodarone à la sortie).<sup>82</sup> De façon similaire, il a été montré que la disparition des signes congestifs chez les patients IC sévères au décours d'une hospitalisation était associée à un meilleur pronostic. En effet, la persistance 4 à 6 semaines après une hospitalisation de signes congestifs et le degré de congestion chez des patients IC chroniques en stade NYHA 4 permettaient de stratifier le risque de mortalité à 24 mois (Figure 19).<sup>132</sup>

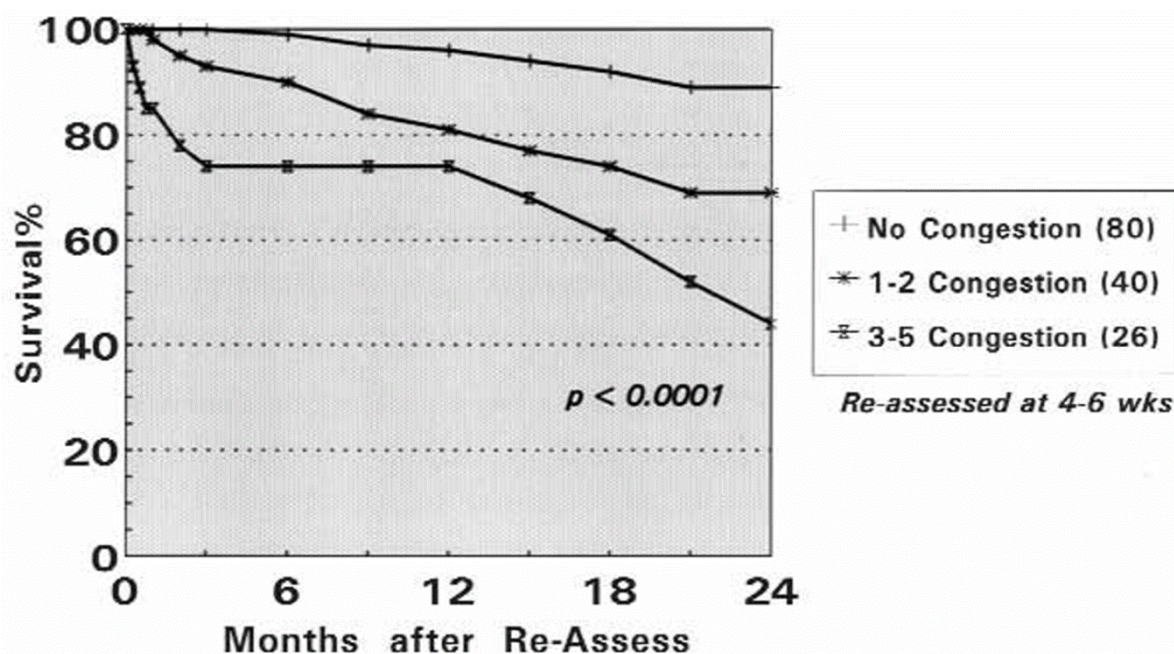


Figure 19: Relation entre les preuves cliniques de congestion à 4 à 6 semaines et la survie au cours des 2 années suivantes pour 146 patients hospitalisés présentant des symptômes de classe IV de la NYHA en raison d'une insuffisance cardiaque chronique. D'après Lucas et al. Am Heart J. 2000.<sup>132</sup>



Cependant, seule la moitié des patients sont asymptomatique à la sortie d'hospitalisation avec un tiers des patients ayant une perte de poids au cours de l'hospitalisation inférieure à 2.3 kilogramme (kg) et 16% ayant une augmentation du poids.<sup>133</sup> Ces données étaient confirmés chez des patients hospitalisés pour décompensation cardiaque et inclus dans le groupe placebo de l'étude Everest.<sup>82</sup> Une augmentation du score composite de congestion à la sortie était associée à la mortalité toutes causes (HR 1.34, [1.14-1.58]), et au composite de mortalité toutes causes et réhospitalisations pour IC (HR 1.13, [1.03-1.25]) à 30 jours ainsi qu'à la mortalité toutes causes, les réhospitalisations pour IC et le composite des 2 critères précédents sur un suivi médian de 10 mois (HR 1.07 [1.01-1.14]; 1.16 [1.09-1.24] et 1.11 [1.06-1.17], respectivement).<sup>82</sup> Plus récemment, dans l'étude ADVOR, la décongestion efficace à la sortie évaluée par un score de 0 ou 1 (voir plus haut score ADVOR) était associée à un meilleur pronostic avec une diminution significative du risque de décès ou de réhospitalisation pour IC au cours du suivi (HR 0.41 [0.30 – 0.57]).<sup>134</sup> Par ailleurs, comme détaillé dans les paragraphes correspondants, les peptides natriurétiques restent les biomarqueurs utilisés en pratique courante pour évaluer la congestion résiduelle et le risque d'évènement au décours de la sortie d'hospitalisation.<sup>131,135</sup> De façon similaire, la congestion évaluée par l'échographie pulmonaire (voir paragraphe dédié) est associé au risque d'hospitalisation pour IC et à la mortalité.<sup>103,104</sup>

#### 1.1.4.4. Congestion en IC avancée

La congestion menant à des épisodes récurrents d'hospitalisations est un élément retrouvé dans la définition de l'IC avancée.<sup>14,136-138</sup> Shah et al. ont montré que chez les patients en IC avancée, les symptômes cliniques étaient peu corrélés au niveau de congestion.<sup>139</sup> Ces données sont confirmées par l'étude de Narang et al. qui montrait que dans cette population d'IC avancée, la probabilité de prédire correctement le niveau de congestion à l'examen clinique par rapport au cathétérisme cardiaque était de 43,6 % pour la PVC, 34,4 % pour la PAPO.<sup>140</sup> A partir des données de l'étude ESCAPE présentée antérieurement, 82% et 70% des patients qui avaient

une PVC < 8 mmHg et >12 mmHg à l'examen clinique respectivement avait des valeurs similaires au cathétérisme cardiaque. Les aires sous la courbe ROC de l'estimation d'une PVC>12mmHg et d'une PAPO >22mmHg entre clinique et hémodynamique était de 0.74 et 0.63 respectivement.<sup>142</sup>

Dans une étude datant de 1994 chez des patients ayant un cathétérisme cardiaque dans le cadre d'un bilan pré transplantation, la congestion évaluée par la PVC était le paramètre le plus prédictif de survie à un an après l'inscription.<sup>141</sup> Ces résultats sont concordants avec ceux de Cooper et al. sur les données de l'étude ESCAPE qui ont montré qu'une classification hémodynamique de perfusion-congestion était pronostic. En effet, la PAPO (HR 2.03, 1.31–3.15, p<0.01) et la PVC était (HR 1.09, 1.06–1.12, p<0.01) étaient associées au risque combiné de décès, d'hospitalisation cardiovasculaire et de transplantation alors que l'index cardiaque ne l'était pas.<sup>88</sup>

## 1.2. Synthèse de la problématique

Comme nous l'avons vu antérieurement, les patients souffrant d'IC avancée présentent généralement à l'état stable une congestion résiduelle élevée et des débits cardiaques très abaissés associés à des épisodes fréquents de décompensations cardiaques et de bas débits.<sup>14</sup> Bien que les données sur l'intérêt des classifications de perfusion-congestion soient nombreuses et solides dans l'IC,<sup>76,88</sup> il n'existe pas de données récentes ayant évalué la valeur pronostique des classifications de perfusion-congestion chez les patients IC avancés pour prédire le risque d'évènements cardiaques et rénaux pendant l'attente d'une transplantation cardiaque. Par ailleurs, la difficulté d'évaluation des patients IC avancés et la faible corrélation entre les mesures hémodynamiques et les mesures cliniques de perfusion-congestion rendent pertinent l'utilisation des mesures de pressions et débits obtenues lors du cathétérisme cardiaque droit du bilan pré transplantation.<sup>139,140</sup>

De même, bien que la congestion vasculaire et notamment la PVC ait été identifiée comme un facteur de risque de CKD et de survenue d'AKI, AKD ou de WRF,<sup>121,127</sup> il n'existe pas de données solides dans des populations d'IC avancées. Ces complications rénales sont pourtant fréquentes et rentrent dans les critères d'identification des patients IC avancés devant être orientés vers un centre tertiaire.<sup>69-72</sup> Les différences physiopathologiques présentées antérieurement dans ce manuscrit justifient la nécessité de confirmer les données décrites dans l'IC.

De façon similaire la résistance aux diurétiques se manifestant par une congestion résiduelle et la nécessité de majorer la posologie des diurétiques de l'anse est une problématique fréquente chez les patients IC avancée au moment de l'inscription sur liste de transplantation. Néanmoins l'association entre la posologie de furosémide et le pronostic pendant l'attente sur liste de transplantation n'a pas été décrit.

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'association entre différents biomarqueurs cliniques ou hémodynamiques de congestion et les événements cardio-rénaux pendant l'attente de transplantation et à distance de celle-ci chez des patients IC avancés inscrits sur liste de transplantation cardiaque.

## 2. Cohortes étudiées

Les 2 cohortes étudiées dans ce travail proviennent de données obtenues à partir du logiciel CRISTAL. Ce logiciel a été développé par l'Agence de la biomédecine pour permettre de coordonner l'action des médecins, chirurgiens, coordinateurs de prélèvement, régulateurs, répartiteurs et des techniciens de laboratoire HLA afin d'optimiser le processus de prélèvement et de transplantation d'organes. Il permet de garantir l'anonymat entre le donneur et le receveur. Les bases de données dans CRISTAL sont remplies majoritairement par les personnels médicaux et paramédicaux ainsi que les attachés de recherche clinique des différents centres de transplantation. Cet outil permet aussi de réaliser des projets de recherche épidémiologique en transplantation. Toutes les équipes cliniques impliquées dans la transplantation signataires de la charte spécifique de l'exploitation des données individuelles de santé issues des prélèvements et des greffes d'organes et de tissus<sup>143</sup> disposent d'un accès à leurs propres données ainsi qu'aux données nationales des équipes signataires. Cela représente 41% des greffes cardiaques en France. En fonction de l'obtention ou non de l'obtention de l'autorisation de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), les données fournies sont directement ou indirectement identifiantes ou totalement anonymisées sans possibilité de revenir à l'identité de la personne même pour l'Agence de la biomédecine.

### 2.1. Cohorte monocentrique des hospices civils de Lyon

La première cohorte correspond aux 201 patients adultes (âgés de 18 ans ou plus) inscrits sur la liste d'attente nationale pour une greffe cardiaque entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2019 aux Hospices Civils de Lyon. Cette base a été obtenue à partir du registre CRISTAL en sélectionnant les équipes Lyon 1 (population adulte) et Lyon 2 (population adulte et pédiatrique). Il a été ajouté aux données présentes sur CRISTAL, les mesures de PVC obtenues lors du cathétérisme cardiaque réalisé à l'inscription sur liste de transplantation cardiaque ainsi que les événements (choc cardiogénique, insuffisance rénale aiguë et IC aiguë) et le suivi

biologique disponible au cours du suivi (fonction rénale au cours de l'attente, ainsi qu'à 6 mois et un an post-transplantation) dans le dossier médical informatisé. Cette population est complémentaire de la population nationale par la présence d'informations sur la PVC permettant d'évaluer la congestion vasculaire systémique.

2 projets ont été réalisés à partir de cette cohorte monocentrique et seront détaillés plus loin dans le manuscrit.

- 1- Dans le premier projet,<sup>144</sup> 176 patients ayant des données de cathétérisme cardiaque ont été analysés. L'objectif de cette étude était de décrire et d'évaluer la valeur pronostique des profils de perfusion-congestion chez les patients IC avancée non-inotrope dépendants inscrits pour une transplantation cardiaque.
- 2- Le deuxième projet,<sup>145</sup> visait à évaluer la valeur de la classification de perfusion-congestion pour prédire les événements cardio-rénaux sur la liste d'attente de greffe cardiaque et à déterminer quels critères de congestion avaient la meilleure valeur pronostique à partir des 100 patients ayant eu un cathétérisme cardiaque droit et étant restés au moins de 30 jours sur la liste nationale d'attente.

## **2.2. Cohorte nationale**

La deuxième cohorte inclut les 2089 patients adultes sans antécédents de transplantation d'organe solide (cœur, rein, foie ou pancréas) inscrits (âgés de 18 ans ou plus) sur la liste nationale d'attente en France pour une transplantation cardiaque entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2019. Parmi ceux-ci, nous avons analysé les 1000 patients sans indication de transplantation combinée, d'inotropes intraveineux, d'assistance mécanique ou de dialyse au moment de leur inscription.

2 projets ont été réalisés à partir de cette cohorte :

- 1- Dans le troisième projet,<sup>17</sup> parmi les 1000 patients initialement retenus, cent soixante-trois patients ont été exclus de l'analyse ultérieure en raison de l'absence de cathétérisme cardiaque droit ou de valeurs manquantes d'index cardiaque ou de pression capillaire pulmonaire ne permettant pas d'évaluer le score de perfusion-congestion. Finalement, la cohorte comprenait 837 patients, avec cathétérisme cardiaque droit incluant l'évaluation de l'IC et de la PAPO permettant une classification selon les profils de perfusion-congestion.
- 2- Dans le quatrième projet,<sup>18</sup> nous avons sélectionnés à partir des 1000 patients présélectionnés, les 700 patients ambulatoires (exclusion des patients hospitalisés en service conventionnel ou dans une unité de soins intensifs à l'enregistrement sur liste de transplantation) pour lesquels la dose de furosémide à l'inscription était disponible.

### 3. Objectifs de travail

La physiopathologie des syndromes cardio-rénaux et notamment le rôle des variables hémodynamiques a été de mieux en mieux décrit au cours des 15 dernières années. L'utilisation de classifications basées sur la congestion et la perfusion reste recommandée dans la prise en charge des patients malgré un niveau de preuve faible et l'absence de corrélation évidente entre les mesures cliniques et celles invasives estimées en cathétérisme cardiaque. Bien que leur physiopathologie soit différente, il n'est pas fait en pratique de différence entre la congestion systémique et pulmonaire alors même que la physiopathologie et les complications associées diffèrent.

Bien que la congestion soit le principal paramètre hémodynamique associé à la fonction rénale et aux événements cardiovasculaires et rénaux chez les patients IC, les données restent très limitées chez les patients en IC avancée qui présentent fréquemment un index cardiaque effondré et une congestion résiduelle à l'état stable secondaire à une résistance aux diurétiques.

Nos principaux objectifs étaient :

- Identifier les paramètres hémodynamiques évalués à l'inscription sur la liste de transplantation cardiaque associés :
  - À la diminution du DFG chez les patients en IC avancée avant la transplantation,
  - Et à l'amélioration de la fonction rénale après la transplantation.
- Étudier l'association entre les profils hémodynamiques de perfusion-congestion évalués à l'inscription sur liste de transplantation cardiaque et les événements sur la liste d'attente de transplantation cardiaque chez les patients en IC avancée.
- De préciser si les associations entre profils hémodynamiques de perfusion-congestion évalués à l'inscription sur liste de transplantation cardiaque et les événements cliniques sur liste d'attente diffèrent selon que l'évaluation de la congestion repose sur la



quantification de la congestion systémique (PVC) ou de la congestion pulmonaire (PAPO).

- Évaluer l'association entre la dose de diurétique de l'anse évaluées à l'inscription sur liste de transplantation cardiaque et les événements cardiovasculaires sur liste d'attente de transplantation.

## 4. Manuscrit 1 : Paramètres hémodynamiques associés à la fonction rénale avant et après une transplantation cardiaque.

### 4.1. Positionnement de la question

#### 4.1.1. Interactions cardio-rénales en IC avancée

On estime que le syndrome cardio-rénal de type 2 avec un DFG  $< 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  est présent chez 30 à 50% des patients IC et la dégradation de la fonction rénale est un des critères de l'IC avancée.<sup>14,62,146</sup> Bien que l'atteinte rénale dans l'IC soit multifactorielle et implique l'âge, les facteurs de risque cardiovasculaire comme le diabète et l'hypertension et les comorbidités, certains facteurs hémodynamiques en lien avec la sévérité de l'IC ont été associés avec la baisse du DFG.<sup>147</sup>

De manière surprenante, un index cardiaque bas, autrefois perçu comme un facteur central dans les interactions cardio-rénales, ne paraît pas être étroitement lié à la fonction rénale dans l'IC.<sup>148-150</sup> Au contraire, la PVC était le paramètre hémodynamique indépendamment associé à la baisse du DFG chez les patients avec diverses pathologies cardiaques, incluant l'IC.<sup>121</sup>

Les patients en IC avancée ont fréquemment un index cardiaque très abaissé et une augmentation de la PVC et présentent fréquemment des épisodes répétés de congestion ou de bas débit. Pourtant, chez ces patients inscrits sur liste de transplantation, l'association entre les caractéristiques hémodynamiques et l'évolution de la fonction rénale n'a pas été étudiée de façon extensive.<sup>13,14,151,152</sup>

#### 4.1.2. Évolution de la fonction rénale post-greffe et réversibilité de la fonction rénale

La CKD au moment de l'inscription sur liste de transplantation cardiaque est une problématique importante en raison de la contre-indication relative à réaliser une transplantation cardiaque isolée chez les patients ayant un DFG  $< 40\text{ml}/\text{kg}/1.73\text{m}^2$ ,<sup>90,153</sup> et du risque majoré de nécessiter une épuration extrarénale dans les suites opératoires de la transplantation et son association à

un pronostic défavorable.<sup>154,155</sup> Bien que le caractère partiellement réversible de la CKD soit retrouvé chez certains patients, les caractères hémodynamiques associés à la réversibilité sont peu décrits.<sup>156</sup>



## **4.2. Problématique**

Ce premier projet réalisé sur la cohorte de patients inscrits sur liste de transplantation cardiaque par l'équipe de cardiologie des Hospices Civils de Lyon avait 2 objectifs :

- Evaluer les paramètres hémodynamiques associés avec l'insuffisance rénale chronique au moment de l'inscription sur liste de transplantation
- Evaluer les facteurs associés à une amélioration de la fonction rénale post transplantation

### 4.3. Article

# Haemodynamic parameters associated with renal function prior to and following heart transplantation

Guillaume Baudry<sup>1,2</sup> , Laurent Sebbag<sup>1</sup>, Juliette Bourdin<sup>1</sup>, Elisabeth Hugon-Vallet<sup>1</sup>, Antoine Jobbe Duval<sup>1</sup>, Nathan Mewton<sup>3</sup>, Matteo Pozzi<sup>4</sup>, Patrick Rossignol<sup>2</sup> and Nicolas Girerd<sup>2\*</sup> 

<sup>1</sup>Service d'insuffisance cardiaque et transplantation, Hôpital Cardiovasculaire Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Bron, France; <sup>2</sup>Université de Lorraine, Centre d'Investigations Cliniques Plurithématique 1433, INSERM DCAC, CHRU de Nancy, F-CRIN INI-CRCT, Vandoeuvre-lès-Nancy, 54500, France; <sup>3</sup>Centre d'Investigations Clinique, Hôpital Cardiovasculaire Louis Pradel, INSERM 1407, INSERM 1060 Unité Carmen, Université Claude Bernard Lyon 1, Bron, France; and <sup>4</sup>Service de chirurgie cardiaque, Hôpital Cardiovasculaire Louis Pradel, Bron, France

## Abstract

**Aims** Abnormal renal function is a common feature in patients on heart transplant waiting lists. This study aimed to identify the haemodynamic parameters associated with decreased estimated glomerular filtration rate (eGFR) in patients listed for heart transplantation (HT) and renal function improvement following HT.

**Methods and results** A total of 176 adults (52 years old, 81% men) with available right heart catheterization (RHC) listed in our centre for HT between 2014 and 2019 were studied. Cardiac catheterization measurements were obtained at time of HT listing evaluation. Changes in renal function were assessed between RHC and 6 months after HT. Median eGFR was 63 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> at time of RHC. Central venous pressure > 10 mmHg was associated with a two-fold increase in the likelihood of eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> at time of RHC (adjusted odd ratio, 2.2; 95% confidence interval, 1.1–4.7; *P* = 0.04). In the 134 patients (76%) who underwent HT during follow-up, eGFR decreased by 7.9 ± 29.7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> from RHC to 6 months after HT. In these patients, low cardiac index (<2.1 L/min/m<sup>2</sup>) at initial RHC was associated with a (adjusted) 6 month post-HT eGFR improvement of 12.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (*P* = 0.018). Patients with eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and low cardiac index at time of RHC exhibited the greatest eGFR improvement (delta eGFR = 18.3 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) while patients with eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and normal cardiac index had a marked decrease in eGFR (delta eGFR = -27.7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, *P* < 0.001).

**Conclusions** Central venous pressure is the main haemodynamic parameter associated with eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in patients listed for HT. Low cardiac index prior to HT is associated with post-transplant renal function recovery.

**Keywords** Cardiorenal syndrome; Heart failure; Heart transplantation; Renal function; Cardiac index; Cardiovascular diseases; Cardiac oedema

Received: 11 May 2021; Accepted: 8 July 2021

\*Correspondence to: Nicolas Girerd, Université de Lorraine, Centre d'Investigations Cliniques Plurithématique 1433, INSERM DCAC, CHRU de Nancy, F-CRIN INI-CRCT, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France. Email: n.girerd@chru-nancy.fr

## Introduction

Cardiorenal syndrome is a well-known phenomenon in acute and chronic settings leading to high morbidity and mortality in heart failure (HF) patients.<sup>1,2</sup> Glomerular filtration rate (GFR) below 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> is observed in 30–50% of patients with HF.<sup>1,2</sup> The pathophysiology of renal impairment in the setting of HF reportedly includes age, underlying co-morbidities (especially hypertension and diabetes), and

also specific HF factors such as reduced renal blood flow, increased central venous pressure (CVP), and reduced systemic blood pressure.<sup>3</sup>

Central venous pressure has been deemed to be an independent key factor associated with impaired renal function in patients with a wide range of heart diseases and especially HF.<sup>4–6</sup> Surprisingly, low cardiac index, which has initially been emphasized as a central driver of cardiorenal interactions,<sup>7</sup> does not appear to be strongly associated with

renal function<sup>4,5</sup> especially when competing with other haemodynamic variables.<sup>5</sup> Similarly, some uncertainty remains regarding the impact of low blood pressure on renal function.

Advanced HF is the end-stage of all cardiomyopathies and is characterized by the severity of the symptoms becoming refractory to medical treatment.<sup>8,9</sup> In this advanced setting, episodes of low output and congestion are frequent, the latter of which can trigger organ dysfunction, including worsening renal function. The prevalence of estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in advanced HF patients awaiting transplantation is considerably high when considering the relatively young age of these patients compared with the general HF population. Accordingly, between 2000 and 2017, 43% of heart transplant recipients in the USA had an eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> at transplant listing.<sup>10</sup> Because a chronically low cardiac index is a predominant feature in patients with advanced HF,<sup>8</sup> this trait may be increasingly associated with renal dysfunction in this particular population as opposed to previous reports in which haemodynamic studies were primarily performed in less severely ill populations.

Renal function frequently drops during the first year after heart transplantation (HT), particularly in patients with prior renal dysfunction, co-morbidities (age and diabetes), and receiving high-dose cyclosporine.<sup>11,12</sup> International HT guidelines consider reduced eGFR < 40 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> as a relative contraindication for HT alone.<sup>13</sup> However, renal dysfunction in this advanced HF setting can be partially reversible<sup>14</sup> possibly due to the normalization of haemodynamics following cardiac transplantation. Notwithstanding, the association of haemodynamic parameters with renal function prior to cardiac transplantation as well as with changes in post-transplant renal function remains poorly characterized.

The co-primary objectives of the present study were (i) to assess the haemodynamic parameters associated with renal dysfunction in patients with advanced HF listed for HT and (ii) to determine whether pre-transplant haemodynamic features are related to renal function recovery following HT.

## Methods

### Study population

This study consisted of a single-centre cohort analysis using the French national CRISTAL database. The 201 newly registered adult patients (18 years or older) entered on the French national waiting list for HT between 1 January 2014 and 31 December 2019 in our heart transplant centre were included. Twenty-five patients without right heart catheterization were excluded from the analysis. Overall, 134 patients (76%) ultimately underwent HT. The data of 99 patients who survived the HT process were included in the analysis of eGFR change

at 6 months. Among them, two patients were on dialysis at 6 months, and an arbitrary value of 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> of eGFR was used in the analysis of eGFR changes.

### Pulmonary artery catheterization

Cardiac catheterization measurements were obtained at the time of assessment for HT listing. The most recent catheterization was selected in those having undergone multiple exams before their listing. Serum creatinine was obtained within 24 h prior to right heart catheterization. Haemodynamic variables obtained during catheterization included systolic blood pressure (mmHg), diastolic blood pressure (mmHg), cardiac output (L/min), pulmonary capillary wedge pressure (mmHg), mean pulmonary arterial pressure (mmHg), and right atrial pressure as an indicator of CVP (mmHg). Cardiac index (L/min/m<sup>2</sup>) was determined as cardiac output divided by body surface area, which was calculated using the Boyd formula ( $BSA = 0.03330 \times W^{(0.6157 - 0.0188 \times \log_{10}(W))} \times H^{(0.3)}$ ).

### Data collection and variables

This single-centre study was performed using the data of the French national registry (CRISTAL). The registry is administered by the *Agence de la biomédecine* and prospectively collects data on all organ transplant candidates in France along with their outcomes. A description of the CRISTAL registry has previously been published.<sup>15</sup> Selected data included the candidate's demographics, primary diagnosis, clinical status, device therapy, short-term and long-term mechanical circulatory support, and laboratory parameters at transplantation. Data at time of heart catheterization and at 6 months after HT were collected retrospectively. GFR was estimated using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula ( $186.3 \times (\text{creatinine in } \mu\text{mol/L}/88.4)^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203}$  (\* 0.742 for female patients)).

The study was conducted according to French legislation stipulating that anonymized research studies based on the national CRISTAL registry do not require institutional review board approval.

### Statistical analysis

All analyses were performed using SPSS Version 27 (IBM SPSS Statistics for Windows, NY: IBM Corp). Continuous variables are expressed as medians with interquartile 25–75% (IQ<sub>25–75</sub>) range, categorical variables as frequencies (percentages), and odd ratios (ORs) as estimates and 95% confidence interval (95% CI). Comparisons of baseline characteristics were carried out using Student's *t*-test and  $\chi^2$  test as required. The two-tailed significance level was set at  $P < 0.05$ .

Factors associated with decreased eGFR were assessed using univariable and multivariable logistic regression. To this aim, a dichotomous categorization of catheterization parameters was used: CVP, mean pulmonary artery pressure, and pulmonary capillary wedge pressure were classified as normal if  $\leq 10$ ,  $\leq 25$ , and  $\leq 21$  mmHg or increased if  $> 10$ ,  $> 25$ , and  $> 21$  mmHg, respectively, and cardiac index and blood pressure were described as decreased if  $< 2.1$  L/min/m<sup>2</sup> and  $< 90$  mmHg or normal if  $\geq 2.1$  L/min/m<sup>2</sup> and  $\geq 90$  mmHg, respectively.<sup>16</sup> Models were adjusted for age, BNP Z-score, and history of hypertension. In a supplementary analysis, models were further adjusted for renin-angiotensin system blockers and loop diuretics dose at transplant listing.

Factors associated with changes in eGFR between catheterization and 6 months after HT were assessed using linear regression in crude and adjusted models. The adjusted model included adjustment for age, BNP Z-score, history of hypertension, eGFR at time of catheterization, treatment with renin-angiotensin system blockers, loop diuretics dose at transplant listing, and calcineurin inhibitor regimen after HT.

## Results

### Baseline characteristics

Among the 176 studied patients (mean age 52, 81% men), 40% had dilated cardiomyopathy and 34% had ischaemic cardiomyopathy (Table 1). Median HF duration was 15 months, and a minority of patients presented co-morbidities (23% hypertension and 15% diabetes). All patients had severe left ventricular systolic dysfunction with a median ejection fraction of 25%. Median BNP and eGFR were 868 ng/L and 63 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, respectively. Cardiac index was severely reduced (1.97 L/min/m<sup>2</sup>) although pulmonary artery pressure, CVP, and pulmonary capillary wedge pressure were only moderately increased (Figure S1).

### Factors associated with estimated glomerular filtration rate $< 60$ mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in patients awaiting heart transplantation

Approximately half of the population (47%) had an eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; these patients were older, had a higher prevalence of hypertension, and had cardiac resynchronization therapy. CVP was higher in those patients with eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (10 mmHg vs. 6 mmHg,  $P = 0.003$ ). Similarly, prevalence of eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> was 38% and 63% in patients with CVP  $\leq 10$  and  $> 10$  mmHg, respectively (Figure 2).

Associations between various pulmonary artery catheter parameters and chronic kidney disease using logistic

regression are shown in Table 2. Continuous and categorical CVPs were associated with decreased eGFR (OR per mmHg increase, 1.07; 95% CI, 1.02–1.12;  $P = 0.004$  and OR for CVP  $> 10$  mmHg, 2.79; 95% CI, 1.49–5.22;  $P = 0.001$ , respectively). This finding resulted in a correlation of eGFR and CVP on a continuous scale ( $\rho = -0.24$ ,  $P = 0.001$ ) (Figure 1). This association persisted after adjustment for age, history of hypertension, and BNP Z-score. Patients with CVP  $> 10$  mmHg doubled the likelihood of eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (OR in adjusted model = 2.21; 95% CI, 1.05–4.66;  $P = 0.036$ ). The results remained unchanged when further adjusting for renin-angiotensin system blockers and loop diuretics dose (OR of CVP  $> 10$  mmHg = 2.39; 95% CI, 1.09–5.25;  $P = 0.030$ , whereas all other haemodynamic variables had  $P > 0.05$ ).

### Factors associated with favourable renal outcome at 6 months after heart transplantation

Median time between right heart catheterization and HT was 4.5 (1–11) months. Mean eGFR decreased by  $7.9 \pm 29.7$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> at 6 months after HT, with substantial intergroup differences according to eGFR and cardiac index at the time of heart catheterization (Table 3).

Linear regression analysis for delta eGFR between right heart catheterization and 6 months after HT is shown in Table 4. Low cardiac index was the only parameter associated with an increase in eGFR between pulmonary artery catheterization and 6 months after HT in univariable analysis and after adjustment. Patients with cardiac index  $< 2.1$  (over 60% of the study population) exhibited an increase in eGFR of 16.6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ( $P = 0.006$ ) and 11.8 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ( $P = 0.036$ ) in univariable and multivariable analysis, respectively. The results remained unchanged after exclusion of the two patients on haemodialysis at 6 months after HT. Neither elevated venous pressure ( $P = 0.766$ ) nor low systolic blood pressure ( $P = 0.526$ ) was associated with changes in kidney function in multivariable analysis.

### Interplay of estimated glomerular filtration rate and cardiac index or central venous pressure in predicting estimated glomerular filtration rate improvement following heart transplantation

Patients with eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and cardiac index  $< 2.1$  L/min/m<sup>2</sup> exhibited the greatest eGFR improvement (delta eGFR = 18.3 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) while patients with eGFR  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and cardiac index  $\geq 2.1$  L/min/m<sup>2</sup> had a marked decrease in eGFR (delta eGFR =  $-27.7$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $P < 0.001$ ) (Figure 2). When further considering the interplay of CVP and pre-transplant eGFR, patients who had the most significant renal recovery were patients with low

**Table 1** Baseline patient characteristics, medication use, and haemodynamic variables

	Missing (%)	Whole cohort	GFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	GFR > 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	P-value
		176	83 (47)	93 (53)	
Demographic data					
Age, years	0 (0)	52 (44–61)	58 (49–63)	49 (38–57)	0.001
Male sex, n (%)	0 (0)	143 (81.3)	70 (84.3)	73 (78.5)	0.234
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	0 (0)	24.6 (22.1–27.9)	24.3 (22.3–28.4)	24.9 (22–27.5)	0.801
Medical history					
Hypertension, n (%)	0 (0)	41 (23.3)	28 (33.7)	13 (14)	0.002
Diabetes, n (%)	0 (0)	26 (14.8)	15 (18.1)	11 (11.8)	0.246
Smoking history, n (%)	0 (0)	115 (65.3)	53 (63.9)	62 (66.7)	0.698
Heart failure duration, months	23 (13)	15 (8–48)	15 (8–39)	13 (6–51)	0.188
Heart failure aetiology, n (%)					
Ischaemic, n (%)	0 (0)	60 (34.1)	32 (38.6)	28 (30.1)	0.21
Dilated cardiomyopathy, n (%)	0 (0)	71 (40.3)	28 (33.7)	43 (46.2)	
Hypertrophic cardiomyopathy, n (%)	0 (0)	13 (7.4)	9 (10.8)	4 (4.3)	
Heart transplant rejection, n (%)	0 (0)	6 (3.4)	4 (4.8)	2 (2.2)	
Other, n (%)	0 (0)	26 (14.8)	10 (12)	16 (17.2)	
Medical treatment, n (%)					
Beta-blocker, n (%)	0 (0)	101 (57.4)	49 (59)	52 (55.9)	0.678
ACE inhibitor or ARB, n (%)	0 (0)	71 (40.3)	31 (37.3)	40 (43)	0.448
ARNI, n (%)	0 (0)	53 (30.1)	25 (30.1)	28 (30.1)	0.999
MRA, n (%)	0 (0)	101 (57.4)	42 (50.6)	59 (63.4)	0.99
Furosemide equivalent dose, mg	0 (0)	100 (40–250)	80 (0–160)	40 (0–160)	0.93
CRT, n (%)	0 (0)	56 (31.8)	34 (41)	22 (23.7)	0.014
ICD, n (%)	0 (0)	129 (73.3)	61 (73.5)	68 (73.1)	0.955
Inotropic support, n (%)	0 (0)	54 (30.7)	29 (34.9)	25 (26.9)	0.25
LVAD, n (%)	0 (0)	30 (17)	13 (15.7)	17 (18.3)	0.647
Biological data					
Creatinine, μmol/L	0 (0)	110 (86–142)	144 (127–189)	88 (75–101)	<0.001
eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	11 (6)	62.7 (46.9–83.7)	44.9 (36.1–51.7)	82.0 (68.0–100.3)	<0.001
Total bilirubin, μmol/L	0 (0)	18 (12–26)	20 (15–31)	15 (12–22)	0.011
BNP, ng/L	11 (6)	868 (395–1696)	1240 (640–2027)	582 (244–1277)	<0.001
Echocardiography					
LVEF, %	9 (5)	25 (20–30)	25 (20–35)	25 (20–30)	0.185
LVEF < 25%, n (%)	9 (5)	88 (50%)	41 (49.4)	47 (50.5)	0.881
LVEDD, mm	24 (14)	66 (57–74)	64 (54–73)	67 (59–74)	0.521
Right heart catheterization					
Ambulatory	0 (0)	93 (52.8)	43 (65.1)	50 (53.8)	0.132
Hospitalized		33 (18.8)	19 (22.9)	14 (15.1)	
ICU		50 (28.4)	21 (25.3)	29 (31.2)	
Haemodynamic variables					
CVP, mmHg	0 (0)	7 (3–12)	10 (4–15)	6 (3–10)	0.003
CVP > 10 mmHg	0 (0)	67 (38.1)	42 (50.6)	25 (26.9)	0.001
Mean PAP, mmHg	0 (0)	27 (21–35)	28 (22–37)	26 (19–34)	0.069
Mean PAP > 25 mmHg	0 (0)	102 (58)	51 (61.4)	51 (54.8)	0.378
PCWP, mmHg	2 (1)	19 (12–24)	20 (13–26)	19 (11–24)	0.132
PCWP > 22 mmHg, mmHg	2 (1)	61 (35)	32 (39)	29 (32)	0.359
CI, L/min/m <sup>2</sup>	6 (3)	1.98 (1.66–2.31)	1.95 (1.64–2.27)	2.04 (1.70–2.41)	0.458
CI < 2.1 L/min/m <sup>2</sup>	6 (3)	102 (58)	52 (64)	50 (56)	0.289
CVP/PCWP	3 (1)	0.39 (0.22–0.66)	0.46 (0.24–0.71)	0.33 (0.19–0.56)	0.034
PAPi	21 (12)	3.2 (1.8–5.4)	2.6 (1.6–4.3)	3.7 (2.2–6.7)	0.274
RVSWI, g/m/beat/m <sup>2</sup>	6 (3)	6.4 (4.4–9.2)	5.8 (4.2–9.2)	6.8 (4.8–9.2)	0.937
Clinical and functional variables					
Pulmonary vascular resistance,	0 (0)	2.38 (1.51–3.41)	2.5 (1.63–3.56)	2.3 (1.63–2.36)	0.187
Wood unit					
Systolic blood pressure, mmHg	0 (0)	100 (90–110)	100 (85–109)	100 (91–110)	0.203
Diastolic blood pressure, mmHg	0 (0)	62 (56–70)	61 (56–70)	62 (57–70)	0.612
Heart rate, b.p.m.	0 (0)	77 (67–90)	78 (70–90)	76 (65–92)	0.87
NYHA	1 (0.5)	2.83 (0.63)	2.89 (0.61)	2.77 (0.64)	0.224
VO <sub>2</sub> max	82 (47)	12 (9.6–15.5)	10.8 (9.4–13.6)	14 (10.5–15.8)	0.137

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BNP, B-type natriuretic peptide; CI, cardiac index; CRT, cardiac resynchronization therapy; CVP, central venous pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; ICU, intensive care unit; LVAD, left ventricular assist device; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA, New York Heart Association; PAP, pulmonary artery pressure; PAPi, pulmonary artery pulsatility index; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; RVSWI, right ventricular stroke work index; VO<sub>2</sub> max, maximum oxygen consumption rate.



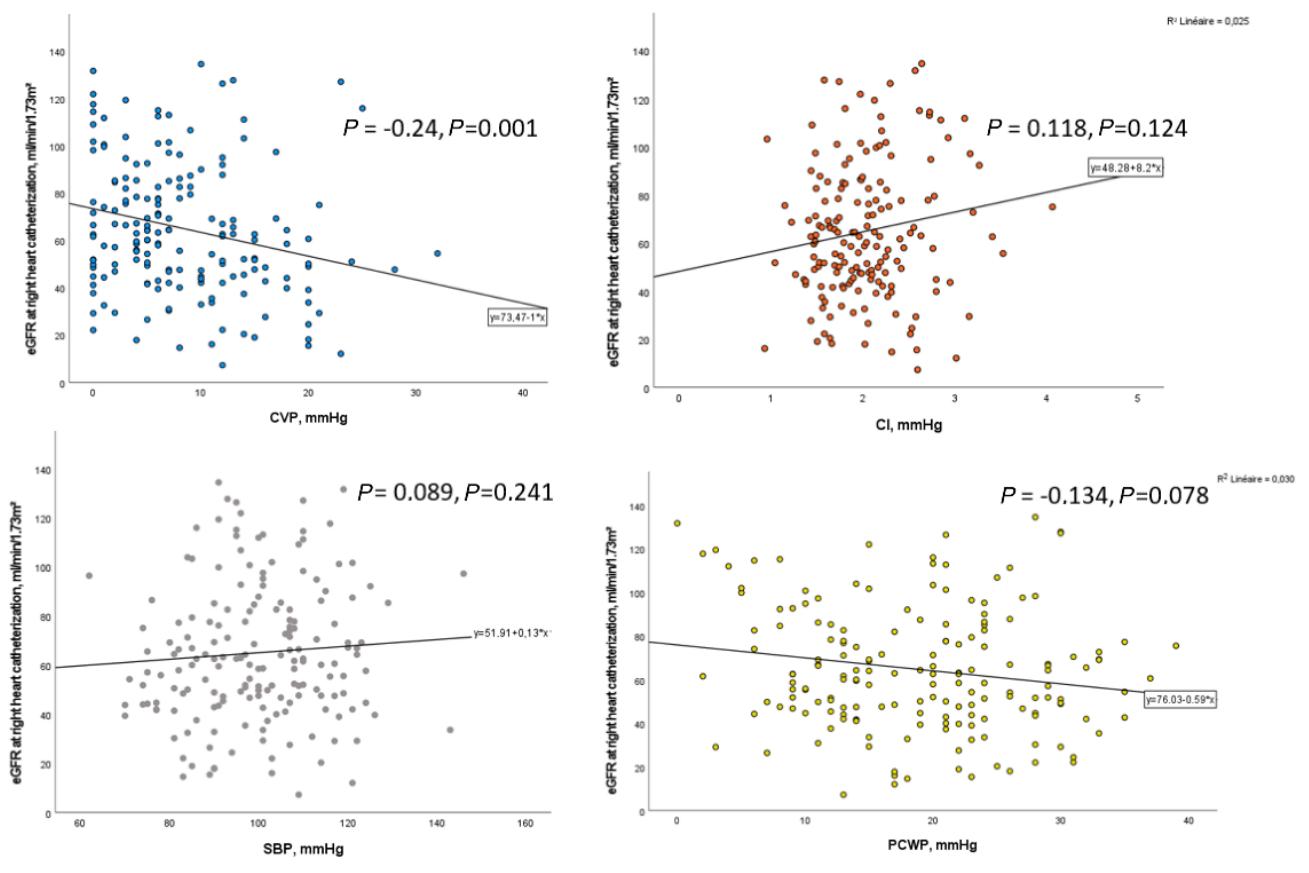
**Table 2** Univariable and multivariable models of the association between clinical or haemodynamic profiles and estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

	Crude associations			Adjusted associations		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
<b>Haemodynamic variables</b>						
CVP per 1 mmHg	1.07	1.02–1.12	0.004	1.05	1.00–1.11	0.065
CVP > 10 mmHg	2.79	1.49–5.22	0.001	2.21	1.05–4.66	0.036
mPAP per mmHg	1.03	1.00–1.06	0.072	1.00	0.97–1.04	0.881
mPAP > 25 mmHg	1.31	0.72–2.40	0.376	0.90	0.43–1.89	0.780
PCWP per mmHg	1.02	0.99–1.06	0.220	0.99	0.95–1.04	0.997
PCWP > 22 mmHg	1.34	0.72–2.50	0.356	0.91	0.43–1.90	0.797
CI per 1 L/min/m <sup>2</sup>	0.67	0.38–1.19	0.171	1.18	0.67–2.08	0.560
CI < 2.1 L/min/m <sup>2</sup>	1.40	0.75–2.60	0.287	1.11	0.54–2.30	0.769
PVR per Wood unit	1.15	0.93–1.41	0.188	1.01	0.81–1.27	0.906
CVP/PCWP	2.51	1.02–6.20	0.045	2.24	0.81–6.18	0.118
PAPi	0.96	0.90–1.03	0.278	0.99	0.91–1.07	0.772
RVSWI	1.00	0.92–1.07	0.936	0.97	0.88–1.06	0.483
<b>Clinical and functional variables</b>						
SBP per mmHg	0.99	0.97–1.01	0.203	0.99	0.96–1.01	0.258
SBP < 90 mmHg	1.80	0.89–3.60	0.099	1.68	0.74–3.79	0.214
DBP per mmHg	0.99	0.97–1.02	0.610	1.00	0.97–1.03	0.918
NYHA class per 1 unit	1.35	0.83–2.18	0.224	1.09	0.62–1.92	0.768
VO <sub>2</sub> max per mL/kg/min	0.93	0.84–1.02	0.140	0.99	0.88–1.12	0.905

95% CI, 95% confidence interval; CI, cardiac index; CVP, central venous pressure; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; NYHA, New York Heart Association; OR, odds ratio; PAPi, pulmonary artery pulsatility index; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; RVSWI, right ventricular stroke work index; SBP, systolic blood pressure, VO<sub>2</sub> max, maximum oxygen consumption rate.

Model adjusted for age, BNP Z-score, and history of hypertension.

**Figure 1** Correlation between CVP, CI, SBP, PCWP, and eGFR at right heart catheterization. CI, cardiac index; CVP, central venous pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HR, heart rate; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; SBP, systolic blood pressure.



**Table 3** Evolution of renal parameters between right heart catheterization and 6 months after heart transplantation according to estimated glomerular filtration rate at the time of right heart catheterization

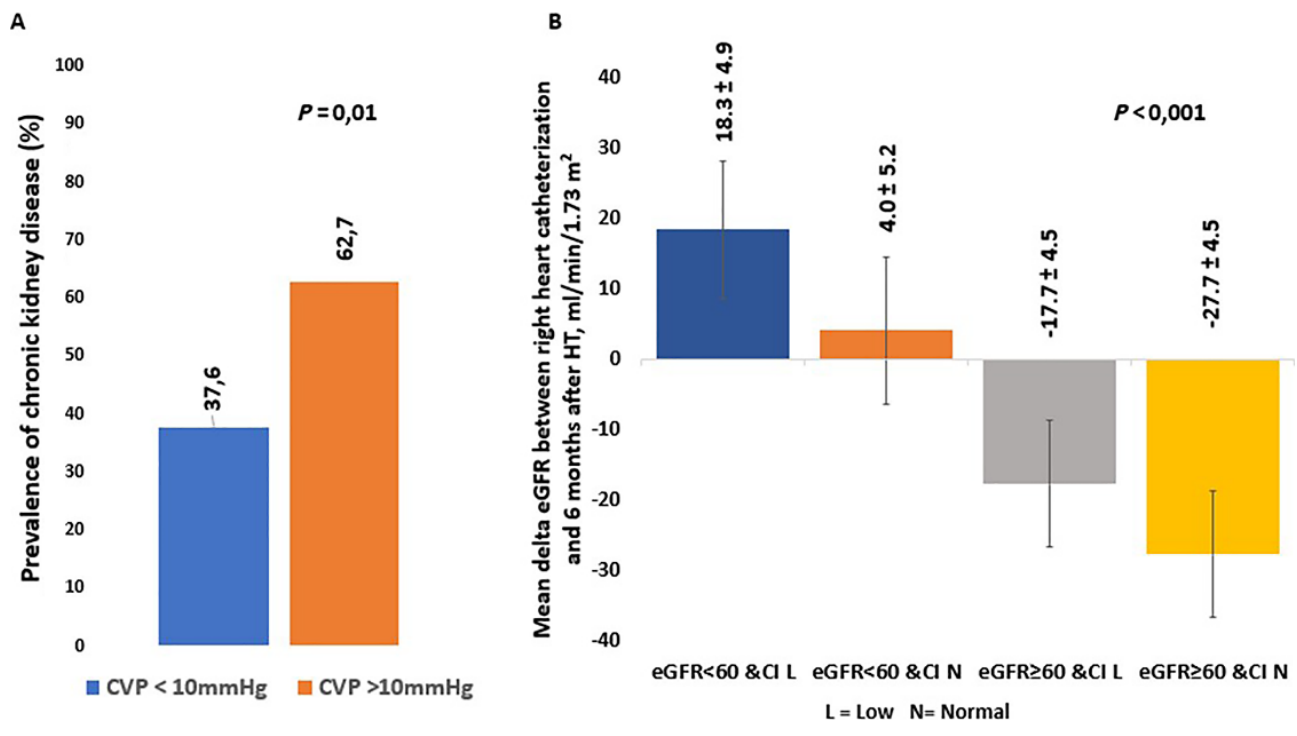
	Missing (%)	Whole cohort	GFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> at the time of RHC	GFR > 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> at the time of RHC	P-value
Haemodialysis at time of transplantation, n (%)	0 (0)	11 (8)	7 (5)	4 (3)	0.23
Acute kidney injury in first 3 months after HT	0 (0)				0.17
No acute kidney injury		30 (22)	18 (28)	12 (17)	
Stage 1 acute kidney injury		16 (12)	9 (14)	7 (10)	
Stage 2 acute kidney injury		27 (20)	9 (14)	18 (26)	
Stage 3 acute kidney injury		60 (45)	28 (44)	33 (47)	
Length of ICU stay, days	0	11 (8–19)	11 (8–21)	11 (8–16)	0.07
Post-operative mortality	0	21 (16)	14 (10)	7 (5)	0.06
End-stage renal dysfunction at 6 months after HT, n (%)	0 (0)	2 (1)	1 (1)	1 (1)	0.79
Creatinine at time of HT, µmol/L	0 (0)	113 (88–145)	142 (118–180)	92 (71–111)	<0.001
Creatinine at 6 months after HT	2 (1)	113 (92–143)	123 (94–139)	105 (89–149)	0.387
Mean eGFR at time of HT, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	0 (0)	65.7 (30.6)	45.8 (17.4)	82.8 (29.1)	<0.001
Median eGFR at time of HT, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	0 (0)	59.3 (42.8–80.3)	44.7 (34.1–56.3)	75.2 (60.6–108)	<0.001
Mean eGFR at 6 months after HT, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	0 (0)	62.3 (24.7)	57.0 (23.4)	65.8 (25.1)	0.086
Median eGFR at 6 months after HT, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	0 (0)	59.3 (43.3–76.3)	52.0 (43.5–68.8)	65.5 (41.5–80.7)	0.086
Mean delta eGFR between RHC and HT, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	0 (0)	-1.0 (23.3)	2.1 (16.0)	-3.6 (28.0)	0.027
Median delta eGFR between RHC and HT, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	0 (0)	-2.6 (-14.2 to 7.7)	-0.9 (-7.0 to 9.4)	-7.0 (-20.1 to 7.5)	0.027
Mean delta eGFR between RHC and M6 after HT, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	0 (0)	-7.9 (29.7)	13.1 (23.6)	-22.2 (24.5)	<0.001
Median delta eGFR between RHC and M6 after HT, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	0 (0)	-5.9 (-24.2 to 9.0)	14.9 (-4.2 to 23.0)	-16.0 (-34.6 to -3.1)	<0.001

eGFR, estimated glomerular filtration rate; HT, heart transplantation; ICU, intensive care unit; M6, 6 months; RHC, right heart catheterization.

**Table 4** Linear regression analysis for delta estimated glomerular filtration rate between right heart catheterization and 6 months after heart transplantation

	Delta eGFR between RHC and M6 after HT			
	Crude associations		Adjusted associations	
	$\beta$	P-value	$\beta$	P-value
<b>Haemodynamic variables</b>				
CVP per 1 mmHg	-0.01	0.980	-0.19	0.633
CVP > 10 mmHg	-1.89	0.766	-3.81	0.481
mPAP per mmHg	0.27	0.368	-0.06	0.823
mPAP > 25 mmHg	-1.16	0.855	-6.64	0.257
PCWP per mmHg	0.10	0.210	-0.23	0.491
PCWP > 22 mmHg	-3.87	0.530	-6.03	0.239
CI per 1 L/min/m <sup>2</sup>	-12.5	0.027	-15.4	0.006
CI < 2.1 L/min/m <sup>2</sup>	16.7	0.006	12.2	0.018
PVR per Wood unit	3.16	0.109	2.08	0.200
<b>Clinical variables</b>				
SBP per mmHg	-0.08	0.706	-0.04	0.842
SBP < 90 mmHg	4.38	0.526	-3.90	0.503
DBP per mmHg	-0.03	0.912	0.02	0.937
NYHA class per 1 unit	-9.98	0.045	-7.66	0.066
VO <sub>2</sub> max per mL/kg/min	0.63	0.434	1.38	0.117
<b>Renal variable</b>				
eGFR at the time of RHC, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	-0.67	<0.001		

CI, cardiac index; CVP, central venous pressure; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HR, heart rate; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; NYHA, New York Heart Association; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; RHC, right heart catheterization; SBP, systolic blood pressure; VO<sub>2</sub> max, maximum oxygen consumption rate. Model adjusted for age, BNP Z-score, history of hypertension, eGFR at the time of RHC, treatment with renin-angiotensin system blockers and loop diuretics dose at transplant listing, and calcineurin inhibitor regimen in the 6 months after heart transplantation.

**Figure 2** Prevalence of eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> according to central venous pressure at right heart catheterization (Panel A) and mean delta eGFR between right heart catheterization and 6 months after heart transplantation according to eGFR and cardiac index at right heart catheterization (Panel B). CI, cardiac index; CVP, central venous pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HT, heart transplantation; RHC, right heart catheterization.

CVP and low eGFR, whereas eGFR changes were similar in patients with low CVP and elevated CVP when eGFR was normal at baseline (Supporting Information, *Figure S2*). In addition, patients who exhibited the greatest eGFR recovery following HT were patients with low eGFR at baseline, low CI, and normal CVP (Supporting Information, *Figure S3*).

### Results according to estimated glomerular filtration rate estimated by the chronic kidney disease epidemiology collaboration formula

The association of CVP with decreased eGFR (adjusted OR for CVP > 10 mmHg = 2.59, 1.22–5.51,  $P = 0.01$ ) and the association of CI with eGFR recovery (adjusted beta for CI < 2.1 L/min/m<sup>2</sup> = 9.9,  $P = 0.04$ ) remained significant when using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula in lieu of the MDRD formula.

## Discussion

To the best of our knowledge, this is the first report describing the haemodynamic determinants of mid-term renal function in advanced HF patients listed for cardiac transplantation. Our results highlight the association between elevated CVP and renal dysfunction in patients awaiting transplantation. Moreover, this is the first study to show that low cardiac index prior to HT is associated with long-term renal improvement after transplantation, especially in patients with renal function impairment prior to transplantation.

### Impact of central venous pressure and cardiac index on renal function in patients awaiting heart transplantation

Damman *et al.* previously showed that elevated CVP was associated with impaired renal function in a wide spectrum of cardiomyopathy patients who had undergone catheterization.<sup>4</sup> However, in this latter study, HF patients accounted for only 16% of the population and mean cardiac index was normal (2.9 L/min/m<sup>2</sup>). Importantly, our population also differed from the HF population studied in the ESCAPE trial in that all of our patients were listed for HT, thus identifying a very specific population of young patients with advanced HF and minimal comorbidities.<sup>17</sup>

Central venous pressure elevation can represent a cause and also a consequence of chronic kidney dysfunction. Indeed, baseline renal dysfunction is an important predictor of diuretic response leading to congestion despite an increase in diuretic dose, described as diuretic resistance.<sup>18,19</sup>

The mechanisms of renal toxicity secondary to congestion are multiple and not fully understood, although are reported to include haemodynamic effects, neurohormonal effects, endothelial activation, and proinflammatory cytokine secretion as well as iron deficiency.<sup>20</sup> Prior to the present study, the respective weight of elevated CVP and decreased cardiac index on eGFR in an advanced HF population with severely reduced cardiac index was uncertain. Indeed, renal blood flow is an important determinant of GFR,<sup>5,7</sup> with cardiac index and renal blood flow concomitantly decreasing in patients with advanced HF.<sup>7</sup> There is conversely some uncertainty regarding the association between cardiac index and eGFR.<sup>7,21</sup> Cardiac index and GFR have been reported not to be associated in acute decompensated severe HF populations,<sup>6,22</sup> although these studies lacked specific data regarding advanced HF populations with severely reduced cardiac index. In our pre-transplant patients, we found no relationship between reduced cardiac index and eGFR, suggesting that these two parameters are not significantly related even in the lowest cardiac index values range.

### Impact of cardiac index in post-transplant kidney function

Solid organ transplantation is associated with a risk of decline in kidney function.<sup>12,23</sup> Common factors associated with chronic kidney dysfunction include patient age, race and sex, history of hypertension, reduced eGFR, and post-transplant calcineurin regimen.<sup>10,23</sup> Similarly, acute kidney injury following HT is a common feature<sup>24</sup> that can have an impact on mid-term renal function in certain patients. In the present study population, a decrease in eGFR (7.1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) was observed between right heart catheterization and 6 months after HT. The benefit of restoring cardiac output could have been counterbalanced by acute perioperative renal toxicity and calcineurin nephropathy. Moreover, this relative stability masked a sharp disparity between individuals according to renal function and cardiac index at the time of right heart catheterization.

The greatest improvement in renal function in our transplanted population was observed in patients with eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and low cardiac index at the time of right heart catheterization. Decreased cardiac index was the only significant predictor of renal function recovery after transplantation. Improvement in renal function after restoring cardiac index is a well-known phenomenon in patients implanted with a left ventricular assist device<sup>25,26</sup> in all stages of chronic kidney disease.<sup>27</sup> Early renal function improvement is mostly observed in this setting in younger patients with impaired baseline eGFRs, most often in patients implanted within a bridge-to-transplant strategy.<sup>27</sup> Similarly, Yalcin *et al.* emphasized that patients experiencing renal

improvement had a lower cardiac index (2.5 L/min/m<sup>2</sup> vs. 3 L/min/m<sup>2</sup>) and also increased CVP and pulmonary capillary wedge pressure.<sup>27</sup> These prior findings in patients with left ventricular assist device are in keeping with the present results in the setting of HT.

The International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines recommend combined heart–kidney transplantation as opposed to HT alone in patients with irreversible renal dysfunction and eGFR < 40 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.<sup>13</sup> Nevertheless, standardized criteria for defining irreversible renal dysfunction are still lacking. There is furthermore no recommendation for systematic kidney biopsy given the procedural risk and the absence of strong evidence supporting this approach. Combined heart and kidney transplantation is recommended by some authors if tubular atrophy and interstitial fibrosis involve at least 25% of the sampled cortex.<sup>28</sup> In light of the present results, we suggest integrating low cardiac index to the clinical decision-making process, in addition to currently considered criteria such as age, severity of HF, history of diabetes or hypertension, baseline eGFR, and kidney biopsy (if feasible or routinely performed on site in this setting).

### Study limitations

The present analysis has several limitations. Some of the data were collected through a national registry and thus subject to missing data and potential coding errors. However, data are entered prospectively in order to limit these errors. The cross-sectional and retrospective design of our study further precludes the assessment of a cause–effect relationship. The patient population comprised in the current study was limited to patients with advanced HF listed for HT and may not be generalizable to less severe or older HF patients. Haemodynamic variables are subject to measurement errors as well as intraoperator or interoperator variability; however, our centre is a tertiary centre with a vast experience in pulmonary artery catheterization limiting this bias. We did not routinely perform right heart catheterization following HT. We consequently cannot assess the association between CVP changes and renal function recovery. Glomerular function was not measured but rather estimated by the MDRD formula, and no patient underwent a renal biopsy prior to HT to assess cardiorenal syndrome reversibility. INTERMACS class at time of transplantation was not reported in the CRISTAL registry and thus not available for further investigation. Episodes of rejection and calcineurin dose were not assessed although severe rejections were quite rare due to induction with anti-thymocyte globulin, and our routine protocol always included a calcineurin inhibitor without a dose reduction strategy in the first 6 months after HT.

### Implications for clinical practice

Renal congestion is a common occurrence in patients with advanced HF and is associated with chronic kidney disease. Although there is no prospective study showing the benefit associated with the normalization of blood volume in patients with advanced HF, it would seem reasonable to endeavour achieving this goal even in patients with severely impaired renal or cardiac function. The present findings clearly highlight the association between low cardiac index and renal improvement after HT. In practice, while a decrease in renal function is likely to be observed following HT, clinicians should nevertheless be aware that patients with low cardiac output often experience an improvement in renal function. Low cardiac index should hence be considered as an additional good prognosis factor for renal function recovery in addition to young age, absence of diabetes or hypertension history, and baseline renal function when considering patients for isolated HT versus combined heart–kidney transplantation.

### Conclusions

Central venous pressure is the main haemodynamic factor associated with decreased eGFR in advanced HF patients listed for HT. Low cardiac index prior to transplantation is associated with renal function recovery and should be assessed during the decision-making process of combined heart–kidney transplantation versus isolated HT.

### Conflict of interest

G.B. reports personal fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, and Abbott, outside the submitted work. L.S. reports personal fees from Novartis Pharma, AstraZeneca, and Vifor Pharma, outside the submitted work. J.B. has nothing to disclose. E.H.V. has nothing to disclose. A.J.D. reports personal fees from Boehringer Ingelheim, Novartis, Sanofi Genzyme, and Amicus. N.M. reports grants and personal fees from Novartis, personal fees from Bayer, grants from AstraZeneca, and personal fees from Vifor Pharma, outside the submitted work. M.P. has nothing to disclose. P.R. reports consulting fees from Bayer, G3P (stocks), Idorsia, and KBP; honoraria from Ablative Solutions, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Corvidia, CVRx, Fresenius, Grunenthal, Novartis, Novo Nordisk, Vifor Pharma, Inc., Sanofi, Sequana Medical, Servier, Stealth Peptides, and Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma; and cofounder: CardioRenal. N.G. reports personal fees from AstraZeneca, Bayer, Boehringer, Novartis, and Vifor.



## Funding

The Nancy team is supported by the RHU Fight-HF, a public grant overseen by the French National Research Agency (ANR) as part of the second 'Investissements d'Avenir' programme (reference: ANR-15-RHUS-0004), the French PIA project 'Lorraine Université d'Excellence' (reference: ANR-15-IDEX-04-LUE), the ANR FOCUS-MR (reference: ANR-15-CE14-0032-01), the ERA-CVD EXPERT (reference: ANR-16-ECVD-0002-02), the Contrat de Plan Etat Lorraine IT2MP, and FEDER Lorraine.

## Supporting information

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

**Figure S1.** Baseline hemodynamic values at time of right heart catheterization according to eGFR.

**Figure S2.** Mean delta eGFR between right heart catheterization and 6 months after heart transplantation according to eGFR and central venous pressure at right heart catheterization.

**Figure S3.** Mean delta eGFR between right heart catheterization and 6 months after heart transplantation according to eGFR, cardiac index and central venous pressure at right heart catheterization.

## References

- Rosignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet* 2019; **393**: 1034–1044.
- Zannad F, Rosignol P. Cardiorenal syndrome revisited. *Circulation* 2018; **138**: 929–944.
- Carubelli V, Metra M, Lund LH. Negotiating renal dysfunction when treating patients with heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018; **16**: 113–122.
- 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**: 582–588.
- Damman K, Navis G, Smilde TDJ, Voors AA, van der Bij W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007; **9**: 872–878.
- Guglin M, Rivero A, Matar F, Garcia M. Renal dysfunction in heart failure is due to congestion but not low output. *Clin Cardiol* 2011; **34**: 113–116.
- Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ. Role of the kidney in congestive heart failure: relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs* 1990; **39**: 10–21.
- Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hülsmann M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P, Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; **20**: 1505–1535.
- Metra M, Dinatolo E, Dasseni N. The new heart failure association definition of advanced heart failure. *Card Fail Rev* 2019; **5**: 5–8.
- Kumar A, Howard A, Thomas CP. Estimated glomerular filtration rate at transplant listing and other predictors of post-heart transplant mortality and the development of ESRD. *Transplantation* 2020; **104**: 2444–2452.
- Kolsrud O, Karason K, Holmberg E, Ricksten SE, Felldin M, Samuelsson O, Dellgren G. Renal function and outcome after heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; **155**: 1593–1604. e1.
- Rubel JR, Milford EL, McKay DB, Jarcho JA. Renal insufficiency and end-stage renal disease in the heart transplant population. *J Heart Lung Transplant* 2004; **23**: 289–300.
- Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EAM, Zuckermann A. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016; **35**: 1–23.
- Brisco MA, Coca SG, Chen J, Owens AT, McCauley BD, Kimmel SE, Testani JM. Blood urea nitrogen/creatinine ratio identifies a high-risk but potentially reversible form of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure. *Circ Heart Fail* 2013; **6**: 233–239.
- Jasseron C, Legeai C, Jacquelinet C, Leprince P, Cantrelle C, Audry B, Porcher R, Bastien O, Dorent R. Prediction of waitlist mortality in adult heart transplant candidates. *Transplantation* 2017; **101**: 2175–2182.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; **37**: 2129–2200.
- Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, Stevenson LW, Francis GS, Leier CV, Miller LW, ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness. *JAMA* 2005; **294**: 1625–1633 Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.294.13.1625>
- Damman K, Voors AA, Hillege HL, Navis G, Lechat P, Van Veldhuisen DJ, Dargie HJ, CIBIS-2 Investigators and Committees. Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. *Eur J Heart Fail* 2010; **12**: 974–982.
- Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rosignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ. 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**: 137–155.
20. Gnanaraj JF, Von Haehling S, Anker SD, Raj DS, Radhakrishnan J. The relevance of congestion in the cardio-renal syndrome. *Kidney Int* 2013; **83**: 384–391.
  21. Gilbert C, Cherney DZI, Parker AB, Mak S, Floras JS, Al-Hesayen A, Parker JD. Hemodynamic and neurochemical determinates of renal function in chronic heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016; **310**: R167–R175.
  22. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, Yancy CW, Califf RM, Stevenson LW, Hill JA. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 1268–1274.
  23. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Arndorfer J, Christensen L, Merion RM. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; **349**: 931–940.
  24. Guven G, Brankovic M, Constantinescu AA, Brugts JJ, Hesselink DA, Akin S, Struijs A, Birim O, Ince C, Manintveld OC, Caliskan K. Preoperative right heart hemodynamics predict postoperative acute kidney injury after heart transplantation. *Intensive Care Med* 2018; **44**: 588–597.
  25. Hasin T, Topilsky Y, Schirger JA, Li Z, Zhao Y, Boilson BA, Clavell AL, Rodeheffer RJ, Frantz RP, Edwards BS, Pereira NL, Joyce L, Daly R, Park SJ, Kushwaha SS. Changes in renal function after implantation of continuous-flow left ventricular assist devices. *J Am Coll Cardiol* 2012; **59**: 26–36.
  26. Brisco MA, Kimmel SE, Coca SG, Putt ME, Jessup M, Tang WWH, Parikh CR, Testani JM. Prevalence and prognostic importance of changes in renal function after mechanical circulatory support. *Circ Heart Fail* 2014; **7**: 68–75.
  27. Yalcin YC, Muslem R, Veen KM, Soliman OI, Hesselink DA, Constantinescu AA, Brugts JJ, Manintveld OC, Fudim M, Russell SD, Tomashitis B, Houston BA, Hsu S, Tedford RJ, Bogers AJJC, Caliskan K. Impact of continuous flow left ventricular assist device therapy on chronic kidney disease: a longitudinal multicenter study. *J Card Fail* 2020; **26**: 333–341.
  28. Labban B, Arora N, Restaino S, Markowitz G, Valeri A, Radhakrishnan J. The role of kidney biopsy in heart transplant candidates with kidney disease. *Transplantation* 2010; **89**: 887–893.

#### 4.4. Perspectives

Ce premier article nous a permis de confirmer la corrélation entre la congestion estimée par la PVC et le DFG contrairement aux autres paramètres hémodynamiques incluant notamment l'index cardiaque ou la pression artérielle systolique. Nos résultats montrent que la congestion (définie par une PVC > 10mmHg) reste le déterminant hémodynamique associé à l'insuffisance rénale même chez les patients IC sévères présentant un index cardiaque très altéré (médiane < 2 l/min/m<sup>2</sup> dans cette population).

De façon inattendue, nous avons montré que l'index cardiaque diminué au moment de l'inscription sur liste de transplantation était le seul prédicteur significatif de la récupération de la fonction rénale après la transplantation. L'évaluation de ce paramètre était possible grâce à la transplantation cardiaque qui normalisait les valeurs de débits et pressions cardiaques. Cette population présente un intérêt majeur pour la compréhension des phénomènes physiopathologiques de réversibilité rendu possible par la transplantation.

À la suite de ce premier travail, nous avons voulu évaluer l'association respective de la perfusion et de la congestion sur le risque d'évènements cardiovasculaires et la mortalité pendant l'attente sur liste de transplantation.



## **5. Manuscrit 2 : Valeur pronostique de la classification de perfusion-congestion chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avancée en attente de transplantation cardiaque.**

### **5.1. Positionnement de la question**

Les épisodes de congestion et de bas débit à l'origine d'hospitalisations répétées font partie de la définition de l'IC avancée.<sup>14</sup> L'évaluation hémodynamique de la perfusion mesurée par l'index cardiaque et de la congestion par la mesure de la PAPO permettait de guider la prise en charge en phase aiguë de l'infarctus et à donner naissance au score de perfusion-congestion.<sup>85,86,157</sup> Plus récemment, l'évaluation clinique du score de perfusion-congestion lors des décompensations cardiaques a été préconisée par la société européenne de cardiologie dans ses recommandations de 2016 puis de 2021.<sup>10,89</sup> Il a été montré que cette évaluation à l'admission ou à la sortie permettait de prédire le pronostic des patients hospitalisés pour IC aiguë.<sup>76</sup> On note cependant que moins de 1% des patients étaient identifiés comme ayant un tableau d'hypoperfusion sans congestion (« froid & sec ») et que le pronostic des patients selon cette classification à distance d'une décompensation est inconnu. De plus, il a été montré que la corrélation entre les mesures hémodynamiques et cliniques reste médiocre.<sup>139,140</sup> Le cathétérisme cardiaque droit est actuellement recommandé lors du bilan des patients en IC avancée pour rechercher une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires qui contre-indique la transplantation cardiaque isolée.<sup>90</sup> L'intérêt du score de perfusion-congestion réalisé à l'inscription sur liste pour évaluer le pronostic des patients reste inconnu.

### **5.2. Problématique**

L'objectif de cette étude était d'évaluer la valeur pronostique des profils de perfusion-congestion chez les patients non-inotropes dépendants présentant une IC avancée et inscrits sur liste de transplantation cardiaque.

### 5.3. Article

# Prognosis value of Forrester's classification in advanced heart failure patients awaiting heart transplantation

Guillaume Baudry<sup>1,2</sup>, Guillaume Coutance<sup>3</sup>, Richard Dorent<sup>4</sup>, Fabrice Bauer<sup>5</sup>, Katrien Blanchart<sup>6</sup>, Aude Boignard<sup>7</sup>, Céline Chabanne<sup>8</sup>, Clément Delmas<sup>9</sup>, Nicolas D'Ostrevy<sup>10</sup>, Eric Epailly<sup>11</sup>, Vlad Gariboldi<sup>12</sup>, Philippe Gaudard<sup>13</sup>, Céline Goéminne<sup>14</sup>, Sandrine Grosjean<sup>15</sup>, Julien Guihaire<sup>16</sup>, Romain Guillemain<sup>17</sup>, Mathieu Mattei<sup>18</sup>, Karine Nubret<sup>19</sup>, Sabine Pattier<sup>20</sup>, Matteo Pozzi<sup>1</sup>, Patrick Rossignol<sup>2</sup>, Emmanuelle Vermes<sup>21</sup>, Laurent Sebbag<sup>1</sup> and Nicolas Girerd<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of heart failure and transplantation, Hôpital Cardiovasculaire Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, 69500, Bron, France; <sup>2</sup>Centre d'Investigations Cliniques Plurithématique 1433, INSERM DCAC, CHRU de Nancy, F-CRIN INI-CRCT, Université de Lorraine, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, Nancy, France; <sup>3</sup>Department of Cardiac and Thoracic Surgery, Cardiology Institute, Pitié Salpêtrière Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Sorbonne University Medical School, Paris, France; <sup>4</sup>Department of Cardiac Surgery, CHU Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Université Paris VII, 75877, Paris, France; <sup>5</sup>Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Hospital Charles Nicolle, Rouen, France; <sup>6</sup>Department of Cardiology and Cardiac Surgery, University Hospital of Caen, University of Caen, Caen, France; <sup>7</sup>Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, CHU Michallon, Grenoble, France; <sup>8</sup>Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, CHU Pontchaillou, Inserm U1099, 35000, Rennes, France; <sup>9</sup>Department of Cardiology, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France; <sup>10</sup>Cardiology and Cardiac Surgery Department, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; <sup>11</sup>Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; <sup>12</sup>Department of Cardiac Surgery, La Timone Hospital, Marseille, France; <sup>13</sup>Department of Cardiac Surgery, Anesthesiology and Critical Care Medicine, Arnaud de Villeneuve Hospital, CHRU Montpellier, Montpellier, France; <sup>14</sup>Department of Cardiac Surgery, CHU Lille, Institut Coeur Poumons, Lille, France; <sup>15</sup>Department of Cardiology and Cardiac Surgery, University Hospital of Dijon, Dijon, France; <sup>16</sup>Department of Cardiothoracic Surgery, Marie Lannelongue Hospital, University of Paris Sud, Inserm U999 [Pulmonary Hypertension: Pathophysiology and Novel Therapies (PAH)], 92350, Le Plessis Robinson, France; <sup>17</sup>Cardiology and Cardiac Surgery Department, European Georges Pompidou Hospital, Paris, France; <sup>18</sup>Department of Cardiology and Cardiac Surgery, CHU de Nancy, Hôpital de Brabois, Nancy, France; <sup>19</sup>Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque, Université Bordeaux II, Bordeaux, France; <sup>20</sup>Department of Cardiology and Heart Transplantation Unit, CHU de Nantes, Nantes, France; <sup>21</sup>Cardiothoracic Surgery Department, Tours University Hospital, Tours, France; and <sup>22</sup>Department of Cardiology, CHU de Besançon, EA 3920, Unité INSERM 942 CHU Lariboisière, Paris, France

## Abstract

**Aims** The value of Forrester's perfusion/congestion profiles assessed by invasive catheter evaluation in non-inotrope advanced heart failure patients listed for heart transplant (HT) is unclear. We aimed to assess the value of haemodynamic evaluation according to Forrester's profiles to predict events on the HT waitlist.

**Methods and results** All non-inotrope patients ( $n = 837$ , 79% ambulatory at listing) registered on the French national HT waiting list between 1 January 2013 and 31 December 2019 with right heart catheterization (RHC) were included. The primary outcome was a combined criteria of waitlist death, delisting for aggravation, urgent HT or left ventricular assist device implantation. Secondary outcome was waitlist death. The 'warm-dry', 'cold-dry', 'warm-wet', and 'cold-wet' profiles represented 27%, 18%, 27%, and 28% of patients, respectively. At 12 months, the respective rates of primary outcome were 15%, 17%, 25%, and 29% ( $P = 0.008$ ). Taking the 'warm-dry' category as reference, a significant increase in the risk of primary outcome was observed only in the 'wet' categories, irrespectively of 'warm/cold' status: hazard ratios, 1.50; 1.06–2.13;  $P = 0.024$  in 'warm-wet' and 1.77; 1.25–2.49;  $P = 0.001$  in 'cold-wet'.

**Conclusions** Haemodynamic assessment of advanced HF patients using perfusion/congestion profiles predicts the risk of the combine endpoint of waitlist death, delisting for aggravation, urgent heart transplantation, or left ventricular assist device implantation. 'Wet' patients had the worst prognosis, independently of perfusion status, thus placing special emphasis on the cardinal prominence of persistent congestion in advanced HF.

**Keywords** Advanced heart failure; Forrester's classification; Heart transplant; Cardiac oedema; Cardiovascular diseases

Received: 7 February 2022; Revised: 4 May 2022; Accepted: 3 June 2022

\*Correspondence to: Nicolas Girerd, Centre d'Investigations Cliniques Plurithématique 1433, INSERM DCAC, CHRU de Nancy, F-CRIN INI-CRCT, Université de Lorraine, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, Nancy, France. Email: n.girerd@chru-nancy.fr  
Elisabeth Hugon-Vallet, Marie-France Seronde, Pauline Fournier, Caroline Augier are co-investigators.

© 2022 The Authors. ESC Heart Failure published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Society of Cardiology.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

## Introduction

Heart failure (HF) is a general health burden affecting 1–2% of the adult population in Western countries.<sup>1</sup> Advanced heart failure is defined by the severity of symptoms and the instability of clinical status despite optimized treatment, ultimately leading to substantial rates of congestive, rhythmic or low-output episodes.<sup>2</sup> Heart transplant (HT) remains the reference treatment for advanced HF patients. Risk stratification of these high-risk patients is of major importance given organ shortage leading to a sizeable waiting time after transplant listing.

In 1976, Forrester *et al.* described four haemodynamic profiles by the combined evaluation of pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) and cardiac index (CI).<sup>3,4</sup> The ‘cold’ feature refers to low cardiac index, whereas the ‘wet’ feature corresponds to elevated capillary wedge pressure. These four ‘Forrester’ profiles (i.e. warm/cold × dry/wet) were emphasized as useful in the 2021 European Society of Cardiology (ESC) HF guidelines in context of acute heart failure using bedside physical examination.<sup>1</sup> Whether Forrester’s profiles are useful in a population of advanced heart failure patients that share certain characteristics with acute HF patients has not been assessed.

The aim of the present study is to describe and assess the prognostic value of Forrester’s profiles in non-inotrope patients with advanced HF listed for HT.

## Methods

### Study population

A total of 2089 newly registered adult patients (18 years or older), without previous solid organ transplants (heart, kidney, liver, or pancreas) listed on the French national waiting list for heart transplantation between 1 January 2013 and 31 December 2019 were deemed eligible. Of the latter, 1000 patients without indication for combined transplantation, intravenous inotrope, mechanical assistance, or dialysis at time of listing were included. One hundred sixty-three patients were excluded from further analysis due to the lack of right heart catheterization or missing cardiac index or PCWP values. Overall, the cohort included 837 non-inotrope advanced heart failure patients with right heart catheterization, CI, and PCWP evaluation allowing a classification according to Forrester’s profiles.

### Right heart catheterization

Cardiac catheterization measurements constituted part of the assessment process for heart transplant listing in order to estimate pulmonary vascular resistance. Cardiac catheterization

data were registered prospectively at time of transplant listing. Haemodynamic variables obtained during catheterization included systolic blood pressure (mmHg), diastolic blood pressure (mmHg), cardiac index (l/min/m<sup>2</sup>), pulmonary capillary wedge pressure (mmHg), pulmonary vascular resistance (Wood unit), and mean pulmonary arterial pressure (mmHg).

### Forrester’s classification

Patients were allocated in four groups according to PCWP and CI. ‘warm-dry’ was defined by CI > 2.0 L/min/m<sup>2</sup> and PCWP < 20 mmHg; ‘cold-dry’ by CI ≤ 2.0 L/min/m<sup>2</sup> and PCWP < 20 mmHg; ‘warm-wet’ by CI > 2.0 L/min/m<sup>2</sup> and PCWP ≥ 20 mmHg; and ‘cold-wet’ by CI ≤ 2.0 L/min/m<sup>2</sup> and PCWP ≥ 20 mmHg, according to 2021 ESC guideline values to assess eligibility for implantation of a left ventricular device.<sup>1</sup>

### Follow-up and study outcomes

The primary outcome was a combined criteria of the occurrence of waitlist death, delisting for aggravation, urgent heart transplantation, or left ventricular assist device implantation stratified by congestion/hypoperfusion classification. Secondary outcomes were components of the primary outcome.

A new system based on a score ranking all candidates was implemented in January 2018 resulting in the dropping of high-urgency status.<sup>5</sup> Urgent heart transplant was defined by the use of intravenous inotrope or extracorporeal mechanical assistance at the time of transplant. For all analysis, patients were censored at time of non-urgent transplant or delisting for improving medical condition. Delisting for worsening medical condition was left at the discretion of the clinician and considered as an outcome in the primary analysis but as a censoring for the analysis of individual events such as urgent transplant, survival, and left ventricular assist device implantation.

### Data collection and variables

This national multicentre study was performed using the data of the French registry (CRISTAL). The registry is administered by the Ministry of Health (*Agence de la Biomédecine*), which prospectively collects data on all organ transplant candidates in France along with their outcomes. A description of the CRISTAL registry has previously been published.<sup>6</sup> Data were registered in CRISTAL at the time of patient listing and during follow-up as part of routine care. The study was conducted according to French legislation stipulating that anonymized research studies based on the national CRISTAL registry do not require institutional review board or ethic approval.

## Statistical analysis

All results were first summarized overall and subsequently stratified according to the four Forrester's profiles and thereafter dichotomized between ambulatory and hospitalized patients.

Baseline continuous variables are expressed as medians with interquartile 25–75% (IQ<sub>25–75</sub>) range or as means ( $\pm$ standard deviation). Comparisons of continuous variables were carried out using the Kruskal–Wallis test and *t* test as required. Categorical variables are expressed as frequencies (percentages) and compared using the  $\chi^2$  test. The two-tailed significance level was set at  $P < 0.05$ . Due to the use of BNP or N terminal pro brain natriuretic peptide (NTproBNP) depending on the collection year and centres, a combined BNP or NTproBNP Z-score value was created.

Outcomes were stratified according to Forrester's classification. Primary outcome was assessed and illustrated by Kaplan–Meier analyses. After graphically verifying the assumption of proportional hazard model, multivariable Cox proportional hazard regression was used to examine the association between Forrester's profile and primary and secondary outcomes. The ensuing multivariable model was adjusted for baseline characteristics (age and gender) and laboratory variables known to be associated with outcome in advanced heart failure (total bilirubin, estimated glomerular filtration rate and BNP, or NTproBNP Z-score). In the first multivariable model (Model 1), associations were adjusted for age, gender, and estimated glomerular filtration rate. In order to further evaluate the added value of the Forrester's profile on top of other congestion variables, a second model (Model 2) was further adjusted on total bilirubin and BNP or NTproBNP Z-score.

All analyses were performed using SPSS version 27.0.1.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, NY, USA: IBM Corp).

## Results

### Baseline characteristics

Among the 837 studied patients (median age 55 years, 70% men), 79% were ambulatory at time of listing, 45% had dilated cardiomyopathy and 30% had ischaemic cardiomyopathy (Table 1). Median HF duration was 7.0 years, a minority of patients had comorbidities (20% hypertension and 15% diabetes). Patients had severe left ventricular systolic dysfunction with a median ejection fraction of 25% and a left ventricular end-diastolic diameter of 64 mm. Median BNP, NTproBNP, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were 681 ng/L, 2590 ng/L, and 63 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, respec-

tively. Overall, cardiac index was severely reduced (2.1 L/min/m<sup>2</sup>), and mean pulmonary artery pressure and pulmonary capillary wedge pressure were increased with values of 29 and 20 mmHg, respectively. Pulmonary vascular resistance was normal (2.0 Wood units).

### Forrester's profile characteristics

'Warm-dry', 'Cold-dry', 'Warm-wet', and 'Cold-wet' profiles represented 27%, 18%, 27%, and 28% of cases, respectively. Medical characteristics such as hypertension, smoking history, heart failure duration, cardiac resynchronization therapy, or implantable cardioverter defibrillator were not significantly different between groups (Table 1). Furosemide equivalent dose, NTproBNP and total bilirubin levels significantly varied according to Forrester's profile with 'cold-wet' > 'warm-wet' > 'cold-dry' > 'warm-dry' (Table 1). CI, PCWP, mean pulmonary artery pressure, and pulmonary vascular resistance were significantly different among groups ( $P < 0.001$ ) and are presented in Table 2.

### Outcomes on waitlist

Overall, 'wet' patients had the worst prognosis whereas 'dry' patients (independently of perfusion status) experienced best outcome. At 12 months, death on waitlist mortality occurred in 3.2%, 3.4%, 4.8%, and 6.5% for 'warm-dry', 'cold-dry', 'warm-wet', and 'cold-wet' profiles, respectively. At 12 months, waitlist death, delisting for aggravation, urgent heart transplantation, or left ventricular assist device implantation occurred in 35 (15.2%), 25 (16.8%), 56 (24.7%), and 66 (28.6%) for 'warm-dry', 'cold-dry', 'warm-wet', and 'cold-wet' patients, respectively. Of the patients 440 (53%) were transplanted without intravenous inotrope or extracorporeal mechanical assistance at time of transplant. 'Wet' patients had the worst prognosis irrespective of perfusion status (Figure 1),  $P = 0.008$  for log-rank test. The patients who did not have haemodynamic data available were not significantly different from the patients included in the main analysis except for heart failure duration, furosemide equivalent dose and implantable cardioverter defibrillator prevalence (Supporting information Table S1).

Similarly, other waiting list events increased gradually according to the Forrester's classification with 'warm-dry' < 'cold-dry' < 'warm-wet' < 'cold-wet'. 'Waitlist mortality or urgent heart transplant' and 'waitlist mortality, urgent heart transplant or LVAD implantation' occurred in 13.0%, 15.4%, 20.7%, and 23.8% ( $P = 0.037$  for log-rank test) and in 13.0%, 16.8%, 22.5%, and 26.0% ( $P = 0.007$  for log-rank test) for 'warm-dry', 'cold-dry', 'warm-wet', and 'cold-wet' patients, respectively.

**Table 1** Patient characteristics, medication use, laboratory, and echocardiographic parameters at time of heart transplant listing according to Forrester's classification

	Missing (%)	Whole cohort n = 837	Warm-dry n = 230 (27%)	Cold-dry n = 149 (18%)	Warm-wet n = 227 (27%)	Cold-wet n = 231 (28%)	P value
Ambulatory	0	664 (79)	183 (80)	127 (85)	183 (81)	171 (74)	0.061
Hospitalized		173 (21)	47 (20)	22 (15)	44 (19)	60 (26)	
Demographic data							
Delay between RHC and inscription on HT waiting list, days	8 (1)	53 (20–108)	59 (20–119)	51 (22–105)	57 (23–106)	40 (17–100)	0.144
Age, years	0	55.3 (46.0–61.1)	55.7 (47.7–62.2)	56.5 (44.3–61.5)	55.2 (46.0–61.0)	53.5 (44.2–59.8)	0.165
Male sex, n (%)	0	590 (70)	154 (67)	98 (66)	171 (75)	167 (72)	0.117
Medical history							
Hypertension, n (%)	24 (3)	164 (20)	36 (16)	31 (21)	48 (21)	49 (22)	0.393
Diabetes, n (%)	0	129 (15)	33 (14)	16 (11)	47 (21)	33 (14)	0.050
Smoking history, n (%)	25 (3)	463 (57)	115 (52)	83 (57)	135 (60)	130 (59)	0.274
Heart failure duration, days		2,538 (507–5,516)	2,211 (461–5,201)	3,504 (664–5,822)	2,446 (439–6,867)	2,478 (610–5,104)	0.275
Heart failure aetiology, n (%)							
Ischaemic, n (%)	0	252 (30)	74 (32)	35 (23)	68 (30)	75 (32)	0.469
Dilated cardiomyopathy, n (%)	0	377 (45)	98 (43)	74 (50)	97 (43)	108 (47)	
Hypertrophic cardiomyopathy	0	82 (10)	21 (9)	18 (12)	21 (9)	22 (10)	
Retransplantation	0	2 (0)	1 (0)	1 (0)	0	0	
Other, n (%)	0	124 (15)	36 (16)	21 (14)	41 (18)	26 (11)	
Furosemide equivalent dose, mg	11 (1)	120 (40–250)	80 (40–243)	80 (40–250)	125 (60–300)	125 (80–375)	<0.001
CRT, n (%)	57 (7)	254 (30)	64 (30)	48 (32)	77 (36)	65 (31)	0.509
ICD, n (%)	11 (1)	701 (84)	183 (81)	127 (85)	193 (85)	198 (88)	0.213
Biological data							
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	1 (0)	104 (86–130)	103 (83–127)	98 (86–129)	105 (86–126)	110 (89–137)	0.051
eGFR, $\text{mL/min/1.73 m}^2$	1 (0)	62.9 (49.3–82.0)	65.1 (51.1–81.8)	67.3 (47.8–84.1)	62.8 (52.0–82.3)	60.2 (46.3–80.8)	0.192
Naemia, $\text{mmol/L}$	2 (0)	137 (135–139)	138 (135–140)	138 (135–140)	137 (135–139)	137 (134–139)	0.010
Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	25 (3)	13 (9–20)	12 (8–19)	13 (9–18)	14 (10–20)	15 (10–23)	<0.001
BNP, $\text{ng/L}$	591 (71)	681 (361–1,186)	436 (219–998)	565 (347–1,181)	843 (497–1,351)	922 (501–1,607)	<0.001
NTproBNP, $\text{ng/L}$	294 (35)	2,590 (1,467–4,760)	2,010 (1,039–3,635)	2,396 (1,029–4,354)	2,729 (1,505–4,757)	3,821 (1,853–6,460)	<0.001
BNP/NTproBNP Z-score	62 (7)	-0.28 (-0.55–0.19)	-0.442 (-0.642–0.067)	-0.35 (-0.63–0.10)	-0.23 (-0.50–0.22)	-0.04 (-0.45–0.52)	<0.001
Echocardiography							
LVEF, %	19 (2)	25 (20–30)	25 (20–31)	27 (20–40)	25 (20–30)	21 (20–28)	<0.001
LVEDD, mm	184 (22)	64 (56–73)	63 (55–73)	61 (51–71)	67 (59–75)	66 (58–73)	0.005

BNP, B-type natriuretic peptide; CRT, cardiac resynchronization therapy; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HT, heart transplant; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; NTproBNP, N-terminal pro B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; RHC, right heart catheterization.

Values are expressed as median (interquartile<sub>25–75</sub>) or n (%). Other heart failure aetiologies included restrictive, congenital, familial, valvular cardiomyopathies, myocarditis, and cardiac neoplasia.

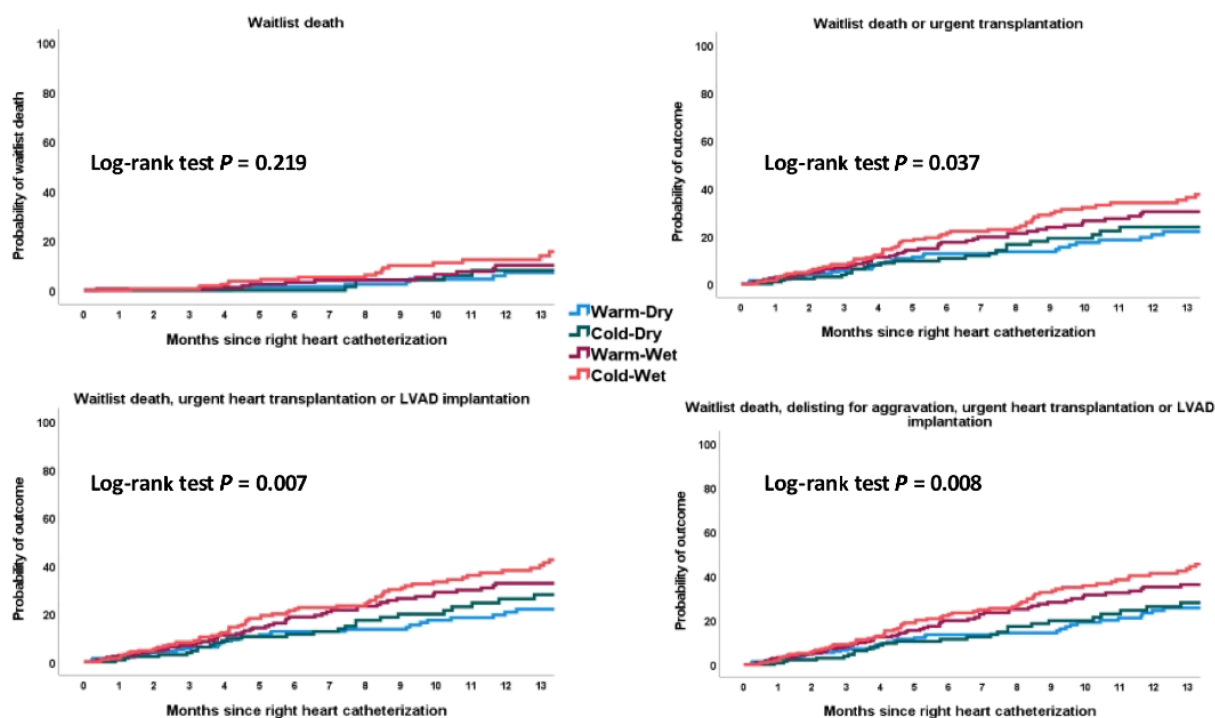


**Table 2** Clinical, functional, and haemodynamic variables at time of heart transplant listing

At listing time	Missing (%)	Whole cohort n = 837	Warm-dry n = 229	Cold-dry n = 149	Warm-wet n = 227	Cold-wet n = 231	P value
<b>Haemodynamic variables</b>							
Mean PAP, mmHg	2 (0)	29 (22–36)	22 (18–26)	20 (16–24)	35 (30–40)	34 (30–40)	<0.001
PCWP, mmHg	0	20 (15–26)	14 (11–17)	14 (10–17)	25 (22–29)	26 (23–30)	<0.001
CI, L/min/m <sup>2</sup>	0	2.1 (1.7–2.4)	2.4 (2.2–2.7)	1.8 (1.5–1.9)	2.4 (2.2–2.7)	1.7 (1.5–1.9)	<0.001
PVR, Wood units	13 (2)	2.0 (1.4–2.8)	1.8 (1.1–2.3)	2.1 (1.4–3.0)	2.0 (1.4–2.7)	2.4 (1.8–3.5)	<0.001
<b>Clinical and functional variables</b>							
Systolic blood pressure, mmHg	70 (8)	101 (93–111)	102 (95–112)	100 (92–110)	104 (95–112)	100 (91–109)	0.022
Diastolic blood pressure, mmHg	69 (8)	65 (60–73)	65 (59–72)	65 (60–74)	67 (60–74)	65 (60–72)	0.611
NYHA I	5 (1)	5 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (0)	1 (0)	0.790
NYHA II		87 (10)	23 (10)	16 (11)	21 (9)	27 (12)	
NYHA III		571 (69)	159 (70)	109 (73)	155 (68)	148 (65)	
NYHA IV		169 (20)	43 (19)	23 (15)	50 (22)	53 (23)	
VO <sub>2</sub> max	269 (30)	12.5 (10.2–15.0)	12.6 (10.3–15.6)	12.6 (10.5–15.0)	12.9 (10.5–15.0)	12.0 (10.0–14.8)	0.269

CI, cardiac index; IV, intravenous; NYHA, New York Heart Association; PAP, pulmonary artery pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance.

**Figure 1** Likelihood of different outcomes according to Forrester's profiles.



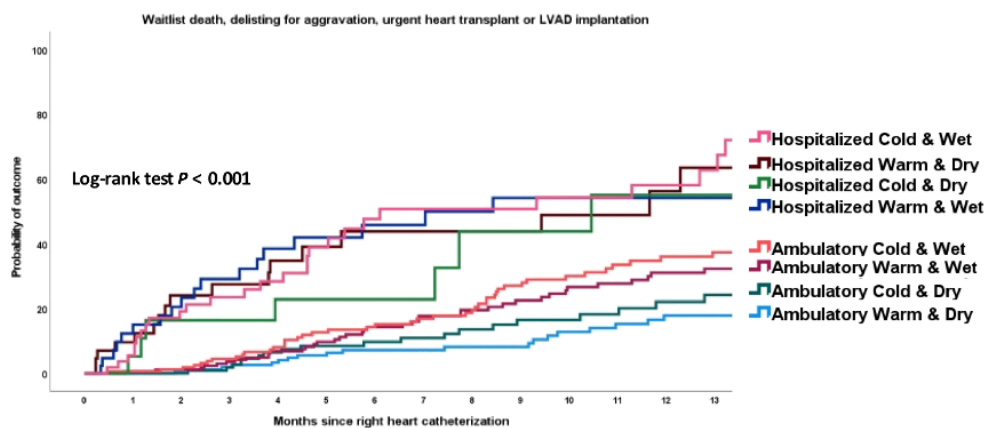
**Impact of hospitalization status**

Hospitalized patients had worse outcome irrespective of congestion/perfusion status,  $P < 0.001$  for log-rank test (Figure 2). The association of congestion/perfusion profile with the primary outcome was not significantly different across hospitalized and ambulatory patients ( $P$  for interaction  $>0.05$ ).

**Clinical and haemodynamic predictors of waitlist death**

The 'cold-wet' profile had a trend for an increased risk of waitlist death in univariable analysis [hazard ratio (HR), 1.96; 95% confidence interval (CI), 0.95–4.05,  $P = 0.069$ ] (Table 3) but not after adjustment.

**Figure 2** Likelihood of waitlist death, delisting for aggravation, urgent heart transplantation, or left ventricular assist device (LVAD) implantation according to Forrester's profiles and hospitalization status.



### Clinical and haemodynamic predictors of waitlist outcomes

In crude analyses, significant associations with outcomes on waitlist were observed only for wet profiles, irrespectively of the perfusion status. The 'warm-wet' profile was associated with a 77% increase in the primary outcome of the study [waitlist death, delisting for aggravation, urgent heart transplant, or left ventricular assist device (LVAD) implantation] (HR, 1.77; 95% CI, 1.25–2.49;  $P = 0.001$ ) whereas the 'cold-wet' was associated with a 50% increase in this outcome (HR, 1.50; 95% CI, 1.06–2.13;  $P = 0.024$ ) (Figure 3). In contrast, cold and dry profiles were not significantly associated with considered outcomes.

When adjusting for age, gender and eGFR at listing (Model 1), the association with primary outcome remained significant for both warm-wet and cold-wet profiles (Table 3). When further adjusting for other congestion variables (total bilirubin and NTproBNP—Model 2), cold-wet patients experienced the worst outcome, with a 73% increased risk of primary outcome (HR, 1.73; 95% CI, 1.18–2.53;  $P = 0.005$ ). The 'warm-wet' profile remained significantly associated with the primary outcome (HR, 1.54; 95% CI, 1.05–2.27;  $P = 0.029$ ) whereas the cold-dry profile only tended to be associated with the primary outcome (HR, 1.53; 95% CI, 0.98–2.37;  $P = 0.061$ ) (Table 3).

### Sensitivity analysis

When considering only New York Heart Association (NYHA) III/IV patients (i.e. excluding NYHA II patients) the association of Forrester profile with outcome was similar [waitlist mortality ( $P = 0.296$ ); waitlist mortality or urgent heart transplant ( $P = 0.039$ ); waitlist mortality, urgent heart transplant, or

LVAD implantation ( $P = 0.008$ ); waitlist mortality, delisting for aggravation, urgent heart transplant, or LVAD implantation ( $P = 0.016$ )].

## Discussion

In this national prospective cohort of heart transplant waiting list patients with haemodynamic assessment, we demonstrate that Forrester's profiles are associated with waitlist death, delisting for aggravation, urgent heart transplantation, or assist device implantation in non-inotrope advanced heart failure patients while accounting for other clinical and laboratory criteria. Overall, wet patients, regardless of their output status, experienced the worse outcome. Interestingly, low-output patients (most of whom were ambulatory—approximately 75%) did not consistently have an increased risk of waitlist mortality, delisting for aggravation, urgent heart transplant, or LVAD implantation in the absence of congestion.

### Relevance of Forrester's classification in acute and advanced heart failure

Forrester's classification was initially described in a population of cardiogenic shock patients in 1976<sup>3,4</sup> and based on a haemodynamic evaluation. In 2003, Nohria *et al.* described the value of congestion and perfusion assessment in a population of advanced heart failure patients.<sup>7</sup> However, only 17% of the patients were admitted for elective heart transplant evaluation and the majority were hospitalized for acute decompensation (49%), arrhythmia (12%), or angina (12%). Importantly, in contrast with Forrester's initial publication, congestion and perfusion were evaluated clinically. In their study,



Table 3 Adjusted association of Forrester's profiles with outcomes

	Warm-dry	Cold-dry	Warm-wet	Cold-wet
<b>Model 1 adjusted on age, gender, and eGFR at listing</b>				
Waitlist mortality	Reference	1.20 (0.50–2.90) $P = 0.686$	1.21 (0.55–2.64) $P = 0.635$	1.80 (0.87–3.72) $P = 0.116$
Waitlist mortality or urgent heart transplant	Reference	1.21 (0.76–1.94) $P = 0.420$	1.43 (0.95–2.14) $P = 0.087$	1.66 (1.12–2.48) $P = 0.012$
Waitlist mortality, urgent heart transplant, or LVAD implantation	Reference	1.37 (0.88–2.15) $P = 0.168$	1.67 (1.14–2.46) $P = 0.009$	1.80 (1.23–2.65) $P = 0.003$
Waitlist mortality, delisting for aggravation, urgent heart transplant or LVAD implantation	Reference	1.23 (0.81–1.86) $P = 0.326$	1.49 (1.05–2.12) $P = 0.025$	1.68 (1.19–2.38) $P = 0.003$
<b>Model 2 adjusted on age, gender, eGFR, BNP, or NT-proBNP Z-score and total bilirubin at listing</b>				
Waitlist mortality	Reference	1.37 (0.55–3.43) $P = 0.504$	1.08 (0.46–2.53) $P = 0.862$	1.54 (0.70–3.42) $P = 0.284$
Waitlist mortality or urgent heart transplant	Reference	1.42 (0.87–2.32) $P = 0.165$	1.36 (0.87–2.12) $P = 0.172$	1.55 (1.01–2.40) $P = 0.047$
Waitlist mortality, urgent heart transplant or LVAD implantation	Reference	1.63 (1.02–2.61) $P = 0.041$	1.59 (1.05–2.42) $P = 0.030$	1.77 (1.17–2.68) $P = 0.007$
Waitlist mortality, delisting for aggravation, urgent heart transplant or LVAD implantation	Reference	1.53 (0.98–2.37) $P = 0.061$	1.54 (1.05–2.27) $P = 0.029$	1.73 (1.18–2.53) $P = 0.005$

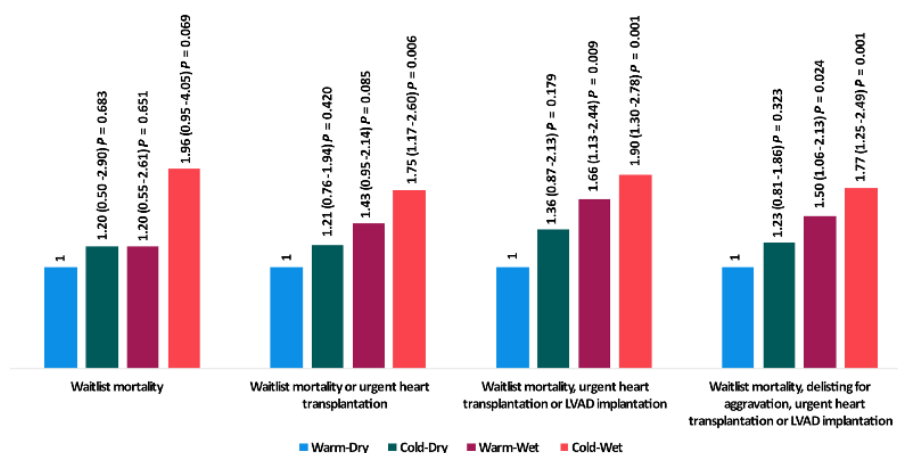
'wet-warm' and 'wet-cold' patients had a worse prognosis compared with 'warm-dry' patients with respective hazard ratios of 2.23 and 2.73<sup>7</sup> for heart transplantation or death. Moreover, this previous report included only 16 patients (3.5%) classified as 'dry-cold' rendering any statistical analysis inconclusive.<sup>7</sup>

More recently, the 2016 and 2021 ESC Heart Failure guidelines promoted the use of Forrester's classification in acute HF to guide therapy at the initial phase as well as add prognostic information.<sup>1,8</sup> Chioncel *et al.* assessed the value of this classification in acute HF patients from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry.<sup>9</sup> Similarly, 'cold and dry' patients accounted for only 0.4% of the total population at admission and 1.6% at discharge.

Our study adds new and useful data on the prognostic value of haemodynamic profiling in advanced HF. First, we were able to demonstrate the value of this classification in non-inotrope-dependent advanced heart failure patients treated with contemporary HF drugs whether they were ambulatory or hospitalized (no heterogeneity between ambulatory/hospitalized profile in light on a non-significant  $P$  value for interaction). Second, while the proportion of 'cold-dry' profile was low, our findings show that it represented at least 18% of patients waiting for heart transplant. Discordance between clinical and haemodynamic evaluation has been reported in numerous advanced or acute HF studies<sup>10,11</sup> leading to an underestimation of the 'cold-dry' profile (which is actually fairly frequent in our cohort). Our study suggests that low-output status is a rather frequent condition in patients listed for HT even in ambulatory setting (as less than 25% of low-output patients were hospitalized).

### Congestion or perfusion for prediction of events in advanced HF patients

Persistence of clinical congestion at discharge in patients hospitalized for acute HF has been acknowledged as a risk factor for HF hospitalization and mortality in many studies.<sup>9,12</sup> In the present study, congestion assessed by PCWP  $\geq 20$  mmHg was associated with the risk of primary outcome (waitlist death, delisting for worsening medical condition, urgent heart transplantation or LVAD implantation) in non-inotrope-dependent patients listed for heart transplant. To the best of our knowledge, this is the first study to provide contemporary data on the deleterious impact of PCWP elevation in patients awaiting heart transplantation. Interestingly, this association between PCWP and outcomes remained significant after adjustment for gender, age, renal function, peptide natriuretic, and bilirubin. These results are in concordance with the results of a study by Stevenson *et al.* showing that patients referred for heart transplantation who were unable to normalize filling pressure during tailored therapy were at higher risk of death.<sup>13</sup> Similarly, patients from the Escape trial with elevated

**Figure 3** Crude association of Forrester's profiles with outcomes. LVAD, left ventricular assist device.

pressure at discharge were also found at higher risk of combined risk of death, cardiovascular hospitalization, and transplantation (HR, 2.03; 95% CI, 1.31–3.15,  $P < 0.01$ ).<sup>14</sup>

In contrast with the results related to congestion, the impact of hypoperfusion on heart transplant waitlist mortality is unclear. In a study by Morley *et al.* in 1994, univariate but not multivariate association between cardiac output and 1 year mortality was observed.<sup>15</sup> In a recent meta-analysis comprised of 18 studies, most of which were published prior to drug treatments of the current era, no association was reported after adjustment between cardiac index and prognosis.<sup>16</sup> In our study, the Cold-Dry profile only tended to be associated with the primary outcome after adjustment on biological variable related to congestion (natriuretic peptide and total bilirubin), which intrinsically disadvantage other congestion variables (such as PCWP). Our findings further confirm the lack of firm association between cardiac index and prognosis in a much more contemporary HF population, especially in non-congestive patients. Indeed, only the congestion aspect of the Forrester classification provided prognostic information. The lack of impact of cardiac index on cardiac outcomes in the current study is, to some extent, in keeping with the studies on inotrope therapy, which failed to improve prognosis in advanced heart failure.<sup>17–19</sup>

## Implications for clinical practice

In a position statement on advanced heart failure from the Heart Failure Association,<sup>20</sup> right heart catheter parameters were not listed as risk markers in patients with advanced heart failure and none of the prognostic scores proposed in this position statement included haemodynamic assessment (Heart Failure Survival Score, Seattle Heart Failure Model,

Metabolic Exercise test data combined with Cardiac and Kidney Indexes, Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure).<sup>21–24</sup> In the advanced heart failure population, right heart catheterization is part of the assessment process prior to waitlist inscription, although it typically does not participate in the risk stratification of these patients. Results of the present study suggest that special focus on PCWP should be devoted to further enhance risk stratification. Moreover, neither Eurotransplant nor US allocations systems uses PCWP in allocation scores.<sup>5</sup> Given the demonstration herein that Forrester's classification is associated with outcome in addition to other risk markers such as age, gender, eGFR, total bilirubin, and NTproBNP or BNP, further consideration to Forrester's profiles in allocation systems may be useful.

Prospective studies are needed to assess whether PCWP normalization (i.e. decongestion) could improve outcome in patients on the heart transplant waiting list. If congestion becomes an actionable target of advanced HF management, repeated assessment of congestion could prove useful. Non-invasive methods such as lung ultrasound, inferior vena cava quantification, renal venous ultrasound, and jugular vein Doppler have been shown to be strongly associated with outcome in HF.<sup>25,26</sup> As congestion appears similarly important in advanced HF patients, this non-invasive quantification of congestion, in particular lung ultrasound which is correlated with pulmonary pressure,<sup>27</sup> could be of particular interest. Two studies using either lung ultrasound or pulmonary artery pressure (PAP) monitoring to assess congestion have shown their utility in guiding HF therapy with a reduction in HF urgent visits or hospitalization.<sup>28,29</sup> These findings were however not confirmed in a haemodynamic-guided HF study, although this latter study was impacted by the COVID-19 pandemic.<sup>30</sup>

Our results also raise another concern regarding the place of diuretics in advanced heart failure. Association between high loop diuretic dose and prognosis has been reported in

numerous studies.<sup>31,32</sup> Whether the elevated loop diuretic dose was simply a marker of disease severity or could be associated with side effects remains unclear. Congestive patients were also treated with higher doses of loop diuretic in the present study. Cardiorenal syndrome and diuretic resistance could explain the failure to reach PCWP normalization despite the increase in diuretic dose. Experts recommend the use of intravenous loop diuretic or adding a second class of diuretic in this setting.<sup>33,34</sup> In a recent study by Cox *et al.*, metolazone, IV chlorothiazide, or tolvaptan added to loop diuretics showed excellent weight loss without significant differences between treatments.<sup>35</sup> However, most studies on diuretic strategies or diuretic resistance focus on acute settings; whether these treatment strategies are feasible or useful in chronic conditions remains unclear, and further studies are needed, particularly in ambulatory populations.

## Limitations

Several limitations in the present study should be highlighted. First, only non-inotrope patients without mechanical assistance who had available right heart catheterization at time of listing were included in our analysis; these criteria likely excluded the most severe patients. However, right heart catheterization interpretation is difficult in patients with haemodynamic instability and/or treated by intravenous inotrope venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO)/LVAD. NYHA Stage II patients were included in our analysis; according to 2021 ESC-HF guidelines, patients with NYHA Stage II dyspnoea and another characteristic (such as systolic blood pressure <90 mmHg, >1 admission or unplanned visit to HF clinic within last 12 months, and prior inotropic use) are defined as 'advanced heart failure patients'. Importantly, analyses performed only in NYHA III–IV patients yielded similar results than in the whole cohort. Second, this is an observational study, and causality cannot be ascertained. Third, congestion and perfusion were only assessed by haemodynamic evaluation without symptoms data, leading to a different profile distribution compared with 'clinical evaluation' studies. Nevertheless, this weakness also represents a strength because haemodynamic congestion was found to be associated with poor prognosis regardless of symptoms. Fourth, data regarding treatments during follow-up were not available. Whether the treatments of cold status (i.e. inotropes and VA-ECMO) have mitigated its prognostic significance of cold status cannot be evaluated. However, the 2021 European Society of Cardiology HF guidelines<sup>1</sup> do not recommend treating patients based on haemodynamic values at right heart catheterization without a context of clinical or biological hypoperfusion. It seems unlikely that intravenous inotropes or VA-ECMO were introduced in the setting of ambulatory low cardiac output.

## Conclusions

Haemodynamic assessment using Forrester's profiles of advanced HF patients is associated with clinical outcome on heart transplant waiting list. Wet patients exhibited the worst prognosis, independently of perfusion status.

## Clinical perspectives and translational outlook portion of your manuscript

### Clinical perspectives

Right heart catheter parameters is not listed as risk markers in patients with advanced heart failure and none of the prognostic scores routinely used. As in the advanced heart failure population, right heart catheterization is part of the assessment process prior to waitlist inscription, our results suggest that PCWP can further enhance risk stratification. Further consideration to Forrester's profiles in allocation systems may be useful. In addition, our results also highlight the importance of diuretics/congestion in advanced heart failure. Whether congestion treatment optimization based on right heart catheter parameters in the specific setting of pre-transplant patients would improve outcome is yet to be evaluated.

### Translational outlook portion of your manuscript

Mechanistic studies are needed to determine why PCWP is associated with outcome in advanced heart failure patients. We do not know the biological profile of these patients, even if Bio-adrenomedullin has been emphasized recently as a key biological feature.<sup>36</sup> This lack of translational evidence is surprising given the central place of congestion in HF. A better understanding of the pathophysiology of congestion could actually lead to the discovery of new therapeutic targets.

## Funding

The Nancy team is supported by the RHU Fight-HF, a public grant overseen by the French National Research Agency (ANR) as part of the second 'Investissements d'Avenir' programme (reference: ANR-15-RHUS-0004), by the French PIA project 'Lorraine Université d'Excellence' (reference: ANR-15-IDEX-04-LUE), the ANR FOCUS-MR (reference: ANR-15-CE14-0032-01), ERA-CVD EXPERT (reference: ANR-16-ECVD-0002-02), the *Contrat de Plan Etat Lorraine* IT2MP and FEDER Lorraine.

## Conflict of interest

GB reports consulting fees from AstraZeneca and Boehringer-Ingelheim, Abbott, outside the submitted work. GC reports personal fees from *Institut de France and Fullbright*, outside the submitted work. RD has nothing to disclose. CD has nothing to disclose. CG has nothing to disclose. JG has nothing to disclose. PG reports consulting fees or honoraria from Air Liquide Santé International, Abiomed, Amomed, and Abbott and support from Pfizer outside the submitted work. AB has nothing to disclose. MM reports honoraria from LFB/Hemosims Cardio outside the submitted work. EE has nothing to disclose. RG has nothing to disclose. CC has nothing to disclose. KN has nothing to disclose. SP has nothing to disclose. VG has nothing to disclose. FB has nothing to disclose. FB reports consulting fees or honoraria from Jansen & Jansen, Boehringer, AstraZeneca, and Pfizer outside the submitted work. EV

has nothing to disclose. NO has nothing to disclose. SG has nothing to disclose. KB has nothing to disclose. MP has nothing to disclose. LS reports personal fees or honoraria from Novartis, Vifor, and AstraZeneca outside the submitted work. NG reports personal fees from AstraZeneca, Bayer, Boehringer, Novartis, and Vifor outside the submitted work. MFS has nothing to disclose. PF has nothing to disclose. CA has nothing to disclose.

## Supporting information

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

**Table S1.** Patient characteristics, medication use, laboratory and echocardiographic parameters at time of heart transplant listing according to presence of RHC.

## References

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; **2021**: 1–128.
- Riley JP, Astin F, Crespo-Leiro MG, Deaton CM, Kienhorst J, Lambrinou E, McDonagh TA, Rushton CA, Stromberg A, Filippatos G, Anker SD. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology heart failure nurse curriculum. *Eur J Heart Fail*. 2016; **18**: 736–743.
- Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, Swan HJC. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets. *N Engl J Med*. 1976; **295**: 1404–1413.
- Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, Swan HJC. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets. *N Engl J Med*. 1976; **295**: 1356–1362.
- Dorent R, Jasseron C, Audry B, Bayer F, Legeai C, Cantrelle C, Smits JM, Eisen H, Jacquelinet C, Leprince P, Bastien O. New French heart allocation system: comparison with Eurotransplant and US allocation systems. *Am J Transplant*. 2020; **20**: 1236–1243.
- Jasseron C, Legeai C, Jacquelinet C, Leprince P, Cantrelle C, Audry B, Porcher R, Bastien O, Dorent R. Prediction of waitlist mortality in adult heart transplant candidates: the candidate risk score. *Transplantation*. 2017; **101**: 2175–2182.
- Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, Stevenson LW. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003; **41**: 1797–1804.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, Van Der MP, Sisakian HS, Isayev E, Kurlianskaya A, Mullens W, Tokmakova M, Agathangelou P, Melenovsky V, Wiggers H, Hassanein M, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016; **37**: 2129–2200m.
- Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Lainscak M, Ponikowski P, Filippatos G, Ruschitzka F, Seferovic P, Coats AJS, Lund LH, Auer J, Ablasser K, Fruhwald F, Dolze T, Brandner K, Gstrein S, Poelzl G, Moertl D, Reiter S, Podczeczek-Schweighofer A, Muslibegovic A, Vasilij M, Fazlibegovic E, Cesko M, Zelenika D, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status—im-
- Shah MR, Hasselblad V, Stinnett SS, Gheorghide M, Swedberg K, Califf RM, O'Connor CM. Hemodynamic profiles of advanced heart failure: association with clinical characteristics and long-term outcomes. *J Card Fail*. 2001; **7**: 105–113.
- Narang N, Chung B, Nguyen A, Kalathiya RJ, Laffin LJ, Holzhauser L, Ebong IA, Besser SA, Imamura T, Smith BA, Kalantari S, Raikhelkar J, Sarswat N, Kim GH, Jeevanandam V, Burkhoff D, Sayer G, Uriel N. Discordance between clinical assessment and invasive hemodynamics in patients with advanced heart failure. *J Card Fail Elsevier Inc*. 2020; **26**: 128–135.
- Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, Maggioni AP, Cook T, Swedberg K, Burnett JC, Grinfeld L, Udelson JE, Zannad F, Gheorghide M. 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**: 835–843.
- Stevenson LW, Tillich JH, Hamilton M, Luu M, Chelimsky-Fallick C, Moriguchi J, Kobashigawa J, Walden J. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction  $\leq 20\%$  secondary to ischemic or

- nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1990; **66**: 1348–1354.
14. Cooper LB, Mentz RJ, Stevens SR, Felker GM, Lombardi C, Metra M, Stevenson LW, O'Connor CM, Milano CA, Patel CB, Rogers JG. Hemodynamic predictors of heart failure morbidity and mortality: fluid or flow? *J Card Fail Elsevier Inc.* 2016; **22**: 182–189.
  15. Morley D, Brozena SC. Assessing risk by hemodynamic profile in patients awaiting cardiac transplantation. *Am J Cardiol.* 1994; **73**: 379–383.
  16. Aalders K. Comparison of hemodynamic factors predicting prognosis in heart failure: a systematic review. *J Clin Med.* 2019; **8**: 1757.
  17. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part II: chronic inotropic therapy. In *Circulation*. Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p 492–497.
  18. Hashim T, Sanam K, Revilla-Martinez M, Morgan CJ, Tallaj JA, Pamboukian SV, Loyaga-Rendon RY, George JF, Acharya D. Clinical characteristics and outcomes of intravenous inotropic therapy in advanced heart failure. *Circ Heart Fail.* 2015; **8**: 880–886.
  19. Altenberger J, Parissis JT, Costard-Jaeckle A, Winter A, Ebner C, Karavidas A, Sihorsch K, Avgeropoulou E, Weber T, Dimopoulos L, Ulmer H, Poelzl G. Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail.* 2014; **16**: 898–906.
  20. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De JN, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hülsmann M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P, Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail Wiley-Blackwell.* 2018; **20**: 1505–1535.
  21. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen T-M, Wong K-L, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation.* 1997; **95**: 2660–2667.
  22. Agostoni P, Corrà U, Cattadori G, Veglia F, La GR, Scardovi AB, Emdin M, Metra M, Sinagra G, Limongelli G, Raimondo R, Re F, Guazzi M, Belardinelli R, Parati G, Magri D, Fiorentini C, Mezzani A, Salvioni E, Scrutinio D, Ricci R, Bettari L, Di LA, Pastormerlo LE, Pacileo G, Vaninetti R, Apostolo A, Iorio A, Paolillo S, Palermo P, et al. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: a multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol Elsevier Ireland Ltd.* 2013; **167**: 2710–2718.
  23. Lanfear DE, Levy WC, Strehlik J, Estep JD, Rogers JG, Shah KB, Boyle AJ, Chuang J, Farrar DJ, Starling RC. Accuracy of Seattle heart failure model and HeartMate II risk score in non-inotrope-dependent advanced heart failure patients. *Circ Heart Fail.* 2017; **10**: e003745.
  24. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire JB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013; **34**: 1404–1413.
  25. Pellicori P, Platz E, Dauw J, ter Maaten JM, Martens P, Pivetta E, Cleland JGF, McMurray JJV, Mullens W, Solomon SD, Zannad F, Gargani L, Giererd N. Ultrasound imaging of congestion in heart failure: examinations beyond the heart. *Eur J Heart Fail.* 2020.
  26. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Alunni G, Murrone A, Tritto I, Zannad F, Giererd N. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2015; **17**: 1172–1181.
  27. Hubert A, Giererd N, Le BH, Galli E, Latar I, Fournet M, Mabo P, Schnell F, Leclercq C, Donal E. Diagnostic accuracy of lung ultrasound for identification of elevated left ventricular filling pressure. *Int J Cardiol Elsevier BV.* 2019; **281**: 62–68.
  28. Rivas-Lasarte M, Álvarez-García J, Fernández-Martínez J, Maestro A, López-López L, Solé-González E, Pirla MJ, Mesado N, Mirabet S, Fluvia P, Brossa V, Sionis A, Roig E, Cinca J. Lung ultrasound-guided treatment in ambulatory patients with heart failure: a randomized controlled clinical trial (LUS-HF study). *Eur J Heart Fail.* 2019; **21**: 1605–1613.
  29. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet Elsevier Ltd.* 2016; **387**: 453–461.
  30. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, Bhatt K, Ducharme A, Horstmanshof D, Krim SR, Maisel A, Mehra MR, Paul S, Sears SF, Sauer AJ, Smart F, Zughbib M, Castaneda P, Kelly J, Johnson N, Sood P, Ginn G, Henderson J, Adamson PB, Costanzo MR. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. *Lancet Elsevier Ltd.* 2021; **398**: 991–1001.
  31. Pellicori P, Cleland JGF, Zhang J, Kallvikbacka-Bennett A, Urbinati A, Shah P, Kazmi S, Clark AL. Cardiac dysfunction, congestion and loop diuretics: their relationship to prognosis in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016; **30**: 599–609.
  32. Damman K, Kjekshus J, Wikstrand J, Cleland JGF, Komajda M, Wedel H, Waagstein F, McMurray JJV. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016; **18**: 328–336.
  33. Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med.* 2017; **377**: 1964–1975.
  34. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ. 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**: 137–155.
  35. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic strategies for loop diuretic resistance in acute heart failure: the 3T Trial. *JACC Hear Fail Elsevier.* 2020; **8**: 157–168.
  36. ter Maaten JM, Kremer D, Demissei BG, Struck J, Bergmann A, Anker SD, Ng LL, Dickstein K, Metra M, Samani NJ, Romaine SPR, Cleland J, Giererd N, Lang CC, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Bioadrenomedullin as a marker of congestion in patients with new-onset and worsening heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019; **21**: 732–743.



## 5.4. Perspectives

Ce premier travail collaboratif avec l'agence de la biomédecine nous a permis de montrer l'association entre la classification de perfusion-congestion réalisée lors du bilan d'inscription des patients sur liste nationale d'attente de transplantation cardiaque et le pronostic pendant l'attente en complément des facteurs de risque habituels (DFG, NT-proBNP et bilirubine). Les variables hémodynamiques ne sont pas citées comme biomarqueurs de gravité dans les recommandations sur l'IC avancée<sup>14</sup> et sont absentes des scores pronostiques consensuels en IC comme le Seattle HF<sup>117</sup> ou le MECKI<sup>158</sup> alors que des données suggèrent que le Seattle HF score aurait une performance médiocre et une tendance à sous-estimer la gravité des événements chez les patients en IC avancée.<sup>159,160</sup> De façon similaire, l'attribution des greffons en France repose sur le « score cœur » qui n'inclut pas de variable hémodynamique objective malgré l'intérêt de celle-ci dans la discrimination du pronostic des patients.<sup>161,162</sup>

Des pistes de réflexion ont émergé de ce travail nous amenant à poursuivre la recherche sur les mécanismes physiopathologiques via notamment une approche basée sur une analyse des protéines associées à la congestion en IC qui sera détaillé dans la partie perspective.

## **6. Manuscrit 3 : Valeurs pronostiques respectives de la congestion pulmonaire ou systémique pour l'évaluation du risque d'évènements cardiaques et rénaux pendant l'attente sur liste de transplantation.**

### **6.1. Positionnement de la question**

Nous avons montré dans nos précédents travaux l'intérêt de stratifier le risque des patients selon le score de perfusion-congestion pendant l'attente sur liste de transplantation cardiaque pour évaluer le risque d'évènements cardiovasculaires et l'association entre la congestion systémique et les évènements rénaux.<sup>17,144</sup> Cependant le niveau de congestion peut être évalué au niveau systémique et estimé par la PVC ou au niveau pulmonaire estimé par la PAPO.<sup>75</sup> La valeur pronostique de la classification de perfusion-congestion selon le mode d'évaluation de la congestion (pulmonaire ou systémique) pour prédire les évènements cardiovasculaires et rénaux reste peu étudiée.

### **6.2. Problématique**

Cette étude avait pour but de comparer les valeurs pronostiques respectives de la congestion systémique et pulmonaire dans le score de perfusion-congestion pour la prédiction des évènements cardio-rénaux chez les patients en attente de transplantation cardiaque.

**6.3. Article**



Article

# Prognosis of Advanced Heart Failure Patients according to Their Hemodynamic Profile Based on the Modified Forrester Classification

Guillaume Baudry <sup>1,2,\*</sup>, Juliette Bourdin <sup>1,†</sup>, Raluca Mocan <sup>1</sup>, Elisabeth Hugon-Vallet <sup>1</sup>, Matteo Pozzi <sup>3</sup>, Antoine Jobbé-Duval <sup>1</sup>, Nicolas Paulo <sup>1</sup>, Patrick Rossignol <sup>2</sup>, Laurent Sebbag <sup>1</sup> and Nicolas Girerd <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Service d'insuffisance Cardiaque, Hôpital Cardiovasculaire Louis Pradel, 69500 Bron, France; juliette.bourdin@chu-lyon.fr (J.B.); raluca.pisau@yahoo.com (R.M.); elisabeth.hugon-vallet@chu-lyon.fr (E.H.-V.); antoine.jobbe-duval@chu-lyon.fr (A.J.-D.); nicolas.paulo@chu-lyon.fr (N.P.); laurent.sebbag@chu-lyon.fr (L.S.)

<sup>2</sup> Centre d'Investigations Cliniques Plurithématique 1433, INSERM DCAC, CHRU de Nancy, F-CRIN INI-CRCT, Université de Lorraine, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France; p.rossignol@chru-nancy.fr (P.R.); n.girerd@chru-nancy.fr (N.G.)

<sup>3</sup> Service de Chirurgie Cardiaque, Hôpital Cardiovasculaire Louis Pradel, 69500 Bron, France; matteo.pozzi@chu-lyon.fr

\* Correspondence: baudryguillaume@gmail.com

† These authors contributed equally to this work.



**Citation:** Baudry, G.; Bourdin, J.; Mocan, R.; Hugon-Vallet, E.; Pozzi, M.; Jobbé-Duval, A.; Paulo, N.; Rossignol, P.; Sebbag, L.; Girerd, N. Prognosis of Advanced Heart Failure Patients according to Their Hemodynamic Profile Based on the Modified Forrester Classification. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 3663. <https://doi.org/10.3390/jcm11133663>

Academic Editor: Francesco Clemenza

Received: 18 May 2022

Accepted: 19 June 2022

Published: 24 June 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Introduction: Heart transplantation (HT) remains the gold-standard treatment but is conditioned by organ shortage. This study aimed to evaluate the value of Forrester classification and determine which congestion criteria had the best prognostic value to predict cardiorenal events on heart transplant waiting list. Methods and results: One hundred consecutive patients (54 years old, 72% men) with available right heart catheterization (RHC) listed in our center for HT between 2014 and 2019 were included. Cardiac catheterization measurements were obtained at the time of HT listing evaluation. Patients were classified according to perfusion and congestion status in four groups: “warm and dry”, “warm and wet”, “cold and dry”, and “cold and wet”. pWet was used to classify patients with pulmonary congestion and sWet for systemic congestion. The primary endpoint was the rate of a composite criteria of cardiogenic shock, acute kidney injury, and acute heart failure. Secondary endpoint was the incidence of waitlist death, emergency HT, or left ventricular assist device (LVAD) implantation at 12 months evaluated by Kaplan–Meier curves and log-rank test. Only Forrester classification according to systemic congestion was associated with the primary composite endpoint ( $p = 0.011$ ), while patients' profile according to pulmonary congestion was not ( $p = 0.331$ ). Similarly, only the Forrester classification according to systemic congestion predicted waitlist death, emergency HT, or LVAD implantation at 12 months, with  $p = 0.010$  and  $p = 0.189$  for systemic and pulmonary congestion, respectively. Moreover, systemic congestion was the main driver of cardiorenal events on waitlist. Conclusions: Forrester classification according to systemic congestion is associated with cardiorenal outcomes in patients listed for heart transplant and the risk of waitlist death, emergency HT, or LVAD implantation at 12 months.

**Keywords:** advanced heart failure; Forrester classification; systemic congestion; acute kidney injury; acute heart failure; heart transplantation waiting list

## 1. Introduction

Heart failure (HF) is a public health problem affecting 1% to 2% of the European population, and advanced or refractory heart failure affects 1% to 10% of this population [1,2]. In the last decades, advanced heart failure population has grown parallelly with the increase of heart failure patients due to the effectiveness of therapeutics, allowing a prolonged survival. Heart transplant remains the gold-standard therapy for refractory heart failure.

However, access is limited by organ shortage. Indeed, only 61% of listed patients are transplanted at 6 months, and 12% died or were delisted for worsening in 2019 during the same time frame [3]. Thus, it is necessary to identify patients on the waitlist with adverse prognosis. Clinical assessment of perfusion (warm or cold) and congestion (dry or wet) is recommended by the ESC for patients with acute HF since 2016 [4]. This recommendation came from Forrester's classification, published in 1978 by James Forrester [5], who classified patients in four groups (warm and dry, warm and wet, cold and dry, cold and wet) after myocardial infarction. This classification has a double interest: assess severity and adapt treatment. Patients with advanced heart failure experience episodes of low perfusion and congestion; however, the interest of Forrester's classification is this population remain unclear. Right heart catheterization (RHC) is necessary to assess hemodynamic parameters, especially pulmonary vascular resistance of heart transplant candidates [4,6], and allow assessment of Forrester's profiles. Congestion during RHC could be defined as systemic or pulmonary according to central venous pressure (CVP) or pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), respectively.

This study aimed to evaluate the value of Forrester classification to predict cardio-renal events while listed for heart transplant and assess whether systemic or pulmonary congestion criteria has the best prognostic value.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Population

This study consisted of a mono-center cohort analysis using the French national CRISTAL database. All 201 new adult patients (18 years or older) registered on the French heart transplant waiting list between 1 January 2014 and 31 December 2019 at the Hospices Civiles de Lyon heart transplant center were included. In order to assess the value of right heart catheterization on events, patients without a cardiac catheterization and patients that were on the HT list for less than 30 days were excluded.

### 2.2. Pulmonary Artery Catheterization

Right heart catheterization measurements were obtained as part of the assessment for heart transplant listing according to the 2016 International Society for Heart Lung Transplantation guidelines (Class 1, Level of Evidence: C). Elevated pulmonary vascular resistance (PVR) that is refractory to medical therapy may be a contraindication to HT [6]. The most recent catheterization was used in those having undergone multiple exams before listing.

Hemodynamic variables obtained during cardiac catheterization included systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), cardiac output (CO), pulmonary capillary wedge pressure, systolic pulmonary arterial pressure (sPAP), diastolic pulmonary arterial pressure (dPAP), mean pulmonary arterial pressure (mPAP), and right atrial pressure (RAP) as indicator of central (CVP). Cardiac index (CI) is determined from cardiac output divided by body surface area (BSA), calculated from the Dubois formula ( $BSA = 0.007184 \times \text{Size}^{0.725} \times \text{Weight}^{0.425}$ ). The PAPI (pulmonary artery pressure index) corresponded to  $(sPAP - dPAP) / CVP$ . The RVSWi (right ventricular stroke work index) corresponded to  $CI \times mPAP \times 0.0144$ .

### 2.3. Data Collection

This single-center cohort was performed using the data of the French national transplant registry (CRISTAL). This registry is managed by the Agence de la biomédecine and prospectively collected data from every candidate for organ transplant in France [7]. Data collection is required by the transplant agency. Data such as demographic parameters, device therapy, mechanical circulatory support, or occurrence of death were collected from CRISTAL. Cardiac events (acute heart failure, cardiogenic shock, acute kidney injury) while waiting for HT, biological parameters, and treatments at the time of cardiac catheterization were retrospectively collected.

#### 2.4. Definition of Events

“Acute heart failure” was defined as an unscheduled hospitalization for management of an episode of congestive heart failure with introduction of intravenous diuretics.

“Cardiogenic shock” was defined by a hospitalization in intensive care unit requiring intravenous inotropic support.

“Acute kidney injury” was defined according to KDIGO [8] (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) criteria: stage 1—increase plasma creatinine  $\geq 26.5$   $\mu\text{mol/L}$  or 1.5 to 1.9 times baseline plasma creatinine; stage 2—2.0 to 2.9 times baseline plasma creatinine; and stage 3—3.0 times baseline plasma creatinine or plasma creatinine  $\geq 354$   $\mu\text{mol/L}$  or initiation of renal replacement therapy.

Analysis of the occurrence of the composite end point of emergency heart transplantation, emergency mechanical assistance, or death is assessed from the cardiac catheterization.

Estimated glomerular filtration rate was estimated using the CKD<sub>epi</sub> formula [9] ( $\text{eGFR} = 141 \times \min(\text{CR}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{CR}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}} \times 1.018$  (for female patients)  $\times 1.159$  (for black patients), which  $\alpha$ :  $-0.329$  (female) or  $-0.411$  (male) and  $k$ : 61.9 (female) or 79.6 (male)).

The study was conducted according to French legislation indicating that identified that research studies based on the national CRISTAL registry do not require institutional review board approval.

#### 2.5. Modified Forrester Classification

Using cardiac catheterization measures of CO, PCWP, and CVP (assessed from RAP), the study population was classified into four groups according to hemodynamic state (estimated by CI—“warm” or “cold”) and pulmonary congestion (estimated by PCWP—“dry” or “wet”) as Forrester classification. In parallel, the study population was classified according to hemodynamic state and systemic congestion (estimated by CVP).

Cold patients were defined by a cardiac index  $\leq 2.0$  L/min/m<sup>2</sup>; pWet was used to classify patients with pulmonary congestion defined by pulmonary capillary wedge pressure  $\geq 20$  mmHg and sWet for systemic congestion defined by central venous pressure  $\geq 10$  mmHg.

#### 2.6. Primary and Secondary Endpoints

The primary composite endpoint was the annual rate of cardiogenic shock, acute kidney injury, and acute heart failure. Rates were the mean of the number of events during the waiting period on heart transplantation list divided by the time spent on waitlist in years in each patient and were expressed in events/patient\*year.

Secondary endpoint was one-year waiting list death or urgent heart transplant or LVAD implantation evaluated by Kaplan–Meier curves and log-rank test.

#### 2.7. Statistical Analysis

Baseline continuous variables were expressed as medians with interquartile 25–75% (IQ<sub>25–75</sub>) range or mean ( $\pm$  standard deviation). Comparisons of continuous variables were carried out using Kruskal–Wallis test and *t*-test as required. Categorical variables were expressed as frequencies (percentages) and compared using chi-square test. Comparisons of events rate (acute heart failure, cardiogenic shock, AKI, and global events) were carried out using Kruskal–Wallis test. The two-tailed significance level was set at  $p < 0.05$ . Outcomes were reported according to Forrester’s groups. Secondary endpoint was assessed and illustrated by Kaplan–Meier analyses using log-rank test. After graphically verifying the assumption of proportional hazard model, multivariable Cox proportional hazard regression was used to examine the association between Forrester’s profile and outcome. A multivariable model adjusted for baseline characteristics (age, gender) and eGFR was built. Correlation between PCWP and CVP was assessed using Pearson’s correlation test.

All analyses were performed using SPSS version 27 (IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY, USA: IBM Corp).

### 3. Results

#### 3.1. Baseline Characteristics

Among the 100 patients included, 72% were men, and the median age was 54 years. They received guideline directed treatments (more than 80% received beta-blockers, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, or an angiotensin-2 receptor blockers or combination of valsartan-sacubitril and mineralocorticoid receptor antagonists). A minority of patients had comorbidities (12% diabetes, 22% hypertension, and 15% had an eGFR inferior to 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). All patients had severe left ventricular dysfunction with a median LVEF of 25% and were severely symptomatic (mean NYHA 2.76 and mean VO2max 11.2 mL/kg) (Table 1a,b).

**Table 1.** Baseline patient characteristics, medication use, and hemodynamic variables for groups according to PCWP and CVP.

(a)							
According to PCWP	Missing Data n (%)	Whole Cohort n = 100	Warm and pDry n = 29	Warm and pWet n = 19	Cold and pDry n = 27	Cold and pWet n = 25	p-Value
<b>Demographic data</b>							
Age, years	0 (0)	54 (47–61)	50 (38–60)	54 (48–61)	57 (49–62)	52 (46–59)	0.129
Male sex, n (%)	0 (0)	72 (72)	20 (69)	15 (79)	17 (63)	20 (80)	0.480
Body surface area, m <sup>2</sup>	0 (0)	1.91 (0.23)	1.86 (0.21)	1.88 (0.24)	1.98 (0.22)	1.96 (0.26)	0.300
<b>Clinical and functional parameters</b>							
Heart rate, beats per min	0 (0)	72 (64–85)	71 (60–90)	77 (65–86)	70 (61–79)	74 (68–86)	0.326
Systolic blood pressure, mmHg	0 (0)	101 (90–110)	105 (98–114)	95 (84–108)	93 (86–112)	101 (87–112)	0.128
Diastolic blood pressure, mmHg	0 (0)	62 (56–70)	63 (58–74)	59 (55–70)	60 (53–70)	63 (58–68)	0.454
NYHA	0 (0)	2.76 (0.53)	2.66 (0.55)	2.74 (0.65)	2.89 (0.42)	2.76 (0.52)	0.441
VO2max, mL/kg	30 (30)	12.6 (4.3)	13.9 (4.2)	14.0 (4.3)	12.1 (4.0)	11.1 (4.0)	0.152
<b>Medical history</b>							
Cardiovascular risk factors, n (%)							
Hypertension	0 (0)	22 (22)	4 (14)	3 (16)	8 (30)	7(28)	0.391
Diabetes mellitus	0 (0)	12 (12)	3 (10)	2 (11)	2 (7)	5 (20)	0.538
History of smoking	0 (0)	61 (61)	16 (55)	13 (68)	16 (59)	16 (64)	0.805
eGFR, n (%)							
>60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	0 (0)	85 (85)	28 (97)	16 (84)	18 (66)	23 (92)	0.011
<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>		15 (15)	1 (3)	3 (16)	9 (33)	2 (8)	
Previous cardiac surgery, n (%)	0 (0)	27 (27)	9 (31)	6 (32)	4 (15)	8 (32)	0.425
<b>Treatments and devices</b>							
Beta-blocker, n (%)	0 (0)	83 (83)	26 (90)	15 (79)	24 (89)	18 (72)	0.268
ACE inhibitor or ARB, n (%)	0 (0)	46 (46)	17 (59)	8 (42)	8 (29)	15 (60)	0.083
ARNI, n (%)	0 (0)	41 (41)	10 (34)	9 (47)	16 (59)	6 (24)	0.057
Loop diuretic dose mg	0 (0)	110 (40–160)	40 (20–125)	120 (40–160)	60 (40–125)	160 (110–250)	0.010
MRA, n (%)	0 (0)	82 (82)	25 (86)	17 (89)	19 (70)	21 (84)	0.307
CRT, n (%)	0 (0)	42 (42)	10 (34)	8 (42)	12 (44)	12 (48)	0.775
ICD, n (%)	0 (0)	86 (86)	25 (86)	15 (79)	26 (96)	20 (80)	0.271
<b>Biological data</b>							
Creatinine, μmol/L	0 (0)	109 (91–132)	96 (76–115)	110 (93–146)	125 (104–147)	108 (92–121)	0.017
eGFR mL/min	0 (0)	64 (46–79)	79 (53–100)	56 (44–83)	49 (38–66)	70 (55–74)	0.002
NT-proBNP, ng/L	54 (54)	2723 (974–6231)	2701 (488–3903)	3995 (2227–7962)	1909 (1171–7228)	3680 (1112–7321)	0.404
BNP, ng/L	9 (9)	744 (351–1586)	419 (137–904)	747 (381–1570)	1020 (494–2196)	1211 (591–1816)	0.014
<b>Echography</b>							
LVEDD, mm	6 (6)	67 (59–75)	67 (59–75)	68 (30–74)	66 (59–75)	65 (56–79)	0.998
LVEF, %	0 (0)	25 (20–30)	28 (24–31)	25 (20–35)	25 (20–37)	21 (18–28)	0.218

Table 1. Cont.

According to PCWP	Missing Data n (%)	Whole Cohort n = 100	(a)				p-Value
			Warm and pDry n = 29	Warm and pWet n = 19	Cold and pDry n = 27	Cold and pWet n = 25	
<b>Right heart catheterization</b>							
Systolic PAP, mmHg	0 (0)	40 (30–55)	29 (23–39)	55 (47–67)	31 (28–39)	56 (45–67)	<0.001
Diastolic PAP, mmHg	0 (0)	16 (12–22)	11 (6–14)	20 (18–25)	14 (10–15)	23 (20–29)	<0.001
Mean PAP, mmHg	0 (0)	26 (20–33)	21 (13–24)	33 (29–44)	21 (19–23)	34 (31–42)	<0.001
PCWP, mmHg	0 (0)	17 (12–24)	13 (6–16)	23 (21–28)	13 (11–14)	26 (22–30)	<0.001
Cardiac index, L/min/m <sup>2</sup>	0 (0)	2.0 (1.7–2.3)	2.4 (2.2–2.7)	2.2 (2.1–2.3)	1.7 (1.5–1.9)	1.6 (1.5–1.8)	<0.001
Cardiac out, L/min	0 (0)	3.8 (3.2–4.3)	4.5 (4.0–5.1)	4.2 (3.8–4.8)	3.3 (3.0–3.8)	3.2 (3.0–3.4)	<0.001
Pulmonary vascular resistance, Wood unit	0 (0)	2.3 (1.5–3.5)	1.5 (1.0–2.1)	2.5 (1.5–3.5)	2.5 (2.0–3.4)	2.8 (2.2–4.3)	<0.001
CVP, mmHg	0 (0)	6 (3–12)	5 (1–7)	9 (6–14)	5 (3–9)	12 (6–16)	0.003
CVP/PCWP	0 (0)	0.4 (0.3–0.6)	0.4 (0.2–0.6)	0.4 (0.3–0.6)	0.4 (0.3–0.6)	0.4 (0.2–0.6)	0.456
RVSWI	0 (0)	9.7 (7.0–12.3)	8.5 (6.8–10.5)	14.7 (11.9–16.7)	7.0 (6.0–8.8)	10.8 (9.0–12.9)	<0.001
PAPi	0 (0)	3.7 (2.2–9.5)	5.4 (2.7–13.0)	3.4 (2.2–9.7)	3.2 (2.5–8.0)	2.6 (1.7–6.7)	0.351
(b)							
According to CVP	Missing data n (%)	Whole Cohort n = 100	Warm and sDry n = 35	Warm and sWet n = 13	Cold and sDry n = 31	Cold and sWet n = 21	p-Value
<b>Demographic data</b>							
Age, years	0 (0)	54 (47–61)	52 (45–60)	60 (43–62)	56 (49–61)	52 (45–61)	0.483
Male sex, n (%)	0 (0)	72 (72)	26 (74)	9 (69)	22 (71)	15 (71)	0.984
Body surface area, m <sup>2</sup>	0 (0)	1.91 (0.23)	1.84 (0.20)	1.93 (0.25)	1.95 (0.23)	1.94 (0.25)	0.192
<b>Clinical and functional parameters</b>							
Heart rate, beats per min	0 (0)	72 (64–85)	69 (60–86)	81 (73–94)	67 (63–78)	80 (71–87)	0.027
Systolic blood pressure, mmHg	0 (0)	101 (90–110)	101 (92–110)	108 (85–112)	105 (88–116)	92 (85–105)	0.497
Diastolic blood pressure, mmHg	0 (0)	62 (56–70)	63 (57–71)	61 (53–72)	62 (58–71)	62 (53–67)	0.635
NYHA	0 (0)	2.76 (0.53)	2.57 (0.55)	3 (0.58)	2.81 (0.48)	2.86 (0.48)	0.045
VO2max, mL/kg	30 (30)	12.6 (4.3)	14 (4.3)	11.8 (3.3)	12.1 (4.2)	11.0 (4.1)	0.044
<b>Medical history</b>							
Cardiovascular risk factors, n (%)							
Hypertension	0 (0)	22 (22)	4 (11)	3 (23)	11 (35)	4 (19)	0.128
Diabetes mellitus	0 (0)	12 (12)	2 (6)	3 (23)	4 (13)	3 (14)	0.400
History of smoking	0 (0)	61 (61)	21 (60)	8 (62)	23 (74)	9 (43)	0.158
GFR, n (%)							
>60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	0 (0)	85 (85)	34 (97)	10 (77)	25 (81)	16 (76)	0.092
<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>		15 (15)	1 (3)	3 (23)	6 (19)	5 (24)	
Previous cardiac surgery, n (%)	0 (0)	27 (27)	7 (20)	8 (62)	5 (16)	7 (33)	0.012
<b>Treatments and devices</b>							
Beta-blocker, n (%)	0 (0)	83 (83)	31 (89)	10 (77)	28 (90)	14 (66)	0.100
ACE inhibitor or ARB, n (%)	0 (0)	46 (46)	18 (51)	7 (54)	11 (35)	12 (57)	0.393
ARNI, n (%)	0 (0)	41 (41)	16 (46)	3 (23)	18 (31)	4 (19)	0.019
Loop diuretic dose, mg	0 (0)	110 (40–160)	40 (20–125)	125 (90–330)	100 (40–160)	125 (90–205)	0.058
MRA, n (%)	0 (0)	82 (82)	31 (89)	11 (85)	23 (74)	17 (81)	0.497
CRT, n (%)	0 (0)	42 (42)	14 (40)	4 (31)	16 (52)	8 (28)	0.565
ICD, n (%)	0 (0)	86 (86)	33 (94)	7 (54)	30 (97)	16 (76)	<0.001
<b>Biological data</b>							
Creatinine, µmol/L	0 (0)	109 (91–132)	97 (81–113)	131 (89–163)	112 (99–142)	113 (104–136)	0.037
GFR mL/min	0 (0)	64 (46–79)	77 (53–89)	50 (38–90)	58 (42–73)	59 (43–73)	0.013
NT-proBNP, ng/L	54 (54)	2723 (974–6231)	2418 (470–4075)	4090 (3200–11529)	1856 (973–6118)	7071 (4829–8135)	0.040
BNP, ng/L	9 (9)	744 (351–1586)	555 (185–919)	902 (241–1491)	744 (417–1475)	1586 (730–2514)	0.209



Table 1. Cont.

According to CVP	Missing data n (%)	Whole Cohort n = 100	(b)				p-Value
			Warm and sDry n = 35	Warm and sWet n = 13	Cold and sDry n = 31	Cold and sWet n = 21	
<b>Echography</b>							
LVEDD, mm	6 (6)	67 (59–75)	68 (60–75)	62 (53–71)	68 (58–80)	64 (53–78)	0.550
LVEF, %	0 (0)	25 (20–30)	27 (23–30)	26 (21–50)	26 (24–31)	20(17–27)	0.156
<b>Right heart catheterization</b>							
Systolic PAP, mmHg	0 (0)	40 (30–55)	38 (25–47)	55 (34–66)	39 (31–48)	49 (34–62)	0.004
Diastolic PAP, mmHg	0 (0)	16 (12–22)	12 (8–19)	20 (17–27)	15 (12–21)	22 (15–32)	<0.001
Mean PAP, mmHg	0 (0)	26 (20–33)	22 (13–29)	33 (25–45)	23 (20–31)	33 (24–43)	<0.001
PCWP, mmHg	0 (0)	17 (12–24)	15 (8–21)	23 (18–27)	14 (12–21)	24 (16.5–30)	<0.001
Cardiac index, L/min/m <sup>2</sup>	0 (0)	2.0 (1.7–2.3)	2.3 (2.1–2.7)	2.2 (2.1–2.5)	1.7 (1.6–1.9)	1.6 (1.4–1.8)	<0.001
Cardiac out, L/min	0 (0)	3.8 (3.2–4.3)	4.2 (4.0–4.7)	4.7 (3.8–5.2)	3.3 (3.0–3.8)	3.1 (2.7–3.2)	<0.001
Pulmonary vascular resistance, Wood unit	0 (0)	2.3 (1.5–3.5)	1.6 (1.1–2.6)	2.3 (1.5–3.3)	2.6 (2.0–3.6)	2.5 (2.0–4.3)	0.004
CVP, mmHg	0 (0)	6 (3–12)	5 (1–6)	14 (11–20)	5 (2–6)	14 (12–18)	<0.001
CVP/PCWP	0 (0)	0.4 (0.3–0.6)	0.3 (0.2–0.4)	0.6 (0.5–0.8)	0.3 (0.2–0.4)	0.6 (0.5–0.9)	<0.001
RVSWI	0 (0)	9.7 (7.0–12.3)	10.1 (7.2–12.9)	15.2 (11.2–16.7)	8.4 (6.7–10.7)	9.4 (6.0–11.7)	<0.001
PAPi	0 (0)	3.7 (2.2–9.5)	6.7 (4.0–13.5)	2.0 (1.4–3.3)	5.8 (3.2–12.3)	1.7 (1.0–2.5)	<0.001

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BNP, B-type natriuretic peptide; Ci, cardiac index; CRT, cardiac resynchronization therapy; CVP, central venous pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA, New York Heart Association; PAP, pulmonary artery pressure; PAPi, pulmonary artery pressure index; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; CVP/PCWP, central venous pressure divided by pulmonary capillary wedge pressure; RVSWI, right ventricular stroke work index; VO2max, maximum oxygen consumption rate.

Whether based on PCWP or CVP, eGFR was significantly different between group ( $p = 0.002$  according to PCWP and  $p = 0.013$  according to CVP). Loop diuretic dose was significantly different between Forrester’s profile according to PCWP ( $p = 0.010$ ) but only tended to differ when CVP was considered ( $p = 0.058$ ). Other treatments were comparable between groups except ARNI: Patients with systemic congestion had a lower likelihood of receiving ARNI ( $p = 0.019$ ).

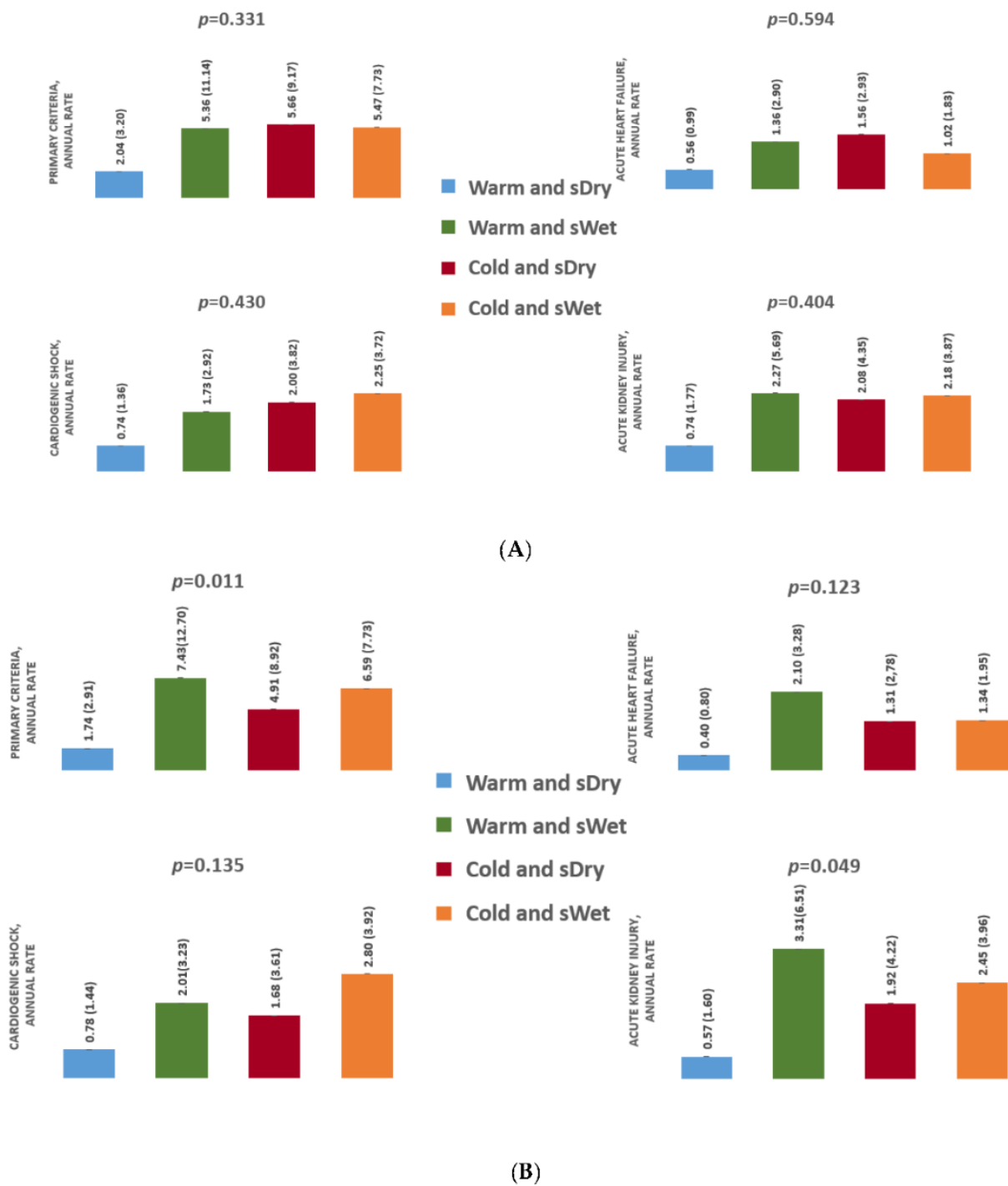
### 3.2. Primary Endpoint

#### 3.2.1. Analysis According to Pulmonary Congestion

The rate of primary criteria was 2.04, 5.36, 5.66, and 5.47 for “Warm and pDry”, “Warm and pWet”, “Cold and pDry”, and “Cold and pWet” profiles, respectively ( $p = 0.331$ ). There was also no difference between the four groups in the rate of acute heart failure ( $p = 0.594$ ), cardiogenic shock ( $p = 0.430$ ), or acute kidney injury ( $p = 0.404$ ) (Figure 1A).

#### 3.2.2. Analysis According to Systemic Congestion

The rate of primary criteria was 1.74, 7.43, 4.91, and 6.59 for “Warm and sDry”, “Warm and sWet”, “Cold and sDry”, and “Cold and sWet” profiles, respectively ( $p = 0.011$ ). “Cold and sWet” ( $p = 0.007$ ) and “Warm and sWet” ( $p = 0.009$ ) had a higher rate of the primary criteria compared with “Warm and sDry” profiles. Other intergroup comparisons were not significant despite a trend of increased rate for “Cold and sWet” ( $p = 0.075$ ) and “Warm and sWet” ( $p = 0.065$ ) profiles compared with “Cold and sDry” profile. Similarly, the rate of AKI was different among groups, 0.57, 3.31, 1.92, and 2.45 for “Warm and sDry”, “Warm and sWet”, “Cold and sDry”, and “Cold and sWet” profiles, respectively ( $p = 0.049$ ) (Figure 1B). Intergroup comparison showed a significant difference between “Warm and sWet” and “Warm and sDry” profiles ( $p = 0.010$ ) (Figure 1B).

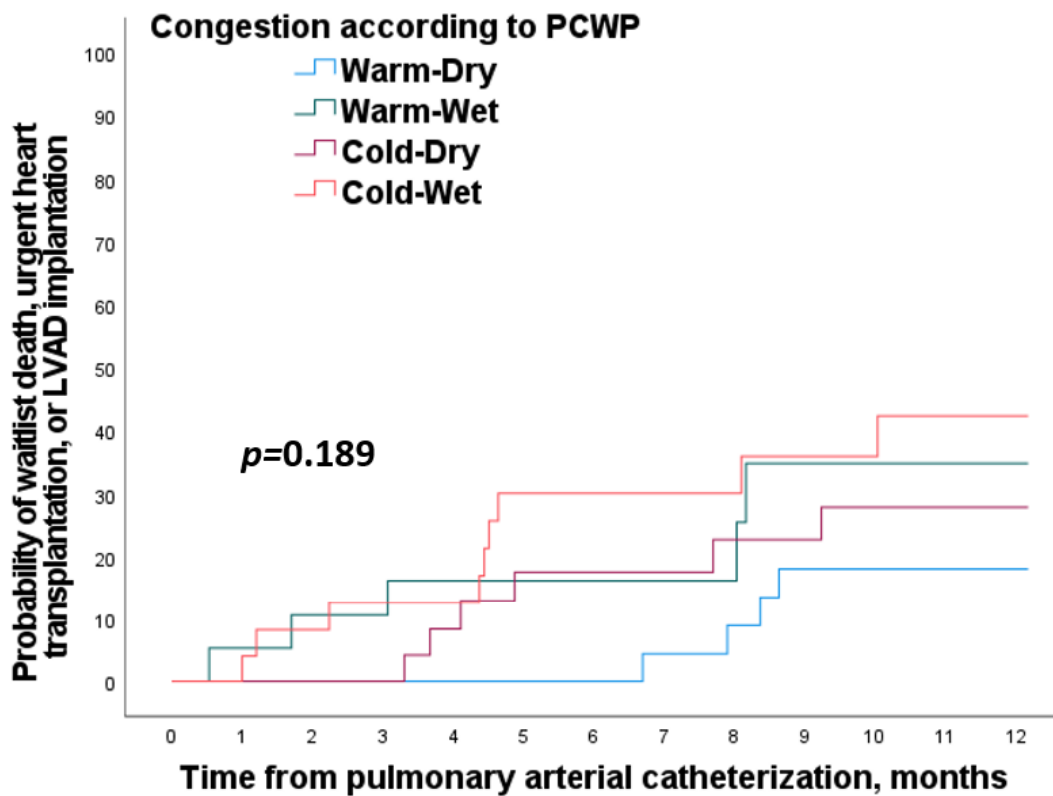


**Figure 1.** Event rate by group according to PCWP (A) and CVP (B), expressed in events/patient\*year. CVP, central venous pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure.

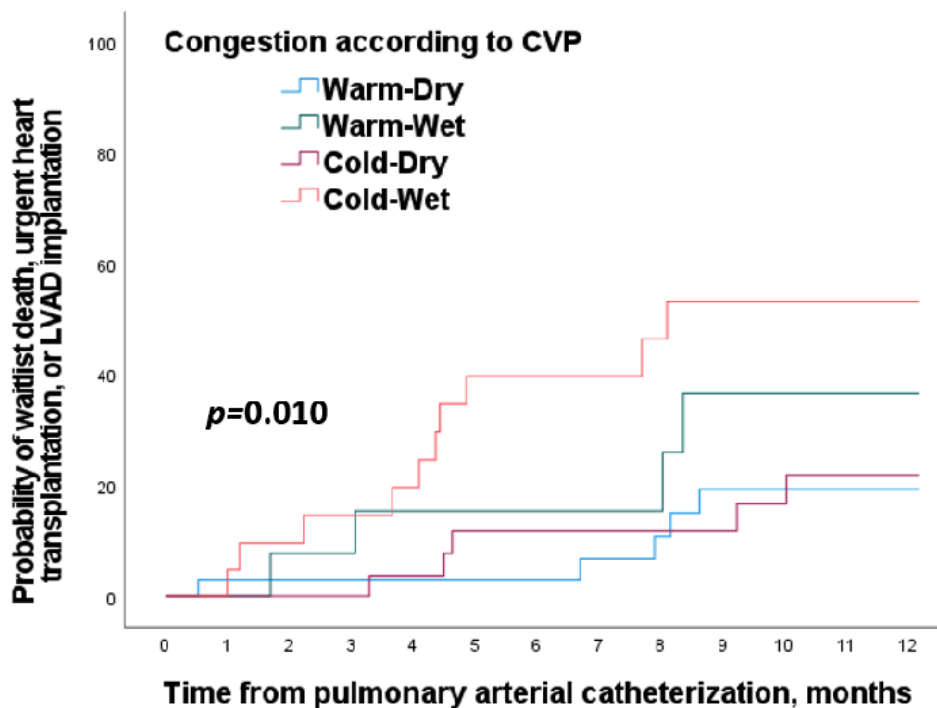
### 3.3. Secondary Endpoint

#### 3.3.1. Analysis According to Pulmonary Congestion

The percentage of waitlist death, emergency HT, or LVAD implantation at 12 months was 36.0%, 26.3%, 22.2%, and 13.2% in “Cold and pWet”, “Warm and pWet”, “Cold and pDry”, and “Warm and pDry” profiles, respectively ( $p = 0.189$ ) (Figure 2A). Forrester’s profile according to pulmonary congestion were not significantly associated with the risk of one-year waitlist death, urgent heart transplant, or LVAD implantation in multivariate analysis (Supplemental Table S1).



(A)



(B)

Figure 2. Kaplan–Meier curves for probability of waitlist death, urgent heart transplantation, or LVAD implantation by congestion according to PCWP (A) and CVP (B) at 12 months. CVP, central venous pressure; LVAD, left ventricular assist device; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure.



### 3.3.2. Analysis According to Systemic Congestion

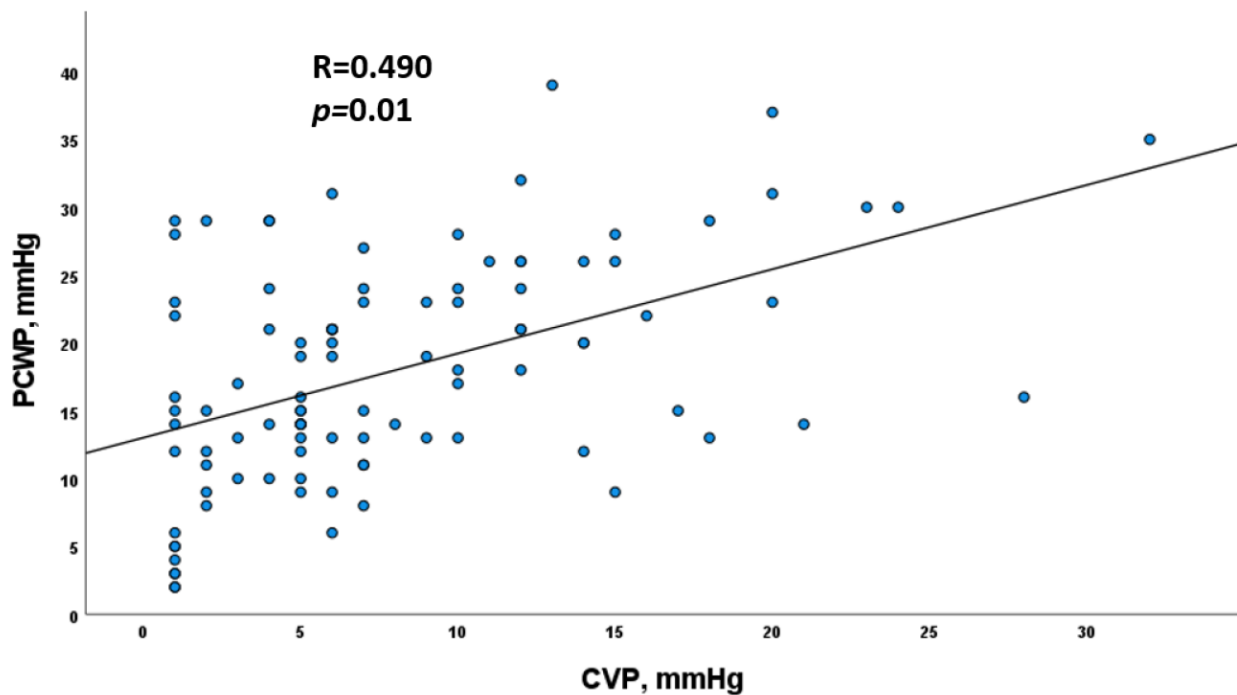
The percentage of waitlist death, emergency HT, or LVAD implantation at 12 months was 47.6%, 30.8%, 16.1% and 14.3% in “Cold and sWet”, “Warm and sWet”, “Cold and sDry”, and “Warm and sDry” profiles, respectively ( $p = 0.010$ ) (Figure 2B). The “Cold-Wet” profile was associated with a 240% increase in the risk of one-year waitlist death, urgent heart transplant, or LVAD implantation while adjusting for age, gender, and eGFR at RHC (HR, 3.40, 95%CI, 1.12 to 10.29;  $p = 0.030$ ) (Supplemental Table S1).

### 3.3.3. Mortality on Waitlist

Ten patients died on the waiting list (six patients related to cardiomyopathy, two from a pathology unrelated to heart disease, and two of unknown cause).

### 3.4. Correlation between PCWP and CVP

Correlation between PCWP and CVP was good, and Pearson correlation was 0.490 ( $p = 0.01$ ) (Figure 3). Correlation was good for patients without pulmonary congestion; they were free from systemic congestion in 82.7% and 77.8% for “Warm” and “Cold” profiles, respectively. On the other hand, correlation was weaker when patients had pulmonary congestion. Indeed, in pulmonary congestive patients, systemic congestion was found only in 53% of the “Warm” profile and 40% of the “Cold” profile.



**Figure 3.** Linear correlation graph between PCWP and CVP from Pearson test. CVP, central venous pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure.

## 4. Discussion

In this retrospective study, we showed that Forrester’s classification is feasible and useful to stratify the risk of cardiorenal events for patients awaiting heart transplantation. Moreover, Forrester’s classification using systemic congestion (instead of pulmonary congestion) predicted the rate of composite criteria of acute heart failure, cardiogenic shock, acute kidney injury, and the risk of waitlist death, urgent LVAD implantation, or heart transplantation.

#### 4.1. Interest of Forrester Classification for Predicting Cardiorenal Outcomes

Described in the late 1970s, Forrester's classification was later set aside to reappear in the early 2000s. Indeed, whether by clinical [10] or invasive [11] assessment, several studies demonstrated its prognostic and therapeutic interest in acute heart failure. Clinical evaluation of patient profile is recommended in acute heart failure by the ESC 2016 guidelines [4] to assess prognosis and optimize treatment. Interestingly, Chioncel et al. [12] confirmed the prognostic value of this classification at admission and discharge of patients after acute heart failure hospitalization. The prognostic value of this classification in advanced heart failure population independently of acute episodes is still a subject of debate. Nohria et al. [10] showed in 2003 the prognostic values of Forrester's classification according to clinical assessment in a population of advanced HF patients. However, in this study, the majority of patients were decompensated and elective transplant evaluation for chronic HF accounted for only 17%. Moreover, the main difference with our study was congestion assessment, which was defined by left and right heart failure signs (recent history of orthopnea and/or physical exam evidence of jugular venous distention, rales, hepatojugular reflux, ascites, peripheral edema, leftward radiation of the pulmonic heart sound). More recently, Ibe et al. [13] showed the interest of Forrester's classification in a heterogenous population including 44% of midrange or preserved HF patients. Generalization of previous published results in our population of patients awaiting HT was difficult for two main reasons: First, our population of advanced HF patients had a median EF of 25% and was more than 10 years younger. Second, cardiac index cut off was 2.5 L/min/m<sup>2</sup> in the Ibe et al. study compared with 2.0 L/min/m<sup>2</sup> in our study (which was also the mean CI), highlighting the difference in severity between the two populations. The main finding of our study is to prove the value of Forrester's classification for predicting cardiorenal endpoint including cardiogenic shock, congestive HF decompensation, and acute kidney injury in addition to a composite of waitlist death, urgent LAVD implantation, or heart transplantation. To the best of our knowledge, it is the first association to a composite cardiorenal endpoint with hemodynamic profile classification.

#### 4.2. Congestion Is the Main Driver of Cardiorenal Events on Heart Transplant Waitlist

Systemic congestion (assessed by RAP) was associated with poor prognosis in our study and seems to be the main driver of events on HT waiting list. It is indeed in accordance with literature, there is a growing amount of data on the role of congestion in heart failure. In the study published by Chioncel et al. [12], congestive patients had an increased one-year mortality whether congestion was assessed clinically at admission or discharge. Chronic congestion in HF patients, defined by persistent congestion at discharge or congestion in outpatients, is related to adverse prognosis [14,15]. More recently, a tailored lung ultrasound-guided therapy showed a reduction in a composite of urgent visits, hospitalization for worsening HF, and death, mainly resulting from a decrease in the number of urgent visits for worsening HF [16].

However, no association was found between cold profiles and primary cardiorenal endpoint in our population of advanced HF patients. The rate of cardiogenic shock, acute heart failure, and acute kidney injury did not differ significantly between groups. It is concordant with a recent meta-analysis [17], including most studies published more than 20 years ago, that found no association between low cardiac output and all-cause mortality in advanced HF population awaiting HT.

Congestion seems to be also the main driver of cardiorenal events. Indeed, Damman et al. [18] highlighted in patients with a wide range of cardiopathies the association between increased CVP and impaired renal function and the independent association with all-cause mortality. Association between increased CVP and impaired renal function was confirmed specifically in a population of patients admitted for acute HF in the Escape trial [19]. Similarly, our team showed that advanced HF patients listed for HT with CVP >10 mmHg doubled the likelihood of eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> after adjustment for age, history of hypertension, and BNP Z-score, and we found a correlation of eGFR and CVP on a continuous scale [20].

The association between AKI and elevated central venous pressure in acute decompensated HF was reported by Mullens et al. [21] in 2009. Interestingly, patients who developed WRF had a greater baseline CI, and change in GFR was similar between those with CI above and below the mean admission CI, suggesting no CI impact on WRF. Moreover, patients with higher AKI stages had also higher baseline right atrial pressure. Cardiac output was not different between patients developing AKI (regardless of stage) and those without. It has also been described that systemic congestion in advanced HF patients awaiting HT was associated with postoperative AKI [22].

#### *4.3. Systemic Congestion Has Higher Prognostic Value to Predict Cardiorenal Events on HT Waitlist*

We hypothesized and showed that systemic and pulmonary congestion did not have the same prognostic value to identify cardiorenal events in patients awaiting heart transplantation. Despite a good correlation in our study and literature between RAP and PCWP [23–25], this association is weaker among patients with high filling pressures, especially when measurements were close to the defined cut-off. In the advanced heart failure population awaiting heart transplantation, hemodynamic data (CVP and PCWP) were non-concordant in about 25%. In our study, 30% of “Dry” patients according to CVP (cut-off of 10 mmHg) were classified “Wet” according to PCWP (cut-off of 20 mmHg). Congestion assessment by a CVP elevation was more specific than assessment by PCWP and could explain the difference in prognostic value of the two indices.

PCWP was neither associated with baseline GFR in patients hospitalized for acute heart failure nor worsening renal function [19,21]. In patients listed for HT, our team previously demonstrated the absence of association between PCWP and GFR at time of listing, and this study confirmed that there is no association with AKI while on the waitlist [20].

Surprisingly, an association with one-year waitlist death, urgent HT, or LVAD implantation was found only with systemic congestion in our cohort. Interestingly, this is concordant with a recent study of Sokolska et al. [26] on patients admitted for acute decompensated heart failure. Contrary to isolated pulmonary congestion, presence of systemic congestion on admission was an independent predictor for all-cause mortality within 1 year. One explanation could be the lack of power. Indeed, despite the unfavorable prognosis being associated with pulmonary congestion [14,27], isolated pulmonary congestion is associated with less-frequent in-hospital heart failure worsening during the first 48 h, shorter length of hospital stay, and lower one-year all-cause mortality compared with isolated systemic or mixed (systemic and pulmonary) congestion. This finding was in concordance with the paper of Damman et al. [28] showing that mortality rates almost doubled from no signs to three or more signs of congestion, arguing for an additional deleterious effect of pulmonary and systemic congestion. Pellicori et al. [14] evaluated ultrasound indices of pulmonary and systemic congestion. They found that NTproBNP value increased with increased number of congestion indices. Pulmonary congestion assessed by B-lines was associated with all-cause mortality or heart failure hospitalization in univariate but not in multivariate analysis, contrary to signs of systemic congestion (inferior vena cava diameter or decreasing jugular vein diameter before and after a Valsalva maneuver).

#### *4.4. Clinical Implications*

First, we showed that patients listed for heart transplantation had a high rate of cardiorenal events while on the waitlist. Our data reinforced idea that congestion, especially systemic congestion, is the main driver of cardiorenal events in patients with advanced heart failure. There is emerging literature on available tools to evaluate congestion. These tools are listed in a recent expert review [29] and could be divided in clinical score, circulating biomarkers, imaging markers, or pressure- and impedance-based tools. Bedside inferior vena cava or lung ultrasound are easy, noninvasive, and rapid methods to verify decongestion before discharge and during heart failure visits [30] and should be systematic in advanced heart failure patients. Decongestion should be the treatment

goal whether patients are ambulatory or hospitalized and whether they are symptomatic or not. Observance to loop diuretic must be reinforced. Indeed, loop diuretic omission is associated with immediate decreased of natriuresis and urine output and a risk of heart failure imbalance [31].

Secondly, acute kidney injury accounts for almost one-third of events on the waitlist, and particular attention should be paid to this complication. AKI is a life-threatening situation leading to a short-term risk of death, secondary to hyperkalemia and hemodynamic compromise, but also long-term risk of chronic kidney disease and death [32,33]. AKI and hyperkalemia are common causes of temporary or definitive down titration or discontinuation of mineralocorticoid receptor antagonists and RAAS blockers, while these two therapeutic classes are prognostic in HF and after AKI [34,35]. We agree with Ronco et al. [36] arguing that there is a need for specialists that are experts in the pathophysiology and the clinical manifestations of cardio-renal syndrome in order to prevent and correctly treat AKI in context of advanced HF. Moreover, elevated rate of AKI suggests that addition of AKI criteria at primary outcome in heart failure studies could better reflect the real-life efficacy of HF therapeutics.

#### 4.5. Study Limitations

There are several limitations in our study. First, this study was a retrospective analysis, and some events could be missing if the patient was not hospitalized in our center. However, we are the only tertiary center in the geographic area, and patients listed for HT are systematically transferred in our institution in case of acute decompensation. Second, our study was focus on patients with advanced HF listed for heart transplantation, and results could not be generalizable to less severe, more co-morbid, or older heart failure patients. Third, hemodynamic variables were subject to measurement errors as well as intra- or interoperator variability. However, our center has a vast experience in pulmonary artery catheterization, limiting this bias. We did not systematically assess symptoms and clinical signs of congestion and could consequently not determine the agreement between clinical and hemodynamic assessment; however, prior studies suggest that these two approaches to congestion vary widely in advanced heart failure [37]. Next, the cohort was quite small and came from a single center. A prospective, multicentric study is needing to confirm our results and precise the best cut-off values for hemodynamic parameters.

## 5. Conclusions

Our study highlights the feasibility and prognostic value of Forrester classification in advanced heart failure patients for stratifying the risk of events in patients awaiting heart transplant. Moreover, Forrester classification using systemic congestion is associated with the rate of composite criteria of acute heart failure, cardiogenic shock, and acute kidney injury.

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm11133663/s1>, Table S1: Adjusted association of Forrester's profiles with outcomes according to PCWP and CVP.

**Author Contributions:** Conceptualization, G.B.; Data curation, G.B., J.B., R.M. and N.P.; Formal analysis, G.B. and N.G.; Methodology, G.B. and N.G.; Supervision, N.G.; Writing—original draft, G.B., J.B. and R.M.; Writing—review & editing, G.B., E.H.-V., M.P., A.J.-D., P.R., L.S. and N.G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** Not applicable.

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Data Availability Statement:** Not applicable.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. McDonagh, T.A.; Metra, M.; Adamo, M.; Gardner, R.S.; Baumbach, A.; Böhm, M.; Burri, H.; Butler, J.; Čelutkienė, J.; Chioncel, O.; et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* **2021**, *42*, 3599–3726. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Crespo-Leiro, M.G.; Metra, M.; Lund, L.H.; Milicic, D.; Costanzo, M.R.; Filippatos, G.; Gustafsson, F.; Tsui, S.; Barge-Caballero, E.; De Jonge, N.; et al. Advanced heart failure: A position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* **2018**, *20*, 1505–1535. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Agence de la Biomédecine Résumé d'activité de Greffe Cardiaque. 2019; 1–34.
4. Ponikowski, P.; Voors, A.A.; Anker, S.D.; Bueno, H.; Cleland, J.G.F.; Coats, A.J.S.; Falk, V.; González-Juanatey, J.R.; Harjola, V.P.; Jankowska, E.A.; et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* **2016**, *37*, 2129–2200. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Forrester, J.S.; Waters, D.D. Hospital treatment of congestive heart failure. Management according to hemodynamic profile. *Am. J. Med.* **1978**, *65*, 173–180. [[CrossRef](#)]
6. Mehra, M.R.; Canter, C.E.; Hannan, M.M.; Semigran, M.J.; Uber, P.A.; Baran, D.A.; Danziger-Isakov, L.; Kirklin, J.K.; Kirk, R.; Kushwaha, S.S.; et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J. Heart Lung Transplant.* **2016**, *35*, 1–23. [[CrossRef](#)]
7. Jasseron, C.; Legeai, C.; Jacquelinet, C.; Leprince, P.; Cantrelle, C.; Audry, B.; Porcher, R.; Bastien, O.; Dorent, R. Prediction of Waitlist Mortality in Adult Heart Transplant Candidates. *J. Heart Lung Transplant.* **2017**, *36*, S114. [[CrossRef](#)]
8. Kellum, J.A.; Lameire, N.; Aspelin, P.; Barsoum, R.S.; Burdmann, E.A.; Goldstein, S.L.; Herzog, C.A.; Joannidis, M.; Kribben, A.; Levey, A.S.; et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int. Suppl.* **2012**, *2*, 1–138.
9. Levey, A.S.; Stevens, L.A.; Schmid, C.H.; Zhang, Y.; Castro, A.F.; Feldman, H.I.; Kusek, J.W.; Eggers, P.; Van Lente, F.; Greene, T.; et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann. Intern. Med.* **2009**, *150*, 604. [[CrossRef](#)]
10. Nohria, A.; Tsang, S.W.; Fang, J.C.; Lewis, E.F.; Jarcho, J.A.; Mudge, G.H.; Stevenson, L.W. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2003**, *41*, 1797–1804. [[CrossRef](#)]
11. Cooper, L.B.; Mentz, R.J.; Stevens, S.R.; Felker, G.M.; Lombardi, C.; Metra, M.; Stevenson, L.W.; O'Connor, C.M.; Milano, C.A.; Patel, C.B.; et al. Hemodynamic Predictors of Heart Failure Morbidity and Mortality: Fluid or Flow? *J. Card. Fail.* **2016**, *22*, 182–189. [[CrossRef](#)]
12. Chioncel, O.; Mebazaa, A.; Maggioni, A.P.; Harjola, V.P.; Rosano, G.; Laroche, C.; Piepoli, M.F.; Crespo-Leiro, M.G.; Lainscak, M.; Ponikowski, P.; et al. Acute heart failure congestion and perfusion status—impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* **2019**, *21*, 1338–1352. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Ibe, T.; Wada, H.; Sakakura, K.; Ugata, Y.; Maki, H.; Yamamoto, K.; Seguchi, M.; Taniguchi, Y.; Jinnouchi, H.; Fujita, H. Cardiac index predicts long-term outcomes in patients with heart failure. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0252833. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Pellicori, P.; Shah, P.; Cuthbert, J.; Urbinati, A.; Zhang, J.; Kallvikbacka-Bennett, A.; Clark, A.L.; Cleland, J.G.F. Prevalence, pattern and clinical relevance of ultrasound indices of congestion in outpatients with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* **2019**, *21*, 904–916. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Rubio-Gracia, J.; Demissei, B.G.; ter Maaten, J.M.; Cleland, J.G.; O'Connor, C.M.; Metra, M.; Ponikowski, P.; Teerlink, J.R.; Cotter, G.; Davison, B.A.; et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int. J. Cardiol.* **2018**, *258*, 185–191. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Rivas-Lasarte, M.; Álvarez-García, J.; Fernández-Martínez, J.; Maestro, A.; López-López, L.; Solé-González, E.; Pirla, M.J.; Mesado, N.; Mirabet, S.; Fluvia, P.; et al. Lung ultrasound-guided treatment in ambulatory patients with heart failure: A randomized controlled clinical trial (LUS-HF study). *Eur. J. Heart Fail.* **2019**, *21*, 1605–1613. [[CrossRef](#)]
17. Aalders, K. Comparison of Hemodynamic Factors Predicting Prognosis in Heart Failure: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 1757. [[CrossRef](#)]
18. Damman, K.; van Deursen, V.M.; Navis, G.; Voors, A.A.; van Veldhuisen, D.J.; Hillege, H.L. 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*, 582–588. [[CrossRef](#)]
19. Nohria, A.; Hasselblad, V.; Stebbins, A.; Pauly, D.F.; Fonarow, G.C.; Shah, M.; Yancy, C.W.; Califf, R.M.; Stevenson, L.W.; Hill, J.A. Cardiorenal Interactions. Insights From the ESCAPE Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2008**, *51*, 1268–1274. [[CrossRef](#)]
20. Baudry, G.; Sebbag, L.; Bourdin, J.; Hugon-Vallet, E.; Jobbe Duval, A.; Mewton, N.; Pozzi, M.; Rossignol, P.; Girerd, N. Haemodynamic parameters associated with renal function prior to and following heart transplantation. *ESC Heart Fail.* **2021**, *8*, 4944–4954. [[CrossRef](#)]
21. Mullens, W.; Abrahams, Z.; Francis, G.S.; Sokos, G.; Taylor, D.O.; Starling, R.C.; Young, J.B.; Tang, W.H.W. Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2009**, *53*, 589–596. [[CrossRef](#)]



22. Guven, G.; Brankovic, M.; Constantinescu, A.A.; Brughts, J.J.; Hesselink, D.A.; Akin, S.; Struijs, A.; Birim, O.; Ince, C.; Manintveld, O.C.; et al. Preoperative right heart hemodynamics predict postoperative acute kidney injury after heart transplantation. *Intensive Care Med.* **2018**, *44*, 588–597. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Campbell, P.; Drazner, M.H.; Kato, M.; Lakdawala, N.; Palardy, M.; Nohria, A.; Stevenson, L.W. Mismatch of right- and left-sided filling pressures in chronic heart failure. *J. Card. Fail.* **2011**, *17*, 561–568. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Drazner, M.H.; Velez-Martinez, M.; Ayers, C.R.; Reimold, S.C.; Thibodeau, J.T.; Mishkin, J.D.; Mammen, P.P.A.; Markham, D.W.; Patel, C.B. Relationship of right- to left-sided ventricular filling pressures in advanced heart failure insights from the escape trial. *Circ. Heart Fail.* **2013**, *6*, 264–270. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Drazner, M.H.; Brown, R.N.; Kaiser, P.A.; Cabuay, B.; Lewis, N.P.; Semigran, M.J.; Torre-Amione, G.; Naftel, D.C.; Kirklin, J.K. Relationship of right- and left-sided filling pressures in patients with advanced heart failure: A 14-year multi-institutional analysis. *J. Heart Lung Transplant.* **2012**, *31*, 67–72. [[CrossRef](#)]
26. Sokolska, J.M.; Sokolski, M.; Zymliński, R.; Biegus, J.; Siwołowski, P.; Nawrocka-Millward, S.; Swoboda, K.; Gajewski, P.; Jankowska, E.A.; Banasiak, W.; et al. Distinct clinical phenotypes of congestion in acute heart failure: Characteristics, treatment response, and outcomes. *ESC Heart Fail.* **2020**, *7*, 3830–3840. [[CrossRef](#)]
27. Coiro, S.; Rossignol, P.; Ambrosio, G.; Carluccio, E.; Alunni, G.; Murrone, A.; Tritto, I.; Zannad, F.; Girerd, N. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* **2015**, *17*, 1172–1181. [[CrossRef](#)]
28. Damman, K.; Voors, A.A.; Hillege, H.L.; Navis, G.; Lechat, P.; Van Veldhuisen, D.J.; Dargie, H.J. Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. *Eur. J. Heart Fail.* **2010**, *12*, 974–982. [[CrossRef](#)]
29. Girerd, N.; Seronde, M.-F.; Coiro, S.; Chouhied, T.; Bilbault, P.; Braun, F.; Kenizou, D.; Maillier, B.; Nazeyrollas, P.; Roul, G.; et al. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC. Heart Fail.* **2018**, *6*, 273–285. [[CrossRef](#)]
30. Pellicori, P.; Platz, E.; Dauw, J.; ter Maaten, J.M.; Martens, P.; Pivetta, E.; Cleland, J.G.F.; McMurray, J.J.V.; Mullens, W.; Solomon, S.D.; et al. Ultrasound imaging of congestion in heart failure: Examinations beyond the heart. *Eur. J. Heart Fail.* **2020**, *23*, 703–712. [[CrossRef](#)]
31. Dauw, J.; Martens, P.; Tersalvi, G.; Schouteden, J.; Deferm, S.; Gruwez, H.; De Moor, B.; Nijst, P.; Dupont, M.; Mullens, W. Diuretic response and effects of diuretic omission in ambulatory heart failure patients on chronic low-dose loop diuretic therapy. *Eur. J. Heart Fail.* **2021**, *23*, 1110–1119. [[CrossRef](#)]
32. See, E.J.; Jayasinghe, K.; Glassford, N.; Bailey, M.; Johnson, D.W.; Polkinghorne, K.R.; Toussaint, N.D.; Bellomo, R. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. *Kidney Int.* **2019**, *95*, 160–172. [[CrossRef](#)]
33. Legrand, M.; Rossignol, P. Cardiovascular Consequences of Acute Kidney Injury. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 2238–2247. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Mullens, W.; Damman, K.; Testani, J.M.; Martens, P.; Mueller, C.; Lassus, J.; Tang, W.H.W.; Skouri, H.; Verbrugge, F.H.; Orso, F.; et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory—A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* **2020**, *22*, 584–603. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Ferreira, J.P.; Butler, J.; Rossignol, P.; Pitt, B.; Anker, S.D.; Kosiborod, M.; Lund, L.H.; Bakris, G.L.; Weir, M.R.; Zannad, F. Abnormalities of Potassium in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2020**, *75*, 2836–2850. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Ronco, C.; Ronco, F.; McCullough, P.A. A Call to Action to Develop Integrated Curricula in Cardiorenal Medicine. *Blood Purif.* **2017**, *44*, 251–259. [[CrossRef](#)]
37. Narang, N.; Chung, B.; Nguyen, A.; Kalathiya, R.J.; Laffin, L.J.; Holzhauser, L.; Ebong, I.A.; Besser, S.A.; Imamura, T.; Smith, B.A.; et al. Discordance Between Clinical Assessment and Invasive Hemodynamics in Patients With Advanced Heart Failure. *J. Card. Fail.* **2020**, *26*, 128–135. [[CrossRef](#)]

## 6.4. Perspectives

Ce travail nous a permis de confirmer l'intérêt de la classification de perfusion-congestion pour stratifier le risque d'évènement pendant l'attente sur liste de transplantation. De plus, bien qu'il existe une corrélation importante entre les valeurs de PVC et de PAPO, seule la congestion systémique prédisait le risque du critère composite d'IC aiguë, de choc cardiogénique et d'AKI dans notre étude. Nous avons montré que 25% des patients avaient un classement différent selon qu'on évalue la congestion systémique ou pulmonaire. La congestion systémique apparaissait plus spécifique. Ces résultats s'expliquent par l'association entre la congestion systémique et le risque d'AKI et de CKD. En effet, les patients congestifs selon la PVC avaient un DFG plus bas (contrairement aux patients évalués par PAPO) et le taux d'AKI étaient plus fréquents de même que le critère composite. Ces facteurs jouent un rôle pronostique important en IC avancée. Par ailleurs, la congestion systémique est un facteur de risque de résistance aux diurétiques permettant d'isoler un groupe de patients à plus haut risque. D'autres études sont nécessaires pour mieux appréhender l'association entre ces différents paramètres et les leviers de prise en charge disponibles en pratique courante.

## **7. Manuscrit 4 : La dose de diurétique est un facteur pronostique important chez les patients ambulatoires en attente de transplantation cardiaque.**

### **7.1. Positionnement de la question**

Nous avons montré dans nos travaux antérieurs l'association entre la congestion et le pronostic en IC avancée. Les recommandations actuelles de la société européenne de cardiologie préconisent d'utiliser les diurétiques de l'anse afin d'obtenir l'euvolémie quel que soit le phénotype de l'IC.<sup>10</sup> La nécessité de devoir augmenter la posologie de diurétiques pour maintenir l'euvolémie est évocateur de résistance aux diurétiques et justifier d'une évaluation en centre expert.<sup>21,163,164</sup> La dose de furosémide est associée au pronostic dans l'IC,<sup>165,166</sup> mais les données sur l'association entre la dose de furosémide et la congestion résiduelle sont limitées ainsi que l'association entre la dose de diurétique et le pronostic chez une population de patients IC inscrits sur liste de transplantation.


### **7.2. Problématique**

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre la congestion et la dose de furosémide, ainsi que la valeur pronostique des doses quotidiennes de furosémide chez les patients ambulatoires atteints d'IC avancée et inscrits pour une transplantation cardiaque.



### 7.3. Article

# Diuretic dose is a strong prognostic factor in ambulatory patients awaiting heart transplantation

Guillaume Baudry<sup>1</sup> , Guillaume Coutance<sup>2</sup>, Richard Dorent<sup>3</sup>, Fabrice Bauer<sup>4</sup>, Katrien Blanchart<sup>5</sup>, Aude Boignard<sup>6</sup>, Céline Chabanne<sup>7</sup>, Clément Delmas<sup>8</sup>, Nicolas D'Ostrevy<sup>9</sup>, Eric Epailly<sup>10</sup>, Vlad Gariboldi<sup>11</sup>, Philippe Gaudard<sup>12</sup>, Céline Goéminne<sup>13</sup>, Sandrine Grosjean<sup>14</sup>, Julien Guihaire<sup>15</sup>, Romain Guillemain<sup>16</sup>, Mathieu Mattei<sup>17</sup>, Karine Nubret<sup>18</sup>, Sabine Pattier<sup>19</sup>, Emmanuelle Vermes<sup>20</sup>, Laurent Sebbag<sup>21</sup>, Kevin Duarte<sup>1</sup> and Nicolas Girerd<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Université de Lorraine, Centre d'Investigations Cliniques Plurithématique 1433, INSERM DCAC, CHRU de Nancy, F-CRIN INI-CRCT, Reicatra, Vandoeuvre-lès-Nancy, 54500, France; <sup>2</sup>Department of Cardiac and Thoracic Surgery, Cardiology Institute, Pitié Salpêtrière Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Sorbonne University Medical School, Paris, France; <sup>3</sup>Department of Cardiac Surgery, CHU Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Université Paris VII, Paris, France; <sup>4</sup>Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Hospital Charles Nicolle, Rouen, France; <sup>5</sup>Department of Cardiology and Cardiac Surgery, University Hospital of Caen, University of Caen, Caen, France; <sup>6</sup>Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, CHU Michallon, Grenoble, France; <sup>7</sup>Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, CHU Pontchaillou, Inserm U1099, Rennes, France; <sup>8</sup>Department of Cardiology, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France; <sup>9</sup>Department of Cardiology and Cardiac Surgery, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; <sup>10</sup>Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; <sup>11</sup>Department of Cardiac Surgery, La Timone Hospital, Marseille, France; <sup>12</sup>Department of Cardiac Surgery, Anesthesiology and Critical Care Medicine, Arnaud de Villeneuve Hospital, CHRU Montpellier, Montpellier, France; <sup>13</sup>Department of Cardiac Surgery, CHU Lille, Institut Coeur-Poumons, Lille, France; <sup>14</sup>Department of Cardiology and Cardiac Surgery, Dijon University Hospital, Dijon, France; <sup>15</sup>Department of Cardiothoracic Surgery, Marie Lannelongue Hospital, University of Paris Sud, Inserm U999 (Pulmonary Hypertension: Pathophysiology and Novel Therapies [PAH]), Le Plessis Robinson, France; <sup>16</sup>Department of Cardiology and Cardiac Surgery, European Georges Pompidou Hospital, Paris, France; <sup>17</sup>Department of Cardiology and Cardiac Surgery, CHU de Nancy, Hôpital de Brabois, Nancy, France; <sup>18</sup>Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque, Université Bordeaux II, Bordeaux, France; <sup>19</sup>Department of Cardiology and Heart Transplantation Unit, CHU Nantes, Nantes, France; <sup>20</sup>Department of Cardiothoracic Surgery, Tours University Hospital, Tours, France; <sup>21</sup>Department of Heart Failure and Transplantation, Hôpital Cardiovasculaire Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Bron, France; and <sup>22</sup>Department of Cardiology, CHU de Besançon, EA 3920, Unité INSERM 942 CHU Lariboisière, Paris, France

## Abstract

**Aims** The prognostic value of 'high dose' loop diuretics in advanced heart failure outpatients is unclear. We aimed to assess the prognosis associated with loop diuretic dose in ambulatory patients awaiting heart transplantation (HT).

**Methods and results** All ambulatory patients ( $n = 700$ , median age 55 years and 70% men) registered on the French national HT waiting list between 1 January 2013 and 31 December 2019 were included. Patients were divided into 'low dose', 'intermediate dose', and 'high dose' loop diuretics corresponding to furosemide equivalent doses of  $\leq 40$ , 40–250, and  $> 250$  mg, respectively. The primary outcome was a combined criterion of waitlist death and urgent HT. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, creatinine levels, pulmonary capillary wedge pressure, and pulmonary pressures gradually increased with higher diuretic dose. At 12 months, the risk of waitlist death/urgent HT was 7.4%, 19.2%, and 25.6% ( $P = 0.001$ ) for 'low dose', 'intermediate dose', and 'high dose' patients, respectively. When adjusting for confounders, including natriuretic peptides, hepatic, and renal function, the 'high dose' group was associated with increased waitlist mortality or urgent HT [adjusted hazard ratio (HR) 2.23, 1.33 to 3.73;  $P = 0.002$ ] and a six-fold higher risk of waitlist death (adjusted HR 6.18, 2.16 to 17.72;  $P < 0.001$ ) when compared with the 'low dose' group. 'Intermediate doses' were not significantly associated with these two outcomes in adjusted models ( $P > 0.05$ ).

**Conclusions** A 'high dose' of loop diuretics is strongly associated with residual congestion and is a predictor of outcome in patients awaiting HT despite adjustment for classical cardiorenal risk factors. This routine variable may be helpful for risk stratification of pre-HT patients.

**Keywords** Advanced heart failure; Diuretic; Heart transplant; Congestion; Cardiorenal syndrome

Received: 31 May 2023; Accepted: 21 June 2023

\*Correspondence to: Nicolas Girerd, Université de Lorraine, Centre d'Investigations Cliniques Plurithématique 1433, INSERM DCAC, CHRU de Nancy, F-CRIN INI-CRCT, Reicatra, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France. Email: n.girerd@chru-nancy.fr

## Introduction

Loop diuretics are the only group of drugs with a class I recommendation in heart failure (HF), for alleviating HF symptoms, despite a level C recommendation.<sup>1</sup> As advanced HF is characterized by the presence of severe cardiac dysfunction resulting in recurrent hospitalizations for congestive episodes,<sup>2</sup> it could lead to a progressive increase in daily diuretics dose particularly in patients with cardiorenal syndrome. Persisting fluid overload or increased diuretic requirement are criteria requiring referral to an advanced HF centre according to HF guidelines.<sup>1,3</sup> However, the dose of loop diuretic that should prompt a referral is not well defined according to the author of “‘I Need Help’—A Mnemonic to Aid Timely Referral in Advanced Heart Failure’.”<sup>3</sup>

Diuretic resistance has mainly been evaluated in acute settings and is dependent (albeit not exclusively) on transient phenomena such as impaired diuretic absorption, decreased renal blood flow, renal congestion, azotaemia, hypoalbuminaemia, and proteinuria.<sup>4</sup> Diuretic dose has been shown to be a strong prognostic marker in ambulatory patients with HF (e.g. in the EMPHASIS trial<sup>5</sup>). Yet, the prognostic value of daily doses of diuretics has not been extensively studied in ambulatory advanced HF. Indeed, the Seattle Heart Failure Model,<sup>6</sup> which incorporates the daily oral furosemide dose as a continuous variable, was developed based on the PRAISE study<sup>7</sup> published in 1996. In that study, the patients had an average New York Heart Association class of 3.6 and were predominantly treated with digoxin and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEis). Similarly, Eshaghian *et al.* reported a correlation between diuretic dose and mortality in advanced HF, but their study included patients referred in the 1990s, of whom only 40% were receiving beta-blockers (BBs) and 26% were on mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs).<sup>8</sup> Considering that pump dysfunction is a significant characteristic of advanced HF, the prognostic value of diuretic dose may be less significant in this specific patient population. Furthermore, the current era of life-saving HF treatments such as ACEis, BBs, MRAs, and, more recently, angiotensin receptor-neprilysin inhibitors may have diminished the predictive value of diuretic dose.

The aim of the present study was to assess the association between congestion and diuretic dose as well as the prognostic value of daily diuretic doses in contemporary ambulatory patients with advanced HF listed for heart transplantation (HT).

## Methods

### Study population

A total of 2089 patients (18 years or older) without previous solid organ transplants (heart, kidney, liver, or pancreas)

listed on the French national waiting list for HT between 1 January 2013 and 31 December 2019 were deemed eligible. Of the latter, 700 ambulatory patients without intravenous inotrope therapy, mechanical assistance, or dialysis at time of listing were included.

### Furosemide equivalent dose

Only two loop diuretics are available in France, furosemide and bumetanide. A 1 mg dose of bumetanide was considered equivalent to 40 mg of furosemide. Three groups were created according to furosemide dose. Diuretic dosages were categorized based on previous reports<sup>5</sup> and clinically relevant thresholds. A reference ‘low dose’ group was defined as patients with a daily furosemide dose of  $\leq 40$  mg, the ‘high dose’ furosemide group was defined as a daily dose of  $> 250$  mg, and the ‘intermediate dose’ group corresponded to patients with a daily furosemide dose between 41 and 250 mg.

### Follow-up and study outcomes

The primary outcome was the combined criteria of the occurrence of waitlist death or urgent HT. Secondary outcomes were components of waitlist mortality, delisting for aggravation, urgent HT, or left ventricular assist device (LVAD) implantation.

Urgent HT was defined by the presence of intravenous inotrope or extracorporeal mechanical assistance at time of transplant.

Follow-up of all study events was maintained up to 12 August 2021. Patients were censored at elective HT or delisting for medical improvement.

### Data collection and variables

This national multicentre study was performed using the data from the French registry (CRISTAL). The registry is administered by the Ministry of Health (Agence de la Biomédecine), which prospectively collects data on all organ transplant candidates in France along with their outcomes. A description of the CRISTAL registry has previously been published.<sup>9</sup> Data were registered in CRISTAL at the time of patient listing and during follow-up as part of routine care. The study was conducted according to French legislation stipulating that anonymized research studies based on the national CRISTAL registry do not require institutional review board or ethics approval.

**Table 1** Patient characteristics, medication use, laboratory, and echocardiographic parameters at time of heart transplant listing according to quartile of furosemide dose

At listing time	Missing (%)	Whole cohort n = 700	Furosemide equivalent dose 0–40 mg (n = 202)	Furosemide equivalent dose 41–250 mg (n = 365)	Furosemide equivalent dose >250 mg (n = 133)	P-value
<b>Demographic data</b>						
Age, years	0 (0)	55 (47 to 61)	54 (41 to 60)	56 (47 to 61)	56 (49 to 62)	0.011
Male sex, n (%)	0 (0)	491 (70)	143 (71)	253 (69)	95 (71)	0.876
<b>Medical history</b>						
Hypertension, n (%)	19 (3)	151 (22)	38 (19)	84 (23)	29 (22)	0.494
Diabetes, n (%)	0 (0)	111 (16)	17 (8)	62 (17)	32 (24)	<0.001
Smoking history, n (%)	16 (2)	398 (55)	104 (53)	204 (57)	70 (54)	0.617
Heart failure duration, days	234 (33)	3202 (688 to 6295)	3543 (993 to 7175)	3273 (650 to 6166)	2386 (600 to 5520)	0.350
<b>Heart failure aetiology, n (%)</b>						
Ischaemic, n (%)	0 (0)	214 (31)	60 (30)	114 (31)	40 (30)	0.969
Dilated cardiomyopathy, n (%)	0 (0)	298 (43)	86 (43)	155 (42)	57 (43)	
Hypertrophic cardiomyopathy	0 (0)	77 (11)	24 (12)	41 (11)	12 (9)	
Furosemide equivalent dose, mg	0 (0)	100 (40 to 250)	40 (20 to 40)	120 (80 to 200)	500 (375 to 750)	<0.001
CRT, n (%)	37 (5)	237 (34)	63 (32)	125 (34)	49 (39)	0.468
ICD, n (%)	6 (1)	596 (85)	168 (83)	320 (88)	108 (82)	0.058
<b>Biological, laboratory data</b>						
Creatinine, µmol/L	1 (0)	106 (87 to 131)	98 (83 to 120)	109 (89 to 136)	112 (89 to 137)	<0.001
eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	1 (0)	62.2 (48.5 to 81.3)	70.5 (54.1 to 85.3)	60.4 (45.7 to 77.6)	59.6 (46.3 to 79.4)	<0.001
Natraemia, mmol/L	2 (0)	138 (136 to 140)	139 (137 to 140)	137 (135 to 139)	137 (133 to 138)	<0.001
Total bilirubin, µmol/L	25 (4)	13 (9 to 19)	12 (8 to 17)	13 (9 to 19)	14 (10 to 22)	0.002
BNP, ng/L	480 (69)	574 (332 to 1002)	513 (280 to 983)	620 (353 to 1074)	603 (368 to 1052)	0.294
NT-proBNP, ng/L	264 (38)	2290 (1297 to 4198)	1703 (946 to 2577)	2553 (1482 to 4734)	2769 (1740 to 4993)	<0.001
BNP/NT-proBNP Z-score	59 (8)	-0.30 (-0.54 to 0.15)	-0.44 (-0.61 to -0.11)	-0.24 (-0.50 to 0.26)	-0.22 (-0.45 to 0.26)	<0.001
<b>Echocardiography</b>						
LVEF, %	13 (2)	25 (20 to 33)	25 (20 to 35)	25 (20 to 30)	25 (20 to 37)	0.633
LVEDD, mm	146 (21)	64 (55 to 73)	65 (56 to 75)	64 (56 to 73)	62 (53 to 70)	0.129

BNP, B-type natriuretic peptide; CRT, cardiac resynchronization therapy; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. Values are expressed as median (interquartile<sub>25–75</sub>%) or n (%).

## Statistical analysis

All results were first summarized overall and subsequently stratified according to the three groups of furosemide equivalent doses.

Baseline continuous variables are expressed as medians with interquartile 25–75% (IQ<sub>25–75%</sub>) range or as means ( $\pm$  standard deviation). Comparisons of continuous variables were carried out using the Kruskal–Wallis test and *t*-test as required. Categorical variables are expressed as frequencies (percentages) and compared using the  $\chi^2$  test. The two-tailed significance level was set at  $P < 0.05$ . Due to the use of B-type natriuretic peptide (BNP) or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) depending on the collection year and centres, a combined BNP or NT-proBNP Z-score value was created.

Survival probabilities are graphically represented as Kaplan–Meier curves. Cox proportional hazard regression was used to examine the association between furosemide equivalent dose groups and primary and secondary outcomes. Competing risk on HT waitlist (non-urgent HT, delisting for aggravation, urgent HT, or LVAD implantation, as appropriate) was taking account by using cause-specific hazard function introduced by Fine and Gray.<sup>10</sup> To further assess the added value of the diuretic dose on top of other congestion variables, we constructed a multivariable model adjusted for age, gender, estimated glomerular filtration rate (eGFR), bilirubin, and BNP/NT-proBNP Z-score.

All analyses were performed using SPSS Version 27.0.1.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, NY: IBM Corp) and R software Version 4.1.2 (R Foundation for Statistical Computing).

## Results

### Baseline characteristics

Among the 700 studied patients, median age was 55 (47–61) years and 70% were men; 43% had dilated cardiomyopathy and 31% had ischaemic cardiomyopathy. The population presented a low level of comorbidities (22% hypertension and 16% diabetes). Median HF duration was 8.7 years, and ejection fraction was 25 (20–33)%. Median eGFR and NT-proBNP were 62.2 (48.5–81.3) mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and 2290 (1297–4198) ng/L, respectively (Table 1). Overall diuretic dose was 100 (40–250) mg.

### Association between diuretic dose and congestion variables

NT-proBNP ( $P < 0.001$ ), creatinine ( $P < 0.001$ ), total bilirubin levels ( $P = 0.002$ ), pulmonary artery pressures ( $P < 0.001$ ),

**Table 2** Clinical, functional, and haemodynamic variables at time of heart transplant listing

At listing time	Missing (%)	Whole cohort <i>n</i> = 700	Furosemide equivalent dose			<i>P</i> -value
			0–40 mg ( <i>n</i> = 202)	41–250 mg ( <i>n</i> = 365)	>250 mg ( <i>n</i> = 133)	
Time from RHC to transplant listing, days	25 (4)	66 (28–124)	66 (27–135)	68 (28–124)	67 (32–109)	0.920
Systolic PAP, mmHg	29 (4)	41 (33–52)	36 (28–47)	44 (35–54)	45 (38–54)	<0.001
Mean PAP, mmHg	21 (3)	28 (22–35)	25 (18–33)	29 (23–36)	30 (25–37)	<0.001
Diastolic PAP, mmHg	32 (5)	20 (15–25)	17 (12–23)	20 (15–26)	22 (17–26)	<0.001
PCWP, mmHg	97 (14)	20 (14–25)	17 (11–24)	21 (15–26)	22 (17–26)	<0.001
CI, L/min/m <sup>2</sup>	41 (6)	2.1 (1.7–2.5)	2.1 (1.8–2.4)	2.0 (1.7–2.5)	2.1 (1.7–2.5)	0.663
PVR, Wood units	34 (5)	2.1 (1.5–3.0)	2.0 (1.4–2.6)	2.2 (1.5–3.0)	2.0 (1.4–3.0)	0.028
<b>Clinical and functional variables</b>						
Systolic blood pressure, mmHg	66 (9)	102 (94–112)	104 (96–114)	102 (94–112)	102 (93–112)	0.222
Diastolic blood pressure, mmHg	65 (9)	67 (60–74)	65 (60–74)	67 (60–74)	67 (60–74)	0.778
Heart rate, b.p.m.	58 (8)	70 (61–79)	65 (60–74)	70 (62–80)	72 (65–81)	<0.001
VO <sub>2</sub> max	185 (26)	12.5 (10.2–15.0)	13.3 (11.0–16.0)	12.2 (10.2–14.8)	11.4 (9.0–14.0)	<0.001
NYHA I	3 (0)	3 (0)	2 (1)	1 (0)	0	0.301
NYHA II	69 (10)	69 (10)	26 (13)	28 (8)	15 (11)	
NYHA III	521 (75)	521 (75)	148 (73)	275 (75)	98 (74)	
NYHA IV	104 (15)	104 (15)	26 (13)	59 (16)	19 (14)	

b.p.m., beats per minute; CI, cardiac index; NYHA, New York Heart Association; PAP, pulmonary artery pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; RHC, right heart catheterization; VO<sub>2</sub> max, maximal oxygen uptake.

pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) ( $P < 0.001$ ), and heart rate ( $P < 0.001$ ) gradually increased with diuretic dose (Table 2). Conversely, natriuremia, eGFR, and peak  $VO_2$  decreased with diuretic dose ( $P < 0.001$  for all).

## Outcomes on heart transplant waitlist

During a mean follow-up of 278 days, there were 158 composite outcomes of waitlist death or urgent HT: 47 waitlist deaths and 111 urgent HTs.

Overall, 'high dose' patients had the worst prognosis whereas 'low dose' patients experienced the best outcome. At 12 months, waitlist mortality occurred in 2 (1.0%), 19 (5.2%), and 13 (9.8%) patients for 'low dose', 'intermediate dose', and 'high dose' profiles, respectively (log-rank  $P < 0.001$ ; Figure 1). At 12 months, waitlist death or urgent HT occurred in 15 (7.4%), 70 (19.2%), and 34 (25.6%) patients for 'low dose', 'intermediate dose', and 'high dose' patients, respectively (log-rank  $P = 0.001$ ; Figure 1).

## Predictors of primary outcome (waitlist mortality or urgent heart transplantation)

In raw analyses, significant associations with primary outcome were observed for 'intermediate dose' and 'high dose' patients (Table 3). These associations remained significant after adjustment only in 'high dose' patients with a 48% increase for the 'intermediate dose' group [hazard ratio (HR), 95% confidence interval (CI), 1.48, 0.95 to 2.31;  $P = 0.081$ ]

whereas 'high dose' diuretics were associated with a two-fold increase in this outcome (HR 2.23, 1.33 to 3.73;  $P = 0.002$ ).

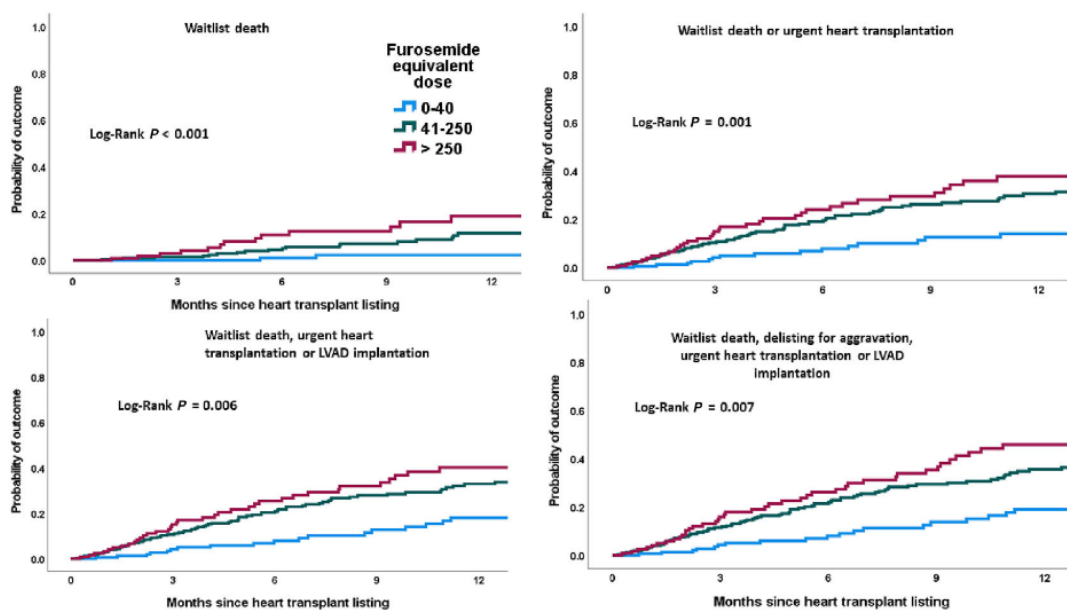
## Predictors of waitlist mortality

In crude analyses, significant associations with waitlist death were observed only for 'high dose' patients (Table 3). A 'high dose' was associated with a six-fold increase in this outcome (HR 5.61, 2.11 to 14.90;  $P < 0.001$ ). In multivariable models adjusting for congestion variables (including total bilirubin and natriuretic peptides), association of 'high dose' with waitlist death was stronger (HR 6.18, 2.16 to 17.72;  $P < 0.001$ ). The intermediate dose was not significantly associated with waitlist death after adjustment (Table 3).

## Predictors of other outcomes on heart transplant waitlist

'High dose' profiles were also associated with the combined outcome of waitlist mortality, urgent HT, or LVAD implantation and with the combined outcome of waitlist mortality, delisting for aggravation, urgent HT, or LVAD implantation in crude analysis (HR 2.06, 1.36 to 3.11;  $P < 0.001$  and HR 2.02, 1.39 to 2.93;  $P < 0.001$ , respectively) and after adjustment including congestion parameters (HR 1.97, 1.23 to 3.15;  $P = 0.004$  and HR 1.99, 1.30 to 3.05;  $P = 0.001$ , respectively).

**Figure 1** Likelihood of different outcomes according to quartiles of furosemide equivalent dose. LVAD, left ventricular assist device.





**Table 3** Unadjusted and adjusted association of furosemide dose groups with outcomes

	Furosemide equivalent dose 0–40 mg (n = 202)	Furosemide equivalent dose 41–250 mg (n = 365)	Furosemide equivalent dose >250 mg (n = 133)
<b>Univariate model</b>			
Waitlist mortality <sup>a</sup>	Ref	2.48 (0.95–6.48) <i>P</i> = 0.064	<b>5.61 (2.11–14.90)</b> <i>P</i> < 0.001
Waitlist mortality or urgent heart transplantation <sup>b</sup>	Ref	<b>1.66 (1.10–2.51)</b> <i>P</i> = 0.017	<b>2.45 (1.56–3.87)</b> <i>P</i> < 0.001
Waitlist mortality, urgent heart transplantation, or LVAD implantation <sup>c</sup>	Ref	<b>1.45 (1.00–2.09)</b> <i>P</i> = 0.047	<b>2.06 (1.36–3.11)</b> <i>P</i> < 0.001
Waitlist mortality, delisting for aggravation, urgent heart transplantation, or LVAD implantation <sup>d</sup>	Ref	1.34 (0.96–1.87) <i>P</i> = 0.084	<b>2.02 (1.39–2.93)</b> <i>P</i> < 0.001
<b>Adjusted model for age, gender, estimated glomerular filtration rate, BNP/NT-proBNP Z-score, and total bilirubin</b>			
Waitlist mortality <sup>a</sup>	Ref	2.45 (0.87–6.92) <i>P</i> = 0.091	<b>6.18 (2.16–17.72)</b> <i>P</i> < 0.001
Waitlist mortality or urgent heart transplantation <sup>b</sup>	Ref	1.48 (0.95–2.31) <i>P</i> = 0.081	<b>2.23 (1.33–3.73)</b> <i>P</i> = 0.002
Waitlist mortality, urgent heart transplantation, or LVAD implantation <sup>c</sup>	Ref	1.35 (0.91–2.01) <i>P</i> = 0.130	<b>1.97 (1.23–3.15)</b> <i>P</i> = 0.004
Waitlist mortality, delisting for aggravation, urgent heart transplantation, or LVAD implantation <sup>d</sup>	Ref	1.29 (0.90–1.86) <i>P</i> = 0.170	<b>1.99 (1.30–3.05)</b> <i>P</i> = 0.001

LVAD, left ventricular assist device.

Bolded values are used to highlight significant results and facilitate reading. Bold highlighting can be removed.

<sup>a</sup>The Fine–Gray subdistribution hazard model with non-urgent heart transplantation, delisting for aggravation, urgent heart transplantation, or LVAD implantation as a competing risk event.

<sup>b</sup>The Fine–Gray subdistribution hazard model with non-urgent heart transplantation, delisting for aggravation, or LVAD implantation as a competing risk event.

<sup>c</sup>The Fine–Gray subdistribution hazard model with non-urgent heart transplantation or delisting for aggravation as a competing risk event.

<sup>d</sup>The Fine–Gray subdistribution hazard model with non-urgent heart transplantation as a competing risk event.

## Sensitivity analysis

The quartile or modified (rounded to 40 mg multiple) quartile analyses revealed a non-significant rise in risk for Quartiles 2 and 3. However, it was only the quartile representing a daily furosemide dose exceeding 250 mg that exhibited a significant association with the outcomes (Supporting Information, *Table S1*).

When dichotomized ( $\leq 20$  and  $> 20$  mmHg), PCWP was added in addition to Model 2, and the results remained statistically significant in the ‘high dose’ group (*P*-value < 0.05 for all), with no significant interaction between diuretic dose and dichotomized PCWP (Supporting Information, *Table S2*).

## Discussion

In the present study, we report the prognostic value of high-dose loop diuretics in a cohort of patients with advanced HF listed for HT. We found a significant and sizeable association between diuretic dose, haemodynamic congestion status, and prognosis on the waitlist in this specific population. This suggests that congestion (and its treatment) remains an important issue in advanced HF. Diuretic dose should be perceived as an important risk stratifier in patients awaiting HT.

## Prognosis of high diuretic dose

The effects of diuretics in chronic HF on morbidity and mortality have yet to be studied in large prospective randomized controlled trials. However, many observational studies have found an association between diuretic prescription and outcome,<sup>5,11–13</sup> indicating that loop diuretics are powerful prognostic markers. In the EMPHASIS trial, loop diuretic use at baseline was associated with the risk of cardiovascular death or HF hospitalization in a stepwise manner, with a doubling of the risk for patients receiving between 1 and 40 mg of furosemide and a three-fold increase for those receiving more than 40 mg.<sup>5</sup> In a post hoc analysis of Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), loop diuretic treatment was associated with a greater risk of hospitalization or death [risk ratio (RR) = 1.31, 1.09 to 1.57] compared with patients without diuretics.<sup>13</sup> In a propensity match study, Ahmed *et al.* found a 31% increased risk of death in patients with diuretics.<sup>12</sup> The relationship between loop diuretic dose and prognosis was investigated more recently in two different studies using propensity score.<sup>14,15</sup> Dini *et al.* showed that the risk of death increased linearly across quartiles of furosemide dose in a population of HF outpatients (HR 1.38, 95% CI 1.14 to 1.68). The median furosemide dose was 25 mg reflecting a low-risk population. In this latter study, a daily dose of 50 mg was identified as the best threshold value to predict a high risk of death within 3 years. This threshold appears concordant with the threshold set in our study

between 'low dose' patients (furosemide equivalent dose  $\leq 40$  mg) vs. 'intermediate dose' and 'high dose' patients. Similarly, in a population of symptomatic HF of ischaemic aetiology, composite outcomes of cardiovascular death or hospitalization associated with low-, medium-, and high-dose groups were 1.71 (1.41–2.06), 1.99 (1.50–2.64), and 2.94 (1.95–4.41), respectively.<sup>15</sup> In our study, in the specific population of patients awaiting HT, the 'high dose' group was significantly associated with a six-fold increased risk of waitlist death and a two-fold risk of a composite outcome of waitlist death or urgent HT after adjustment for confounding factors. Loop diuretic dose consequently appears as a strong risk marker of outcome in a wide range of HF patients as it is still sizably associated with outcome in extreme profiles such as patients awaiting HT.

### Diuretic dose and congestion in chronic settings

Diuretics have a class I recommendation to alleviate signs and symptoms of congestion.<sup>1</sup> The optimal diuretic dose in chronic settings is unknown and in a recent statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, it is advised to use to the lowest possible dose of diuretics with a need for individual adjustment.<sup>16</sup> In the latest guidelines, the objective of diuretics is to obtain euvolaemia, despite the absence of 'consensual definition'.<sup>1</sup> Indeed, in a recent meta-analysis including 13 studies and over 8000 patients, patients who achieved euvolaemia had a better prognosis even in the presence of worsening renal function (WRF) than those without WRF or decongestion.<sup>17</sup> Our study provides further, novel findings on the relationship between loop diuretic dose and decongestion. Interestingly, congestion increased concomitantly with diuretic dose. Indeed, pulmonary artery pressure, PCWP, and NT-proBNP were progressively higher from the 'low dose' group to the 'high dose' group, hence reflecting the inability of loop diuretics to reach euvolaemia in certain patients in a 'real life' cohort of severe patients awaiting HT. Many strategies have been proposed to obtain euvolaemia in congestive patients under loop diuretics, including an increase in routine loop diuretic dosage, use of adjunct continuous or bolus intravenous diuretics, and addition of thiazide,<sup>18,19</sup> acetazolamide,<sup>20</sup> or tolvaptan.<sup>21</sup> All these combinations were associated with increased natriuresis and diuresis in acute settings, although none of these strategies were assessed in chronic HF. In a recent position statement paper, experts indicated that it may be necessary to increase the treatment dose after an acute decompensation for patients already on loop diuretics at admission.<sup>16</sup> However, in the ASCEND-HF trial, change in dosage at discharge was not associated with improved outcomes compared with no dose change (adjusted odds ratio 0.92, 0.79 to 1.07).<sup>22</sup>

### Risk marker or risk factor

Although the design and purpose of this study were not to assess the toxicity of loop diuretics, a 'high dose' defined by a daily dose of furosemide equivalent  $> 250$  mg was associated with outcomes even after adjusting for other severity parameters. This threshold is close to the experts' definition of diuretic resistance (160 mg twice daily of furosemide or equivalent).<sup>23</sup> Unlike a previous study published by Pellicori *et al.* in a less ill population,<sup>24</sup> we found that diuretic dose was independently associated with outcome even after adjusting for natriuretic peptides, hepatic, and renal functions.

Pathophysiological hypotheses have recently emerged to better understand the role of diuretics in cardiorenal interaction. Indeed, it has been shown that the use of diuretics is associated with a decrease in the excretion of trimethylamine N-oxide causing renal and plasma accumulation.<sup>25</sup> This uraemic toxin is associated with an increased risk for all-cause mortality at 5 years in patients with chronic kidney disease (CKD) and in normal populations<sup>26</sup> as well as the risk of death and/or rehospitalization for HF in patients hospitalized for acute HF.<sup>27</sup> Moreover, all diuretic classes lead to a sustained increase in plasma renin activity with a gradual effect related to their natriuretic and diuretic efficacy (loop diuretics  $>$  thiazide  $>$  MRA).<sup>28</sup> This adaptive compensatory system could potentially participate in the long-term progression of HF and CKD, particularly in advanced HF, when patients are intolerant to drugs blocking the renin-angiotensin-aldosterone system (or treated with a suboptimal dose).

Diuretic dose thus appears to be both a risk factor for the cardiorenal syndrome<sup>29</sup> and a risk marker. Indeed, it integrates cardiovascular risk factors (hypertension and diabetes mellitus), severity of cardiac and renal disease (higher NT-proBNP and lower eGFR and peak  $\text{VO}_2$ ), and congestive state (residual congestion despite high diuretic dose). Nevertheless, the fact that diuretics maintained a significant association with prognosis even after adjusting for these factors suggests that the prognostic value of diuretic dose extends beyond their influence.

### Clinical implications

A 'high diuretic dose' identifies patients with advanced HF featuring a more congestive profile. Such profile may be due to the presence of residual congestion,<sup>30,31</sup> which is associated with worse outcome, rather than the higher diuretic dose itself. Indeed, residual congestion has been shown to be related to worse outcome throughout the patient journey<sup>31</sup> and should consequently be repeatedly evaluated, possibly using ultrasound approaches,<sup>30–32</sup> to adapt congestion treatment. Using wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring<sup>33</sup> or ultrasound imaging of inferior vena



cava or renal veins could be of particular interest in this context.<sup>32</sup> Future studies investigating the effects of diuretic 'optimization' based on more advanced assessments of congestion are needed to better ascertain the long-term prognostic effects of loop diuretic exposure. Optimal dosage, the possibility of a decrease in diuretic dose and the use of thiazide or acetazolamide as co-diuretics, in chronic settings should be prospectively assessed in future studies.

Diuretic dose appears as an integrator of cardiorenal risk factors and a strong prognostic marker in patients with severe HF. A furosemide equivalent dose > 250 mg may be profitably considered as a red flag for adverse cardiovascular outcomes and should encourage close monitoring into tertiary centre. This parameter could also be useful to take into account to optimize access to transplantation and/or the timing of mechanical cardiac support implantation.

## Limitations

The present study was an observational study and loop diuretic dose was only assessed at time of listing for HT as were the proper catheter and biological parameter assessments. First, we noted a median interval of 2 months between right heart catheterization and listing for HT. Given that this study primarily involved outpatients, the probability of a substantial alteration in diuretic dose within this timeframe is minimal. Furthermore, it is important to note that diuretic dose is not a criterion for the graft allocation score, thus ruling out the possibility of adjusting the dose to enhance priority for HT. Second, the inclusion of renal function evolution over time, stratified by furosemide dose, would have been valuable in determining whether patients with higher diuretic doses are at an elevated risk for renal complications. Third, while this is a nationwide study, given that HT implementation differs worldwide, association of diuretic dose with outcome may vary according to geographical context.

## Conclusions

Diuretic dose is a strong predictor of outcome in advanced HF. High-dose furosemide (>250 mg) is associated with waitlist death and a composite of waitlist death or urgent transplantation in ambulatory advanced HF patients awaiting transplantation.

## References

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price

## Conflict of interest

G.B. reports consulting fees from AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, and Abbott, outside the submitted work. G.C. reports personal fees from Institut de France and Fullbright, outside the submitted work. R.D., C.D., C.G., and J.G. have nothing to disclose. P.G. reports consulting fees or honoraria from Air Liquide Santé International, Abiomed, Amomed, and Abbott and support from Pfizer, outside the submitted work. A.B. has nothing to disclose. M.M. reports honoraria from LFB/Hemosims Cardio, outside the submitted work. E.E., R. G., C.C., K.N., S.P., and V.G. have nothing to disclose. F.B. reports consulting fees or honoraria from Jansen & Jansen, Boehringer, AstraZeneca, and Pfizer, outside the submitted work. E.V., N.O., S.G., and K.B. have nothing to disclose. L.S. reports personal fees or honoraria from Novartis, Vifor, and AstraZeneca, outside the submitted work. K.D. has nothing to disclose. N.G. reports personal fees from AstraZeneca, Bayer, Boehringer, Novartis, and Vifor, outside the submitted work. M.F.S., P.F., and C.A. have nothing to disclose.

## Funding

The Nancy team is supported by the RHU Fight-HF, a public grant overseen by the French National Research Agency (ANR) as part of the second 'Investissements d'Avenir' programme (reference: ANR-15-RHUS-0004), the French PIA project 'Lorraine Université d'Excellence' (reference: ANR-15-IDEX-04-LUE), the ANR FOCUS-MR (reference: ANR-15-CE14-0032-01), ERA-CVD EXPERT (reference: ANR-16-ECVD-0002-02), the Contrat de Plan Etat Lorraine IT2MP, and FEDER Lorraine.

## Supporting information

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

**Table S1:** Primary outcome according to quartile and modified quartile analysis.

**Table S2:** Adjusted association of furosemide dose groups with outcomes.

- S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A, ESC Scientific Document Group, de Boer RA, Christian Schulze P, Abdelhamid M, Aboyans V, Adamopoulos S, Anker SD, Arbelo E, Asteggiano R, Bauersachs J, Bayes-Genis A, Borger MA, Budts W, Cikes M, Damman K, Delgado V, Dendale P, Dilaveris P, Drexel H, Ezekowitz J, Falk V, Fauchier L, Filippatos G, Fraser A, Frey N, Gale CP, Gustafsson F, Harris J, Jung B, Janssens S, Jessup M, Konradi A, Kotecha D, Lambrinou E, Lancellotti P, Landmesser U, Leclercq C, Lewis BS, Leyva F, Linhart A, Løchen M-L, Lund LH, Mancini D, Masip J, Milicic D, Mueller C, Nef H, Nielsen J-C, Neubeck L, Noutsias M, Petersen SE, Sonia Petronio A, Ponikowski P, Prescott E, Rakisheva A, Richter DJ, Schlyakhto E, Seferovic P, Senni M, Sitges M, Sousa-Uva M, Tocchetti CG, Touyz RM, Tschoepe C, Waltenberger J, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gardner RS, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; **42**: 3599–3726.
2. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, de Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hülsmann M, Naibantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P, Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018; **20**: 1505–1535.
  3. Baumwöl J. “I need help”—a mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2017; **36**: 593–594.
  4. ter Maaten JM, Valente MAE, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure—pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2015; **12**: 184–192.
  5. Coiro S, Girerd N, McMurray JJV, Pitt B, Swedberg K, Van Veldhuisen DJ, Lamiral Z, Rossignol P, Zannad F. Diuretic therapy as prognostic enrichment factor for clinical trials in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2021; **110**: 1308–1320.
  6. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, Anand I, Maggioni A, Burton P, Sullivan MD, Pitt B, Poole-Wilson PA, Mann DL, Packer M. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006; **113**: 1424–1433.
  7. Packer M, O’Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberger GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996; **335**: 1107–1114.
  8. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2006; **97**: 1759–1764.
  9. Jasseron C, Legeai C, Jacquelinet C, Leprince P, Cantrelle C, Audry B, Porcher R, Bastien O, Dorent R. Prediction of waitlist mortality in adult heart transplant candidates. *Transplantation*. 2017; **101**: 2175–2182.
  10. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the analysis of survival data in the presence of competing risks. *Circulation*. 2016; **133**: 601–609.
  11. Ahmed A, Young JB, Love TE, Levesque R, Pitt B. A propensity-matched study of the effects of chronic diuretic therapy on mortality and hospitalization in older adults with heart failure. *Int J Cardiol*. 2008; **125**: 246–253.
  12. Ahmed A, Husain A, Love TE, Gambassi G, Dell’Italia LJ, Francis GS, Gheorghiadu M, Allman RM, Meleth S, Bourge RC. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J*. 2006; **27**: 1431–1439.
  13. Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol*. 2003; **42**: 705–708.
  14. Dini FL, Ghio S, Klersy C, Rossi A, Simioniuc A, Scelsi L, Genta FT, Ciccoira M, Tavazzi L, Temporelli PL. Effects on survival of loop diuretic dosing in ambulatory patients with chronic heart failure using a propensity score analysis. *Int J Clin Pract*. 2013; **67**: 656–664.
  15. Damman K, Kjekshus J, Wikstrand J, Cleland JGF, Komajda M, Wedel H, Waagstein F, McMurray JJV. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2016; **18**: 328–336.
  16. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ. 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**: 137–155.
  17. Yamada T, Ueyama H, Chopra N, Yamaji T, Azushima K, Kobayashi R, Kinguchi S, Urate S, Suzuki T, Abe E, Saigusa Y, Wakui H, Partridge P, Burger A, Bravo CA, Rodriguez MA, Ivey-Miranda J, Tamura K, Testani J, Coca S. Systematic review of the association between worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Kidney Int Reports*. 2020; **5**: 1486–1494.
  18. Jentzer JC, Dewald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010; **56**: 1527–1534.
  19. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Sánchez-Martel A, Dávila-Ramos MF, Llácer P, Salamanca-Bautista P, Pérez-Silvestre J, Plasín MÁ, Cerqueiro JM, Gil P, Formiga F, Manzano L, investigators C trial, Morales JL, Solé C, Carrera M, León M, Sánchez M, Horna VG, Conde A, Meneses MH, Dávila MF, Carballo CH, Casado J, Zabaleta JP, Iborra PL, García MCM, Trullàs JC, Bisbe J, del Prado Salamanca Bautista M, Bodas ÓA, Manzano L, Ruiz R, Silvestre JP, Plasín MÁ, González JMC, Chivite D, Formiga F, Gil P, Jordana R, Villalonga M, Rubio MIP, Rodrigo JMC, Pérez-Barquero MM, Muela R, Mateos L, Grau J, Armengou A, Herrero A, López RQ. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J*. 2023; **44**: 411–421.
  20. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekens E, Tartaglia K, Chenot F, Moubayed S, Dierckx R, Blouard P, Troisfontaines P, Derthoo D, Smolders W, Bruckers L, Droogne W, ter Maaten JM, Damman K, Lassus J, Mebazaa A, Filippatos G, Ruschitzka F, Dupont M. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. *N Engl J Med*. 2022; **387**: 1185–1195.
  21. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic strategies for loop diuretic resistance in acute heart failure: the 3T trial. *JACC Hear Fail*. 2020; **8**: 157–168.
  22. Devore AD, Hasselblad V, Mentz RJ, O’Connor CM, Armstrong PW, McMurray JJ, Ezekowitz JA, Tang WHW, Starling RC, Voors AA, Califf RM, Hernandez AF. Loop diuretic dose adjustments after a hospitalization for heart failure: insights from ASCEND-HF. *Eur J Heart Fail*. 2015; **17**: 340–346.
  23. Wilcox CS, Testani JM, Pitt B. Pathophysiology of diuretic resistance and its implications for the management of chronic heart failure. *Hypertension*. 2020; **76**: 1045–1054.
  24. Pellicori P, Cleland JGF, Zhang J, Kallvikbacka-Bennett A, Urbinati A, Shah P, Kazmi S, Clark AL. Cardiac dysfunction, congestion and loop diuretics: their relationship to prognosis in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016; **30**: 599–609.
  25. Li DY, Wang Z, Jia X, Yan D, Shih DM, Hazen SL, Lusic AJ, Tang WHW. Loop diuretics inhibit renal excretion of trimethylamine N-oxide. *JACC Basic Transl Sci*. 2021; **6**: 103–115.

26. Tang WHW, Wang Z, Kennedy DJ, Wu Y, Buffa JA, Agatista-Boyle B, Li XS, Levison BS, Hazen SL. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res*. 2014; **116**: 448–455.
27. Suzuki T, Heaney LM, Bhandari SS, Jones DJL, Ng LL. Trimethylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure. *Heart*. 2016; **102**: 841–848.
28. McNally RJ, Faconti L, Cecelja M, Farukh B, Floyd CN, Chowienczyk PJ. Effect of diuretics on plasma renin activity in primary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021; **87**: 2189–2198.
29. Paper W, Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal syndrome revisited. *Circulation*. 2018; **138**: 929–944.
30. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Alunni G, Murrone A, Tritto I, Zannad F, Girerd N. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015; **17**: 1172–1181.
31. Girerd N, Seronde M-F, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F, Kenizou D, Maillier B, Nazeyrollas P, Roul G, Fillieux L, Abraham WT, Januzzi J, Sebbag L, Zannad F, Mebazaa A, Rossignol P, INI-CRCT, Great Network and the E-HG. Integrative assessment of congestion in heart failure throughout the patient journey. *JACC Heart Fail*. 2018; **6**: 273–285.
32. Pellicori P, Platz E, Dauw J, ter Maaten JM, Martens P, Pivetta E, Cleland JGF, McMurray JJV, Mullens W, Solomon SD, Zannad F, Gargani L, Girerd N. Ultrasound imaging of congestion in heart failure: examinations beyond the heart. *Eur J Heart Fail*. 2020; **23**: 703–712.
33. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelagaru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yacav JS. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; **377**: 658–666.

## 7.4. Perspectives

Notre étude a montré plusieurs éléments intéressants. Premièrement, nous avons montré qu'une dose croissante de furosémide était associée à une augmentation de la créatinine, du NT-proBNP et de la PAPO. Il est intéressant de noter que la majoration de la dose de furosémide ne permettait pas de normaliser la congestion (évaluée par la PAPO) chez ces patients à haut risque. Deuxièmement, la dose de diurétique était associée à la mortalité sur liste et au critère combiné de mortalité sur liste ou de transplantation en urgence malgré l'ajustement sur les facteurs de risque habituels incluant notamment la fonction rénale, hépatique et les peptides natriurétiques.

Ce travail soulève d'autres perspectives cliniques et scientifiques :

- Malgré une dose de furosémide supérieure à 250 mg chez 20% de notre population, les pressions pulmonaires restaient très élevées montrant l'incapacité du traitement diurétique à les normaliser. Ce phénomène de pharmacorésistance est difficile à évaluer cliniquement devant la discordance entre l'évaluation clinique et celle du cathétérisme cardiaque.<sup>139,140</sup> Une surveillance invasive des pressions pulmonaires par le cardiomems® pourrait permettre d'optimiser la dose de diurétique et a montré un bénéfice en IC.<sup>167,168</sup>
- Par ailleurs, les phénomènes de résistance aux diurétiques pourraient expliquer l'association entre la congestion et la dose de diurétique et l'utilisation de co-diurétiques chez les patients IC avancées pourrait être discutée.<sup>83,84</sup>

## 8. Discussion

### 8.1. Synthèse

Ces travaux nous ont permis de mieux comprendre l'association entre la congestion et les évènements cardiaques et rénaux chez les patients IC avancée inscrits sur liste de transplantation cardiaque (Figure 20).

Dans le premier manuscrit, nous avons montré que la congestion systémique à l'inscription sur liste de transplantation chez les patients IC était associée à la fonction rénale. En effet, une PVC > 10 mmHg à l'inscription sur liste de transplantation était associée à un doublement de la probabilité d'avoir un DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Dans le deuxième manuscrit, nous avons montré que les patients présentant une congestion pulmonaire évaluée par une PAPO >20 mmHg au moment de l'inscription avaient une augmentation de 50 à 80% (selon que le débit cardiaque soit supérieur ou inférieur à 2.0 L/min/m<sup>2</sup>) du risque de critère combiné associant décès en liste d'attente, sortie de liste pour aggravation, transplantation cardiaque urgente ou implantation d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche par rapport aux patients non congestifs avec un index cardiaque normal.

Dans le troisième manuscrit, nous avons montré dans une population de patients IC inscrits sur liste de transplantation, que la PVC à l'inscription était associée au risque d'AKI et du critère combiné de choc cardiogénique, d'insuffisance rénale aiguë et d'insuffisance cardiaque aiguë contrairement à la PAPO. Par ailleurs, la PVC prédisait mieux que la PAPO la probabilité de décès en liste d'attente, de transplantation cardiaque urgente ou d'implantation de dispositif d'assistance ventriculaire gauche.

Pour terminer, dans le quatrième manuscrit, nous avons montré qu'une dose quotidienne élevée de furosémide était associée à une congestion résiduelle systémique et pulmonaire. Par ailleurs, il existait une association avec les évènements cardiaques pendant l'attente de transplantation

après ajustement sur les facteurs de risques habituels (âge, sexe, DFG, peptides natriurétiques et bilirubine).

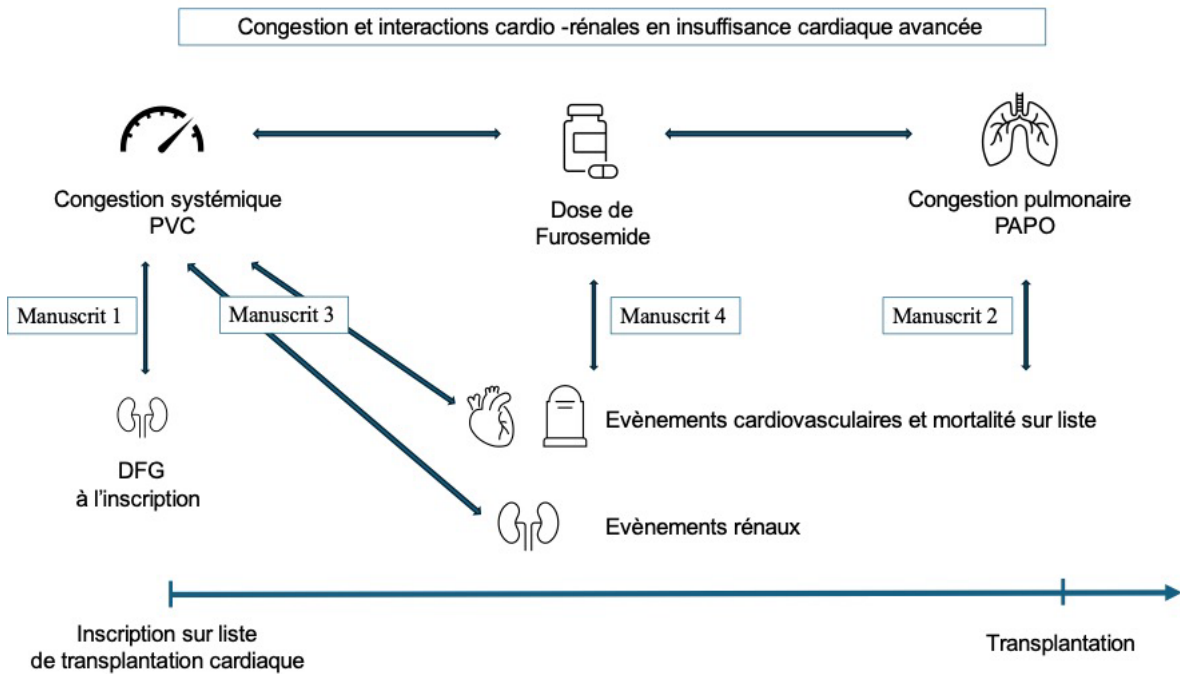


Figure 20: Congestion et interactions cardio-rénales en IC avancée au sein de ce travail de thèse. Résumé des principales interactions entre la PVC, la PAPO, la dose de furosemide et les événements cardiaques et rénaux chez les patients IC avancée inscrits sur liste de transplantation.

## 8.2. Forces du travail

### 8.2.1. Une population homogène et bien phénotypée

L'utilisation de 2 cohortes de patients inscrits sur liste de transplantation à l'échelle d'un centre local et à l'échelle nationale permettait d'avoir une population globalement homogène en termes d'âge, de comorbidités et de sévérité de l'IC car ayant été évalué comme assez sévère pour justifier d'une transplantation.

Par ailleurs, ces 2 cohortes avaient en commun un bilan exhaustif réalisé au moment de l'inscription sur liste incluant une évaluation de la fonction rénale ainsi qu'un cathétérisme cardiaque droit permettant d'évaluer l'association entre la congestion et le pronostic.

Un des autres avantages de ces cohortes était d'utiliser le moment de l'inscription sur liste nationale d'attente comme le T0 du suivi pour l'ensemble de la population et nous permettait d'évaluer les événements pendant l'attente en prenant en compte le risque compétitif de décès ou de transplantation.

### 8.2.2. Une évaluation invasive de la congestion

Une des principales forces de ce travail de thèse est d'avoir travaillé sur des données invasives de congestion permettant d'obtenir une mesure directe de la PVC et de la PAPO. Bien que le cathétérisme cardiaque reste la technique de référence pour l'évaluation de ces paramètres, le caractère invasif et la logistique nécessaire à sa réalisation limitent son utilisation. Le cathétérisme cardiaque étant recommandé à l'inscription sur liste de transplantation, notre cohorte apporte des données particulièrement intéressantes par rapport à la littérature existante en IC.

## 8.3. Faiblesses du travail

### 8.3.1. Limites du registre CRISTAL

Il existait des limites concernant la base de données nationale CRISTAL coordonnée par l'agence de la biomédecine dont l'utilité numéro 1 est de permettre l'allocation des greffons. En effet, on pourra critiquer le manque d'exhaustivité des données de la cohorte ainsi que l'absence de variables d'intérêts incluant les thérapeutiques de l'IC ainsi que la PVC. L'absence d'une valeur de créatinine à un an pour un grand nombre des patients transplantés n'ont pas permis d'évaluer les facteurs hémodynamiques prédictifs d'évolution de la fonction rénale en post transplantation. Cette évaluation qui était un des objectifs du travail de thèse a été abandonnée en cours de projet. En effet, bien qu'une demande ait été faite auprès des centres pour qu'ils complètent l'exhaustivité des données sur la valeur du DFG à un an post transplantation pour en calculer l'évolution. Plusieurs facteurs limitant nous ont contraint à ne pas poursuivre les analyses. Premièrement, les données manquantes sur le poids à l'inscription,

à la greffe ou au cours du suivi rendait le calcul du DFG incertain en se focalisant sur les données remplies majoritairement à l'inscription. Le risque d'erreur dans l'évaluation du DFG était important. Deuxièmement, l'absence des traitements médicamenteux de l'IC pré-greffe, de la PVC, de la nécessité de dialyse en per-opératoire de la transplantation, des traitements d'induction et des traitements antirejet et néphroprotecteurs post-greffe ne nous permettait pas d'avoir une évaluation fiable des facteurs prédictifs de l'évolution de la fonction rénale. De plus, les traitements de fond modifient l'efficacité des diurétiques, et ont une association avec le pronostic : il est par conséquent fort probable que cette variable soit une variable confondante de l'association entre diurétiques et pronostic clinique.

Ces limites expliquent le choix de réaliser les études visant à évaluer le rôle de la congestion systémique et pulmonaire sur la cohorte des patients inscrits sur liste d'attente dans le centre lyonnais plutôt qu'à l'échelle nationale. Ce choix a cependant entraîné une baisse de puissance conséquente.

### 8.3.2. Limites méthodologiques

Le design de nos projets présentait des limites méthodologiques. Premièrement, la congestion était évaluée à un seul temps, au moment du cathétérisme cardiaque à l'inscription. Il n'était donc pas possible d'évaluer l'effet de la normalisation ou de l'aggravation des pressions systémiques ou pulmonaires sur la fonction rénale ou les événements rénaux et cardiovasculaires. De façon identique, les variations thérapeutiques de la posologie de furosémide au cours du temps et son association avec les biomarqueurs de congestion et les événements n'étaient pas disponibles dans notre base de données. Afin de lever ces limites, nous avons déposé le projet de recherche Arcadia-HF développé plus bas.

Deuxièmement, la méthodologie de nos articles ne nous permettait pas de confirmer une possible relation causale entre la congestion et les événements cardiaques et rénaux. Cependant, nos résultats vont dans le même sens qu'un nombre important de publications sur la thématique



en amenant un nouvel éclairage sur les patients en IC avancée. Une description du profil protéomique de la congestion systémique et pulmonaire pourrait nous apporter des données physiopathologiques permettant d'obtenir une plausibilité biologique aux associations identifiées. C'est l'enjeu du projet PROSIC-HF décrit ci-après.

## 9. Projets à venir

### 9.1. Le projet PROSIC-HF

Le projet PROSIC-HF initialement prévu dans le projet de thèse à la suite de l'obtention d'une bourse d'amorçage du Groupe Insuffisance Cardiaque et Cardiomyopathies (20 000 euros) a été reporté en raison du temps nécessaire à l'obtention d'un financement complémentaire. Finalement, ce projet réalisé en partenariat avec le CHU de Lille et la société française de cardiologie a été lauréat d'une bourse de la *fédération cœur & recherche* de 100 000 euros. Ce financement complémentaire nous permettra de débiter prochainement ces analyses d'ici fin 2024.

Le projet PROSIC-HF est une étude post-hoc de l'étude PH-HF, cohorte observationnelle prospective multicentrique en France, financée par la société française de cardiologie. Elle visait à évaluer le pronostic des différentes formes d'hypertension pulmonaire chez les patients souffrant d'IC, indépendamment de la fraction d'éjection. Cette étude incluait des patients avec une IC (indépendamment de la fraction d'éjection), ayant eu un cathétérisme cardiaque droit pour des raisons médicales, sous traitement optimal (bêtabloquants, IEC ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II/aldostérone), et stables (pas de décompensation ou changement de diurétiques dans les 28 jours précédents). 664 patients avaient été inclus dans l'étude et avaient à l'admission un examen clinique, ECG, test d'effort, cathétérisme cardiaque droit, et des prélèvements pour biobanque, et étaient suivis tous les deux ans plus un suivi additionnel un an après la fin des inclusions pour collecter des données sur l'état vital et les événements cardiaques. Dans cette étude post-hoc, les différents types de congestions évalués seront défini par des critères hémodynamiques ou cliniques : la congestion vasculaire systémique (définie par une pression dans l'oreillette droite  $>10$  mmHg), congestion vasculaire pulmonaire (définie par une pression artérielle pulmonaire occluse  $>20$  mmHg), congestion tissulaire systémique (œdèmes des membres inférieurs (OMI)) et congestion tissulaire pulmonaire (crépitations à

l'auscultation pulmonaire). Nous réaliserons une analyse protéomique de la biobanque réalisée à l'inclusion des patients dans l'étude PH-HF grâce à la technologie Olink et l'équipement Olink signature disponible dans l'équipe du Dr Florence Pinet (Inserm UMR1167). Deux panels seront utilisés : Cardiovascular II (CVD II) et Inflammation (INF) qui permettent de quantifier respectivement 93 protéines avec chaque panel dans un même échantillon. Cette technologie permet d'utiliser de très faible volume d'échantillons (< 5 microlitres).

Des modèles de régression logistique ajustés pour les variables associées à la congestion (âge, sexe, débit de filtration glomérulaire, BNP ou NT-proBNP, bilirubine totale, dose équivalent de furosémide) seront utilisés pour identifier les biomarqueurs protéiques associés à la congestion. Dans les deux phases, nous corrigerons le seuil de significativité des tests en utilisant la méthode du taux de fausses découvertes (FDR). Les protéines étant mesurées à l'aide des valeurs NPX sur une échelle logarithmique, l'odds ratio pour chaque protéine estimera l'augmentation des probabilités de congestion associée à un doublement de la concentration en protéines.

Une fois les protéines identifiées, nous utiliserons des techniques d'analyse en réseau afin de mettre en évidence des voies protéiques impliquées dans l'IC comme l'inflammation, la fibrose, l'activation du SRAA, la dysfonction endothéliale, les voies du système immunitaire, etc. Pour cela nous utiliserons la ressource FHF-GKB (Fight Heart Failure – Graph Knowledge Box) représentant la majeure partie des connaissances publiques disponibles sur les relations protéine-maladie humaine, protéine-protéine et protéine-voie de signalisation. Cet outil a été développé dans le cadre de la FHU FIGHT-HF et a déjà été utilisé dans plusieurs publications.

Cette étude devrait permettre d'identifier les voies protéiques impliquées dans la congestion systémique et pulmonaire en IC avancée. La mise en évidence d'une corrélation entre le niveau de congestion et le niveau d'activité inflammatoire ou pro fibrosante permettrait d'obtenir une plausibilité biologique aux associations avec les évènements cardiaques et rénaux mis en

évidence à travers ce travail de thèse. Par ailleurs, la mise en évidence de certaines voies protéiques activées par la congestion permettrait d'identifier de possibles cibles thérapeutiques afin d'optimiser la prise en charge des patients congestifs. Les retombées pourraient avoir un impact significatif sur la prise en charge des patients atteints d'IC avancée, améliorant ainsi leur qualité de vie et améliorant leur pronostic.

## 9.2. Le projet Arcadia-HF

L'étude Arcadia-HF est une étude dont je suis l'investigateur coordonnateur, le CHRU de Nancy étant le promoteur et Astra-Zeneca le sponsor. Il s'agit d'une étude de cohorte nationale, multicentrique, prospective, à risques et contraintes minimales dans une population de patients suivis pour IC terminale et en attente de transplantation cardiaque. Cette étude débutera au 2<sup>e</sup> semestre 2024 et a pour objectif principal d'évaluer l'évolution de l'atteinte cardio-rénale entre l'inclusion et 6 mois chez des patients atteints d'IC avancée. Les principaux critères d'inclusion sont d'être âgé de 18 à 85 ans, NYHA  $\geq$  3, FEVG  $\leq$  35%. De plus, les participants doivent recevoir un traitement médicamenteux optimal de l'IC, à la dose maximale tolérée, incluant la dapagliflozine. Enfin, ils doivent être inscrits sur la liste d'attente pour une transplantation cardiaque, ou être dans un parcours pré-transplantation avec une durée sur liste attendue supérieure à 6 mois. Le critère d'évaluation principal sera la variation des taux du récepteur soluble de l'Urokinase plasminogène activateur (suPAR) (ng/ml) entre l'inclusion et 6 mois. Le suivi total sera de 12 mois.

Les objectifs secondaires de la présente étude sont:

- Evaluer l'évolution du statut fonctionnel entre l'inclusion et 6 mois.
- Identifier les paramètres hémodynamiques associés aux risques de progression de l'insuffisance rénale et d'hospitalisation ou de décès au cours du suivi.

- Identifier les paramètres échocardiographiques associés aux risques de progression de l'insuffisance rénale et d'hospitalisation ou de décès au cours du suivi.
- Identifier les paramètres biologiques associés aux risques de progression de l'insuffisance rénale et d'hospitalisation ou de décès au cours du suivi.
- Identifier les marqueurs de congestion (clinique, biologique, échographique et hémodynamiques) associés aux risques de progression de l'insuffisance rénale et d'hospitalisation ou de décès au cours du suivi.
- Evaluer l'évolution de la qualité de vie mesurée à l'inclusion et 6 mois.
- Evaluer l'évolution de l'état nutritionnel entre l'inclusion et 6 mois
- Evaluer les apports alimentaires et nutritionnels à l'inclusion
- Incidence des événements indésirables cardiaques et rénaux.
- Evaluer le degré de concordance entre les différentes méthodes d'estimation du DFG.

Nous prévoyons d'inclure 103 patients en 12 mois, dans 10 centres tertiaires, soit une moyenne de 1 patient par site et par mois, ce qui est faisable. Chaque centre sélectionné aura une vingtaine de patients en attente éligibles. Les patients inclus dans cet essai seront pris en charge selon les recommandations usuelles incluant l'examen clinique, le cathétérisme cardiaque, une échographie ainsi qu'une clairance à l'iohexol et des actes réalisés spécifiquement pour la recherche dont un prélèvement sanguin pour la RNAthèque, un recueil urinaire spécifique pour la constitution de la collection biologique à l'inclusion et à 6 mois en vue de répondre aux objectifs de l'étude, un questionnaire de qualité de vie à l'inclusion, à 3, 6, 9 et 12 mois, un dosage de la cystatine C à l'inclusion et à 6 mois en local, une évaluation de l'état nutritionnel du patient (critères GLIM) à l'inclusion et à 6 mois, un questionnaire de fréquence alimentaire à l'inclusion qui pourra être complété par le patient à son domicile (Tableau 6).

Visites	V1 Inclusion	V2 Consultat ion	V3 Consultat ion	V4 Consultat ion / HDJ usuelle	V5 Consultat ion / HDJ usuelle
Temps Actions	J0	M3 ± 5jrs	M6 ± 7jrs	M9 ± 14jrs	M12 ± 14jrs
Vérification des critères d'éligibilité	R				
Recueil du consentement éclairé	R				
Examen clinique <sup>1</sup>	S	S	S	S	S
Evaluation état nutritionnel (Critères GLIM)	R		R		
Questionnaire de fréquence alimentaire	R		R		
Dosage de la cystatine C	R		R		
Kansas City Cardiomyopathy questionnaire	R	R	R	R	R
Prélèvements sanguins et recueil urinaires pour la collection biologique	R		R		
Traitements de l'IC incluant la dapagliflozine	S	S	S		
Données démographique	S				
Antécédent et histoire de la maladie	S				
NYHA et Intermacs	S	S	S	S	S
Bilan biologique <sup>2</sup>	S	S	S	S	S
ECG 12 dérivation	S	S	S		
VO <sub>2</sub> max	S		S		
Échographie trans thoracique	S		S		
Cathétérisme cardiaque droit de routine	S		S		
Evaluation rénale <sup>3</sup>	S		S		
Recueil des évènements d'intérêts	R	R	R	R	R

Tableau 6: Organigramme de l'étude Arcadia-HF.

R : actions réalisées spécifiquement pour les besoins de la recherche S : actions réalisées dans le cadre du soin

Cette cohorte se concentrera sur l'évaluation cardio-rénale des patients atteints d'IC avancée et traités avec une thérapie pharmacologique optimale incluant la dapagliflozine. Le matériel biologique et les données cliniques recueillis nous permettront de mieux comprendre les interactions cardio-rénales et le rôle de la congestion en IC avancée. Cette cohorte complètera le travail réalisé antérieurement en évaluant prospectivement le rôle de la congestion dans l'évolution de la fonction rénale entre M0 et M6 évaluée par le DFG estimé, mais aussi par la clairance à l'iohexol. Par ailleurs, la biobanque associée au projet permettra d'identifier de possibles biomarqueurs de progression vers la CKD dans cette population et permettra de générer de nouvelles hypothèses de recherche.

## 10. Conclusion :

Nous avons évalué à travers ces travaux chez des patients ayant une IC avancée les interactions entre la congestion à l'inscription sur liste de transplantation cardiaque et les événements cardiaques et rénaux pendant l'attente de greffe. Nous avons montré que la congestion indépendamment de sa modalité d'évaluation (systémique évaluée par la PVC ou pulmonaire évaluée par la PAPO) était associée aux événements cardiovasculaires majeurs incluant la mortalité sur liste, la sortie de liste pour aggravation clinique, la greffe et l'implantation d'assistance ventriculaire gauche en urgence. Seule la congestion systémique était associée aux événements rénaux, incluant la CKD à l'inscription et la survenue d'AKI pendant l'attente. Par ailleurs, une posologie élevée de diurétique était associée à la congestion systémique et pulmonaire et au risque d'événements cardiovasculaires.

Nous avons identifié deux limites à notre travail. Premièrement, le design de ce travail ne permettait pas d'évaluer les mécanismes physiopathologiques induits par la congestion, et leur modulation en fonction du niveau de dysfonction rénale. Afin d'aller plus loin, nous avons pour projet de réaliser une étude protéomique (PROSIC-HF) afin d'identifier les voies protéiques impliquées dans la congestion systémique et pulmonaire en IC afin d'affiner nos hypothèses physiopathologiques et mécanistiques.

Deuxièmement, nous n'avons pas évalué l'association entre la congestion et l'évolution de la fonction rénale pendant l'attente, faute de données suffisamment granulaires. Ces analyses pourront être réalisées dans le cadre du projet Arcadia-HF, cohorte prospective de patients IC avancés inscrits sur liste de transplantation avec une évaluation cardiaque et rénale extensive initiale et à 6 mois. Nous pourrions alors préciser l'association entre la congestion et la baisse du DFG pendant l'attente sur liste de transplantation et d'isoler d'éventuels biomarqueurs associés à une diminution rapide du DFG.



Ces travaux enrichiront notre évaluation de la valeur pronostique de la congestion sur les interactions cardio-rénales, permettront de mieux appréhender la physiopathologie sous-jacente du lien entre congestion et fonction rénale, afin de pouvoir, à terme, améliorer la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère.

## 11. Références

1. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, *et al.* Universal Definition and Classification of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* 2021;**27**:387-413. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2016;**37**:2129--2200m , pmid = 27206819. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128 , file = :C:/Users/baudr/OneDrive/Bibliographie/ins card/Ponikowski et al. - European Heart Journal - 2016 - 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart fa(2).pdf:pdf
3. Lam CS, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:1049-1055. doi: 10.1002/ejhf.159
4. Lam CS, Solomon SD. Fussing Over the Middle Child: Heart Failure With Mid-Range Ejection Fraction. *Circulation* 2017;**135**:1279-1280. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027324
5. Lund LH. Heart Failure With "Mid-Range" Ejection Fraction-New Opportunities. *J Card Fail* 2016;**22**:769-771. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.07.439
6. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2022;**19**:100-116. doi: 10.1038/s41569-021-00605-5
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, *et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;**62**. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019 , eprint = N Engl J Med 2011;365:981-92. Copyright , file = :C:/Users/baudr/AppData/Local/Mendeley Ltd./Mendeley Desktop/Downloaded/Yancy et al. - 2013 - 2013 ACCFAHA guideline for the management of heart failure A report of the american college of cardiology foundati.pdf:pdf
8. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;**145**:e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063
9. Greene SJ, Bauersachs J, Brugts JJ, *et al.* Worsening Heart Failure: Nomenclature, Epidemiology, and Future Directions: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2023;**81**:413-424. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.023
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;**42**:3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
11. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, *et al.* Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail* 2015;**21**:519-534. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.04.013
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;**145**:e263--e421 , pmid = 35363500. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012 , file = :C:/Users/baudr/OneDrive/Bibliographie/ins card/hypoECMO//Heidenreich et al. - 2022 - 2022 AHAACCFHSA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology.pdf:pdf;:C:/Users/baudr/OneDrive/Bibliographie/health equity/CIRCHEARTFAILURE.122.010023.pdf:pdf;:C:/Users/baudr/OneDrive/Bibliographie/ins

card/titration/Heidenreich et al. - 2022 - 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology.pdf:pdf

13. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Heart Fail* 2020;**8**:523-536. doi: 10.1016/j.jchf.2020.01.014
14. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, *et al.* Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:1505-1535. doi: 10.1002/ejhf.1236
15. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, *et al.* Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 2007;**115**:1563-1570. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666818
16. Dunlay SM, Roger VL, Killian JM, *et al.* Advanced Heart Failure Epidemiology and Outcomes: A Population-Based Study. *JACC Heart Fail* 2021;**9**:722-732. doi: 10.1016/j.jchf.2021.05.009
17. Baudry G, Coutance G, Dorent R, *et al.* Prognosis value of Forrester's classification in advanced heart failure patients awaiting heart transplantation. *ESC Heart Fail* 2022;**9**:3287-3297. doi: 10.1002/ehf2.14037
18. Baudry G, Coutance G, Dorent R, *et al.* Diuretic dose is a strong prognostic factor in ambulatory patients awaiting heart transplantation. *ESC Heart Fail* 2023;**10**:2843-2852. doi: 10.1002/ehf2.14467
19. Rohde LE, Zimmerman A, Vaduganathan M, *et al.* Associations Between New York Heart Association Classification, Objective Measures, and Long-term Prognosis in Mild Heart Failure: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2023;**8**:150-158. doi: 10.1001/jamacardio.2022.4427
20. Lam CSP, Ferreira JP, Pfarr E, *et al.* Regional and ethnic influences on the response to empagliflozin in patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021;**42**:4442-4451. doi: 10.1093/eurheartj/ehab360
21. Baumwol J. "I Need Help"-A mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2017;**36**:593-594. doi: 10.1016/j.healun.2017.02.010
22. Lund LH. Improving long-term outcomes with left ventricular assist devices-referral, selection, experience, and technology. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:101-102. doi: 10.1002/ejhf.1309
23. Thorvaldsen T, Lund LH. Focusing on Referral Rather than Selection for Advanced Heart Failure Therapies. *Card Fail Rev* 2019;**5**:24-26. doi: 10.15420/cfr.2018.35.1
24. Baudry G. Insuffisance cardiaque avancée : adressage en centre tertiaire. Quels patients, à quel moment, pour quel projet assistance-greffe ? *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux - Pratique* 2024. doi: 10.1016/j.amcp.2024.02.001
25. Alba AC, Rao V, Ivanov J, Ross HJ, Delgado DH. Usefulness of the INTERMACS scale to predict outcomes after mechanical assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;**28**:827-833. doi: 10.1016/j.healun.2009.04.033
26. Abraham J, Blumer V, Burkhoff D, *et al.* Heart Failure-Related Cardiogenic Shock: Pathophysiology, Evaluation and Management Considerations: Review of Heart Failure-Related Cardiogenic Shock. *J Card Fail* 2021;**27**:1126-1140. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.08.010
27. Samman-Tahhan A, Hedley JS, McCue AA, *et al.* INTERMACS Profiles and Outcomes Among Non-Inotrope-Dependent Outpatients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2018;**6**:743-753. doi: 10.1016/j.jchf.2018.03.018

28. Stewart GC, Kittleson MM, Patel PC, *et al.* INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) Profiling Identifies Ambulatory Patients at High Risk on Medical Therapy After Hospitalizations for Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2016;**9**. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003032
29. Savarese G, Becher PM, Lund LH, *et al.* Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* 2023;**118**:3272-3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013
30. Seferovic PM, Vardas P, Jankowska EA, *et al.* The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *Eur J Heart Fail* 2021;**23**:906-914. doi: 10.1002/ejhf.2143
31. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1342-1356. doi: 10.1002/ejhf.1858
32. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res* 2021;**128**:1421-1434. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172
33. Lecoœur E, Domeng O, Fayol A, Jannot AS, Hulot JS. Epidemiology of heart failure in young adults: a French nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2023;**44**:383-392. doi: 10.1093/eurheartj/ehac651
34. Tuppin P, Riviere S, Rigault A, *et al.* Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;**109**:399-411. doi: 10.1016/j.acvd.2016.01.011
35. Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, *et al.* Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;**107**:158-168. doi: 10.1016/j.acvd.2014.01.012
36. Baudry G, Pereira O, Duarte K, *et al.* Risk of readmission and death after hospitalization for worsening heart failure: Role of post-discharge follow-up visits in a real-world study from the Grand Est Region of France. *Eur J Heart Fail* 2023. doi: 10.1002/ejhf.3103
37. Alpert CM, Smith MA, Hummel SL, Hummel EK. Symptom burden in heart failure: assessment, impact on outcomes, and management. *Heart Fail Rev* 2017;**22**:25-39. doi: 10.1007/s10741-016-9581-4
38. Nordgren L, Sorensen S. Symptoms experienced in the last six months of life in patients with end-stage heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2003;**2**:213-217. doi: 10.1016/S1474-5151(03)00059-8
39. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage* 2006;**31**:58-69. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2005.06.007
40. Bekelman DB, Rumsfeld JS, Havranek EP, *et al.* Symptom burden, depression, and spiritual well-being: a comparison of heart failure and advanced cancer patients. *J Gen Intern Med* 2009;**24**:592-598. doi: 10.1007/s11606-009-0931-y
41. Loosen SH, Roderburg C, Jahn JK, *et al.* Heart failure and depression: a comparative analysis with different types of cancer. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:e112-e114. doi: 10.1093/eurjpc/zwab048
42. Eknoyan G, Lameire N. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. doi:
43. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, *et al.* KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney international supplements* 2012;**2**:1-138. doi:

44. James MT, Levey AS, Tonelli M, *et al.* Incidence and Prognosis of Acute Kidney Diseases and Disorders Using an Integrated Approach to Laboratory Measurements in a Universal Health Care System. *JAMA Netw Open* 2019;**2**:e191795. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1795
45. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2017;**389**:1238-1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5
46. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, *et al.* Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017;**3**:17088. doi: 10.1038/nrdp.2017.88
47. Chronic Kidney Disease Prognosis C, Matsushita K, van der Velde M, *et al.* Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;**375**:2073-2081. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5
48. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, *et al.* Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol* 2017;**28**:2167-2179. doi: 10.1681/ASN.2016050562
49. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, *et al.* Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011;**80**:572-586. doi: 10.1038/ki.2011.223
50. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Bohm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation* 2021;**143**:1157-1172. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686
51. Al-Jaghbeer M, Dealmeida D, Bilderback A, Ambrosino R, Kellum JA. Clinical Decision Support for In-Hospital AKI. *J Am Soc Nephrol* 2018;**29**:654-660. doi: 10.1681/ASN.2017070765
52. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, *et al.* Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015;**41**:1411-1423. doi: 10.1007/s00134-015-3934-7
53. Rowntree LG. Studies of Renal Function in Renal, Cardiorenal and Cardiac Diseases. *Archives of Internal Medicine* 1913;**XI**. doi: 10.1001/archinte.1913.00060270012002
54. Pugh WS. Surgery of the Bladder: Local Anesthesia Technic. *Anesthesia & Analgesia* 1925;**4**:359-369. doi:
55. Geisberg C, Butler J. Addressing the challenges of cardiorenal syndrome. *Cleve Clin J Med* 2006;**73**:485-491. doi: 10.3949/ccjm.73.5.485
56. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:1527-1539. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051
57. Ronco C, McCullough P, Anker SD, *et al.* Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;**31**:703-711. doi: 10.1093/eurheartj/ehp507
58. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, *et al.* Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;**139**:e840-e878. doi: 10.1161/CIR.0000000000000664
59. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol* 2016;**12**:610-623. doi: 10.1038/nrneph.2016.113

60. Halimi JM, de Freminville JB, Gatault P, *et al.* Long-term impact of cardiorenal syndromes on major outcomes based on their chronology: a comprehensive French nationwide cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2022;**37**:2386-2397. doi: 10.1093/ndt/gfac153
61. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 2015;**36**:1437-1444. doi: 10.1093/eurheartj/ehv010
62. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal Syndrome Revisited. *Circulation* 2018;**138**:929-944. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028814
63. Zoccali C, Mallamaci F, Halimi M, *et al.* From Cardio Renal Syndrome to Chronic Cardiovascular and Kidney Disorder: A Conceptual Transition. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023. doi: 10.2215/CJN.0000000000000361
64. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, *et al.* Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2023;**148**:1606-1635. doi: 10.1161/CIR.0000000000001184
65. Damman K, Valente MA, Voors AA, *et al.* Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;**35**:455-469. doi: 10.1093/eurheartj/ehs386
66. Damman K, Tang WH, Testani JM, McMurray JJ. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur Heart J* 2014;**35**:3413-3416. doi: 10.1093/eurheartj/ehu320
67. Pandey A, Vaduganathan M, Arora S, *et al.* Temporal Trends in Prevalence and Prognostic Implications of Comorbidities Among Patients With Acute Decompensated Heart Failure: The ARIC Study Community Surveillance. *Circulation* 2020;**142**:230-243. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047019
68. Patel RB, Fonarow GC, Greene SJ, *et al.* Kidney Function and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:330-343. doi: 10.1016/j.jacc.2021.05.002
69. Ojo AO, Held PJ, Port FK, *et al.* Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;**349**:931-940. doi: 10.1056/NEJMoa021744
70. Gardner RS, Chong KS, O'Meara E, *et al.* Renal dysfunction, as measured by the modification of diet in renal disease equations, and outcome in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2007;**28**:3027-3033. doi: 10.1093/eurheartj/ehm480
71. Russell SD, Rogers JG, Milano CA, *et al.* Renal and hepatic function improve in advanced heart failure patients during continuous-flow support with the HeartMate II left ventricular assist device. *Circulation* 2009;**120**:2352-2357. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814863
72. Giamouzis G, Butler J, Triposkiadis F. Renal function in advanced heart failure. *Congest Heart Fail* 2011;**17**:180-188. doi: 10.1111/j.1751-7133.2011.00240.x
73. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, *et al.* Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;**113**:671-678. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506
74. Beldhuis IE, Lam CSP, Testani JM, *et al.* Evidence-Based Medical Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2022;**145**:693-712. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.052792
75. Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, *et al.* Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol* 2020;**17**:641-655. doi: 10.1038/s41569-020-0379-7

76. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, *et al.* Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:1338-1352. doi: 10.1002/ejhf.1492
77. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *Eur Heart J* 2017;**38**:1872-1882. doi: 10.1093/eurheartj/ehx035
78. Volpe M, Magri P, Rao MA, *et al.* Intrarenal determinants of sodium retention in mild heart failure: effects of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension* 1997;**30**:168-176. doi: 10.1161/01.hyp.30.2.168
79. de la Espriella R, Cobo M, Santas E, *et al.* Assessment of filling pressures and fluid overload in heart failure: an updated perspective. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2023;**76**:47-57. doi: 10.1016/j.rec.2022.07.009
80. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC, Jr., *et al.* Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007;**297**:1332-1343. doi: 10.1001/jama.297.12.1332
81. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Jr., *et al.* Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;**297**:1319-1331. doi: 10.1001/jama.297.12.1319
82. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, *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**:835-843. doi: 10.1093/eurheartj/ehs444
83. Trullas JC, Morales-Rull JL, Casado J, *et al.* Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J* 2023;**44**:411-421. doi: 10.1093/eurheartj/ehac689
84. Mullens W, Dauw J, Martens P, *et al.* Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med* 2022;**387**:1185-1195. doi: 10.1056/NEJMoa2203094
85. Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, Swan HJ. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (first of two parts). *N Engl J Med* 1976;**295**:1356-1362. doi: 10.1056/NEJM197612092952406
86. Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, Swan HJ. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (second of two parts). *N Engl J Med* 1976;**295**:1404-1413. doi: 10.1056/NEJM197612162952505
87. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, *et al.* Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 2005;**294**:1625-1633. doi: 10.1001/jama.294.13.1625
88. Cooper LB, Mentz RJ, Stevens SR, *et al.* Hemodynamic Predictors of Heart Failure Morbidity and Mortality: Fluid or Flow? *J Card Fail* 2016;**22**:182-189. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.11.012
89. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;**37**:2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128

90. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, *et al.* The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;**35**:1-23. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.023
91. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;**339**:321-328. doi: 10.1056/NEJM199807303390507
92. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *European Journal of Heart Failure* 2004;**6**:257-260. doi: 10.1016/j.ejheart.2003.12.015
93. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, *et al.* Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:715-731. doi: 10.1002/ejhf.1494
94. Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J* 2016;**37**:2097-2104. doi: 10.1093/eurheartj/ehw164
95. Hubert A, Girerd N, Le Breton H, *et al.* Diagnostic accuracy of lung ultrasound for identification of elevated left ventricular filling pressure. *Int J Cardiol* 2019;**281**:62-68. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.055
96. Imanishi J, Maeda T, Ujiro S, *et al.* Association between B-lines on lung ultrasound, invasive haemodynamics, and prognosis in acute heart failure patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2023;**12**:115-123. doi: 10.1093/ehjacc/zuac158
97. Gargani L, Frassi F, Soldati G, *et al.* Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: a comparison with natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail* 2008;**10**:70-77. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.10.009
98. Pivetta E, Goffi A, Nazerian P, *et al.* Lung ultrasound integrated with clinical assessment for the diagnosis of acute decompensated heart failure in the emergency department: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:754-766. doi: 10.1002/ejhf.1379
99. Buessler A, Chouihed T, Duarte K, *et al.* Accuracy of Several Lung Ultrasound Methods for the Diagnosis of Acute Heart Failure in the ED: A Multicenter Prospective Study. *Chest* 2020;**157**:99-110. doi: 10.1016/j.chest.2019.07.017
100. Platz E, Lewis EF, Uno H, *et al.* Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. *Eur Heart J* 2016;**37**:1244-1251. doi: 10.1093/eurheartj/ehv745
101. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, *et al.* Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:1172-1181. doi: 10.1002/ejhf.344
102. Platz E, Merz AA, Jhund PS, *et al.* Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:1154-1163. doi: 10.1002/ejhf.839
103. Rastogi T, Bozec E, Pellicori P, *et al.* Prognostic Value and Therapeutic Utility of Lung Ultrasound in Acute and Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;**15**:950-952. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.11.024
104. Gargani L, Girerd N, Platz E, *et al.* Lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a clinical consensus statement of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023;**24**:1569-1582. doi: 10.1093/ehjci/jead169



105. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:233-270. doi: 10.1093/ehjci/jev014
106. Moreno FL, Hagan AD, Holmen JR, *et al.* Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function. *Am J Cardiol* 1984;**53**:579-585. doi: 10.1016/0002-9149(84)90034-1
107. Brennan JM, Blair JE, Goonewardena S, *et al.* Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;**20**:857-861. doi: 10.1016/j.echo.2007.01.005
108. Magnino C, Omede P, Avenatti E, *et al.* Inaccuracy of Right Atrial Pressure Estimates Through Inferior Vena Cava Indices. *Am J Cardiol* 2017;**120**:1667-1673. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.07.069
109. 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**:1160-1169. doi: 10.1161/01.cir.93.6.1160
110. Pellicori P, Carubelli V, Zhang J, *et al.* IVC diameter in patients with chronic heart failure: relationships and prognostic significance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:16-28. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.08.012
111. Pellicori P, Shah P, Cuthbert J, *et al.* Prevalence, pattern and clinical relevance of ultrasound indices of congestion in outpatients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:904-916. doi: 10.1002/ejhf.1383
112. Palazzuoli A, Ruocco G, Franci B, *et al.* Ultrasound indices of congestion in patients with acute heart failure according to body mass index. *Clin Res Cardiol* 2020;**109**:1423-1433. doi: 10.1007/s00392-020-01642-9
113. Mullens W, Damman K, Harjola VP, *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**:137-155. doi: 10.1002/ejhf.1369
114. Dauw J, Martens P, Tersalvi G, *et al.* Diuretic response and effects of diuretic omission in ambulatory heart failure patients on chronic low-dose loop diuretic therapy. *Eur J Heart Fail* 2021;**23**:1110-1119. doi: 10.1002/ejhf.2145
115. Martens P, Verbrugge FH, Boonen L, *et al.* Value of routine investigations to predict loop diuretic down-titration success in stable heart failure. *Int J Cardiol* 2018;**250**:171-175. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.018
116. Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, *et al.* Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial. *Eur Heart J* 2019;**40**:3605-3612. doi: 10.1093/eurheartj/ehz554
117. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, *et al.* The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;**113**:1424-1433. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102
118. Sweitzer NK, Lopatin M, Yancy CW, Mills RM, Stevenson LW. Comparison of clinical features and outcomes of patients hospitalized with heart failure and normal ejection fraction (> or =55%) versus those with mildly reduced (40% to 55%) and moderately to severely reduced (<40%) fractions. *Am J Cardiol* 2008;**101**:1151-1156. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.12.014

119. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, *et al.* Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1268-1274. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.072
120. Hanberg JS, Sury K, Wilson FP, *et al.* Reduced Cardiac Index Is Not the Dominant Driver of Renal Dysfunction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:2199-2208. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.058
121. Damman K, van Deursen VM, Navis G, *et al.* 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**:582-588. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.080
122. Iacoviello M, Puzzovivo A, Monitillo F, *et al.* Independent role of high central venous pressure in predicting worsening of renal function in chronic heart failure outpatients. *Int J Cardiol* 2013;**162**:261-263. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.088
123. Blake WD, Wegria R, *et al.* Effect of increased renal venous pressure on renal function. *Am J Physiol* 1949;**157**:1-13. doi: 10.1152/ajplegacy.1949.157.1.1
124. Hall PW, 3rd, Selkurt EE. Effects of partial graded venous obstruction on electrolyte clearance by the dog's kidney. *Am J Physiol* 1951;**164**:143-154. doi: 10.1152/ajplegacy.1950.164.1.143
125. Firth JD, Raine AE, Ledingham JG. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet* 1988;**1**:1033-1035. doi: 10.1016/s0140-6736(88)91851-x
126. Doty JM, Saggi BH, Sugerman HJ, *et al.* Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J Trauma* 1999;**47**:1000-1003. doi: 10.1097/00005373-199912000-00002
127. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, *et al.* Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:589-596. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.068
128. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001;**345**:574-581. doi: 10.1056/NEJMoa010641
129. Damman K, Voors AA, Hillege HL, *et al.* Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. *Eur J Heart Fail* 2010;**12**:974-982. doi: 10.1093/eurjhf/hfq118
130. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 2005;**330**:625. doi: 10.1136/bmj.330.7492.625
131. Tsutsui H, Albert NM, Coats AJS, *et al.* Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *Eur J Heart Fail* 2023;**25**:616-631. doi: 10.1002/ejhf.2848
132. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, *et al.* Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J* 2000;**140**:840-847. doi: 10.1067/mhj.2000.110933
133. Gheorghide M, Filippatos G. Reassessing treatment of acute heart failure syndromes: the ADHERE Registry. *European Heart Journal Supplements* 2005;**7**:B13-B19. doi: 10.1093/eurheartj/sui008
134. Meekers E, Dauw J, Martens P, *et al.* Renal function and decongestion with acetazolamide in acute decompensated heart failure: the ADVOR trial. *Eur Heart J* 2023;**44**:3672-3682. doi: 10.1093/eurheartj/ehad557

135. Thygesen K, Mair J, Mueller C, *et al.* Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2012;**33**:2001-2006. doi: 10.1093/eurheartj/ehq509
136. Bjork JB, Alton KK, Georgiopoulou VV, Butler J, Kalogeropoulos AP. Defining Advanced Heart Failure: A Systematic Review of Criteria Used in Clinical Trials. *J Card Fail* 2016;**22**:569-577. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.03.003
137. Chaudhry SP, Stewart GC. Advanced Heart Failure: Prevalence, Natural History, and Prognosis. *Heart Fail Clin* 2016;**12**:323-333. doi: 10.1016/j.hfc.2016.03.001
138. Cowger JA, Radjef R. Advanced Heart Failure Therapies and Cardiorenal Syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;**25**:443-453. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.012
139. Shah MR, Hasselblad V, Stinnett SS, *et al.* Hemodynamic profiles of advanced heart failure: association with clinical characteristics and long-term outcomes. *J Card Fail* 2001;**7**:105-113. doi: 10.1054/jcaf.2001.24131
140. Narang N, Chung B, Nguyen A, *et al.* Discordance Between Clinical Assessment and Invasive Hemodynamics in Patients With Advanced Heart Failure. *J Card Fail* 2020;**26**:128-135. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.08.004
141. Morley D, Brozena SC. Assessing risk by hemodynamic profile in patients awaiting cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1994;**73**:379-383. doi: 10.1016/0002-9149(94)90012-4
142. Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, *et al.* Value of clinician assessment of hemodynamics in advanced heart failure: the ESCAPE trial. *Circ Heart Fail* 2008;**1**:170-177. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.769778
143. DEMANDE D'ACCÈS AUX DONNÉES INDIVIDUELLES ISSUES DES PRÉLÈVEMENTS ET DES GREFFES D'ORGANES ET DE TISSUS. <https://www.agence-biomedecine.fr/Demande-d-acces-aux-donnees-individuelles-issues-des-prelevements-et-des>
144. Baudry G, Sebbag L, Bourdin J, *et al.* Haemodynamic parameters associated with renal function prior to and following heart transplantation. *ESC Heart Fail* 2021;**8**:4944-4954. doi: 10.1002/ehf2.13534
145. Baudry G, Bourdin J, Mocan R, *et al.* Prognosis of Advanced Heart Failure Patients according to Their Hemodynamic Profile Based on the Modified Forrester Classification. *J Clin Med* 2022;**11**:3663, pmid = 35806946. doi: 10.3390/jcm11133663
146. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet* 2019;**393**:1034-1044. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31808-7
147. Carubelli V, Metra M, Lund LH. Negotiating renal dysfunction when treating patients with heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018;**16**:113-122. doi: 10.1080/14779072.2018.1422178
148. Damman K, Navis G, Smilde TD, *et al.* Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007;**9**:872-878. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.05.010
149. Guglin M, Rivero A, Matar F, Garcia M. Renal dysfunction in heart failure is due to congestion but not low output. *Clin Cardiol* 2011;**34**:113-116. doi: 10.1002/clc.20831
150. 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 22-14. doi: 10.2165/00003495-199000394-00004

151. Metra M, Dinatolo E, Dasseni N. The New Heart Failure Association Definition of Advanced Heart Failure. *Card Fail Rev* 2019;**5**:5-8. doi: 10.15420/cfr.2018.43.1
152. Kristensen SL, Gustafsson F. Advanced heart failure: time to screen? *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:1504-1505. doi: 10.1002/ejhf.2624
153. Kumar A, Howard A, Thomas CP. Estimated Glomerular Filtration Rate at Transplant Listing and Other Predictors of Post-Heart Transplant Mortality and the Development of ESRD. *Transplantation* 2020;**104**:2444-2452. doi: 10.1097/TP.0000000000003159
154. Kolsrud O, Karason K, Holmberg E, et al. Renal function and outcome after heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;**155**:1593-1604 e1591. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.11.087
155. Rubel JR, Milford EL, McKay DB, Jarcho JA. Renal insufficiency and end-stage renal disease in the heart transplant population. *J Heart Lung Transplant* 2004;**23**:289-300. doi: 10.1016/S1053-2498(03)00191-8
156. Brisco MA, Coca SG, Chen J, et al. Blood urea nitrogen/creatinine ratio identifies a high-risk but potentially reversible form of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure. *Circ Heart Fail* 2013;**6**:233-239. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968230
157. Forrester JS, Waters DD. Hospital treatment of congestive heart failure. Management according to hemodynamic profile. *Am J Med* 1978;**65**:173-180. doi: 10.1016/0002-9343(78)90707-6
158. Agostoni P, Corra U, Cattadori G, et al. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: a multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol* 2013;**167**:2710-2718. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.113
159. Gorodeski EZ, Chu EC, Chow CH, et al. Application of the Seattle Heart Failure Model in ambulatory patients presented to an advanced heart failure therapeutics committee. *Circ Heart Fail* 2010;**3**:706-714. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.944280
160. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Giamouzis G, et al. Utility of the Seattle Heart Failure Model in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:334-342. doi: 10.1016/j.jacc.2008.10.023
161. Dorent R, Jasseron C, Audry B, et al. New French heart allocation system: Comparison with Eurotransplant and US allocation systems. *Am J Transplant* 2020;**20**:1236-1243. doi: 10.1111/ajt.15816
162. Jasseron C, Legeai C, Jacquelinet C, et al. Prediction of Waitlist Mortality in Adult Heart Transplant Candidates: The Candidate Risk Score. *Transplantation* 2017;**101**:2175-2182. doi: 10.1097/TP.0000000000001724
163. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med* 2017;**377**:1964-1975. doi: 10.1056/NEJMra1703100
164. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:1178-1195. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.059
165. Coiro S, Girerd N, McMurray JJV, et al. Diuretic therapy as prognostic enrichment factor for clinical trials in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2021;**110**:1308-1320. doi: 10.1007/s00392-021-01851-w
166. Nuzzi V, Cannata A, Pellicori P, et al. Diuretic dose trajectories in dilated cardiomyopathy: prognostic implications. *Clin Res Cardiol* 2023;**112**:419-430. doi: 10.1007/s00392-022-02126-8

167. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, *et al.* Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;**377**:658-666. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60101-3

168. Brugts JJ, Radhoe SP, Clephas PRD, *et al.* Remote haemodynamic monitoring of pulmonary artery pressures in patients with chronic heart failure (MONITOR-HF): a randomised clinical trial. *Lancet* 2023;**401**:2113-2123. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00923-6