

Ultrafiltration veineuse isolée dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque congestive et du syndrome cardiorenal

Veno-Venous Ultrafiltration for Congestive Heart Failure and Cardiorenal Syndrome

V. Brunot · D. Daubin · N. Besnard · V. Gilles · O. Jonquet · K. Klouche

Reçu le 22 mai 2014 ; accepté le 5 août 2014
© SRLF et Lavoisier SAS 2014

Résumé L'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et le syndrome cardiorenal (SCR) se manifestent principalement par une rétention hydrosodée et une congestion veineuse secondaires à une activation inadaptée des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) et sympathique, et à une élévation de la pression de l'oreillette droite et du retour veineux. Le traitement qui vise à rompre ce cercle vicieux fait appel dans tous les cas aux diurétiques de l'anse. La survenue d'une résistance aux diurétiques et de leurs effets adverses est cependant fréquente dans l'histoire de la maladie, obérant sensiblement la prise en charge et le pronostic. L'ultrafiltration veineuse, en réalisant une déplétion hydrosodée effective et contrôlée, représente dans ces conditions une alternative appréciable. Elle permettrait une amélioration des paramètres cliniques et hémodynamiques et le rétablissement de l'équilibre neurohormonal et de la réponse aux diurétiques. Cet article, soulignant le rôle capital de la congestion veineuse — principale cible thérapeutique — dans le SCR, se propose de préciser l'apport de l'ultrafiltration isolée dans ce contexte tout en explicitant ses modalités et techniques de mise en œuvre pratiques. Il tente de tracer, en dépit de résultats parfois controversés, les indications actuelles et les perspectives futures de cette technique dans le SCR.

Mots clés Insuffisance cardiaque congestive · Diurétiques · Syndrome cardiorenal · Ultrafiltration · Insuffisance cardiaque réfractaire

Abstract Heart failure and cardiorenal syndrome (CRS) are mainly characterized by extracellular fluid retention and venous congestion. Pathophysiology associates increase in atrial venous pressure to maladaptive activation of renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems. Relief of congestive symptoms is usually achieved by the use of loop diuretics. However, resistance to diuretics may occur early in the course of the disease and may worsen outcome. In these settings, the safe and controlled removal of sodium and water from the whole blood using isolated veno-venous ultrafiltration (UF) represents an interesting therapeutic option. It may improve clinical and hemodynamic presentation and restores neuro-hormonal balance and response to diuretics in congestive heart failure patients. Underlining the key-role of fluid overload and venous congestion, this review presents UF benefits and describes its technical and practical issues in CRS. Despite controversial results, UF current indications and future perspectives in CRS are discussed.

Keywords Congestive heart failure · Diuretics · Cardiorenal syndrome · Ultrafiltration · Refractory heart failure

Introduction

L'insuffisance cardiaque (IC) est une pathologie fréquente et grevée d'une forte morbidité [1]. Elle est indépendamment associée avec une altération aiguë de la fonction rénale et/ou une progression d'une insuffisance rénale préexistante [2]. L'IC, qu'elle soit aiguë ou chronique, induit une dysfonction rénale caractérisant le syndrome cardiorenal (SCR) [3–5]. La prise en charge des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque congestive (ICC) ou d'une atteinte cardiaque et rénale concomitante, représente un véritable défi thérapeutique, car le traitement spécifique de la défaillance cardiaque entraîne invariablement des effets néfastes

V. Brunot · D. Daubin · N. Besnard · V. Gilles · O. Jonquet · K. Klouche (✉)
Service de réanimation médicale, CHU Lapeyronie,
371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud,
F-34295 Montpellier, France
e-mail : k-klouche@chu-montpellier.fr

K. Klouche
UMR 204, Nutripass, université de Montpellier-I,
F-34093 Montpellier cedex 5, France

sur la fonction rénale. La physiopathologie très complexe de l'ICC et du SCR, du fait des interactions cardiorenales, nous apprend que la cible thérapeutique première est la correction de l'inflation hydrosodée et de la congestion veineuse [6,7]. Si dans la majorité des cas, les diurétiques suffisent à résoudre cet état de fait, il se développe parfois une résistance aux diurétiques indiquant une aggravation de la pathologie et de son pronostic et imposant la recherche d'une autre thérapeutique [8,9]. Dans ces circonstances, l'ultrafiltration (UF) veineuse isolée représente une alternative attractive du fait d'une action rapide et efficace. La place actuelle de l'UF dans l'arsenal thérapeutique de l'ICC reste cependant discutée du fait des complications potentielles induites par la technique et de certains résultats controversés. Dans cette revue, nous rappelons les bases physiopathologiques du SCR pour préciser le rationnel d'utilisation de l'UF en décrivant ses modalités pratiques de mise en place et d'utilisation. Ses indications et son rôle actuels dans la prise en charge de l'ICC sont discutés à la lumière des derniers essais randomisés.

Insuffisance cardiaque congestive et syndrome cardiorenal

L'ICC est la conséquence d'interactions bidirectionnelles entre le cœur et le rein aboutissant au SCR qui évolue progressivement d'un stade aigu vers un stade chronique.

Au stade précoce ou aigu définissant le SCR aigu ou de type 1, la survenue et la sévérité d'une IC aiguë entraînent une dégradation rapide et aiguë de la fonction rénale : dysfonction/insuffisance rénale aiguë (IRA) [5]. L'IC aiguë peut être liée à des causes diverses, mais elle est dans 60 à 70 % des cas d'origine ischémique [1]. Les circonstances de sa survenue peuvent revêtir plusieurs formes : décompensation aiguë inaugurale d'une IC, exacerbation aiguë d'une IC chronique ou IC réfractaire. Plusieurs situations cliniques peuvent se rencontrer comme un œdème aigu du poumon hypertensif associé à une fonction systolique ventriculaire gauche souvent préservée, un état d'anasarque/rétention hydrosodée, un choc cardiogénique (30 % des cas) ou une insuffisance ventriculaire droite prédominante. La dysfonction rénale est aiguë, facilitée par l'existence d'une insuffisance rénale chronique sous-jacente. Son incidence et son intensité sont dépendantes de la sévérité de l'atteinte cardiaque, elle apparaît dans plus de 70 % des cas lors d'un choc cardiogénique [4,10]. Elle est en majeure partie d'origine fonctionnelle caractérisée par une augmentation de la créatininémie, une diminution de la diurèse, une baisse de la natriurèse (NaU) inférieure à 20 mmol/l avec fraction d'excrétion du sodium (EFNa) inférieure à 1 % et une résistance ou réponse diminuée aux diurétiques. Elle représente un facteur indépendant de mortalité [11].

Dans la phase plus tardive, une décompensation cardiaque chronique est associée à une atteinte rénale chronique d'origine ischémique définissant le SCR chronique ou de type 2. La décompensation cardiaque chronique est liée le plus souvent à une dysfonction ventriculaire gauche chronique, à une cardiopathie arythmogène, à une cardiopathie congénitale, à une péricardite constrictive ou à une ischémie coronaire chronique. L'atteinte rénale est une atteinte organique liée principalement à une hypoperfusion rénale chronique, marquée elle aussi par une résistance ou une réponse diminuée aux diurétiques.

Quel que soit le type de SCR, la symptomatologie est dominée par les signes congestifs et la dyspnée tandis que l'état hémodynamique est variable et conditionne la prise en charge [12].

Physiopathologie de l'ICC et du SCR

Dans le SCR aigu, la défaillance cardiaque aiguë induit une détérioration fonctionnelle rénale par le biais de la sécrétion et de la libération de facteurs neurohumoraux en majorité vasoconstricteurs dont le but est de préserver la pression artérielle systémique. C'est en effet la baisse du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique entraînant une baisse de la pression artérielle et donc de la volémie efficace qui stimule les systèmes rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) et sympathique, les catécholamines, la vasopressine, l'endothéline et les facteurs atriaux natriurétiques (FAN et BNP) [13,14]. Il en résulte une vasoconstriction systémique entraînant une vasoconstriction des artères rénales avec une hypoperfusion rénale induisant une réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG) et une rétention hydrosodée [15]. Ces perturbations rénales aboutissent à une surcharge hydrosodée, à l'augmentation des pressions de retour veineux (pression de remplissage ventriculaire) et à une congestion veineuse aggravant l'IC (Fig. 1). L'IRA au cours de l'IC aiguë est ainsi liée à une hypoperfusion rénale secondaire au bas débit cardiaque mais également à une élévation de la précharge cardiaque — congestion veineuse — qui retentit sur le rein conduisant à une diminution de la pression de perfusion rénale (Fig. 2). La congestion veineuse semble cependant être le facteur déterminant dans la détérioration de la fonction rénale dans l'IC [10,16–18]. L'effet délétère de l'élévation de la pression veineuse centrale (PVC) sur la fonction rénale a été en effet prouvé par l'investigation par cathétérisme droit de 2 557 patients en IC [18]. En outre, dans une cohorte prospective de 145 patients admis pour exacerbation aiguë sur IC chronique, l'altération du DFG — survenue d'une IRA — était corrélée à l'élévation de la PVC indépendamment de l'index cardiaque, de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) et de la pression artérielle pulmonaire moyenne [10,17]. L'élévation de la

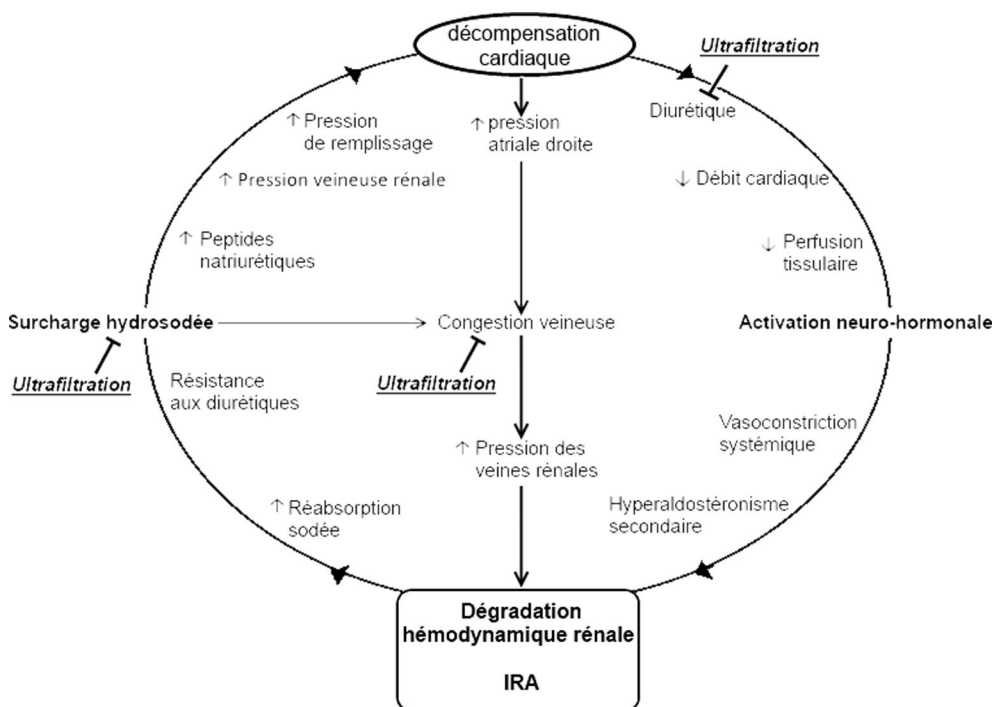


Fig. 1 Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque congestive et du syndrome cardiorénal (SCR). Effets des diurétiques et de l'ultrafiltration. La physiopathologie du SCR souligne l'existence d'un cercle vicieux entretenu par la congestion veineuse et l'activation inadap-tée du système rénine-angiotensine-aldosté-rone favorisée par les diurétiques de l'anse. L'ultrafiltration permet de rompre le cercle vicieux du SCR en agissant aux deux niveaux IRA : insuffisance rénale aiguë

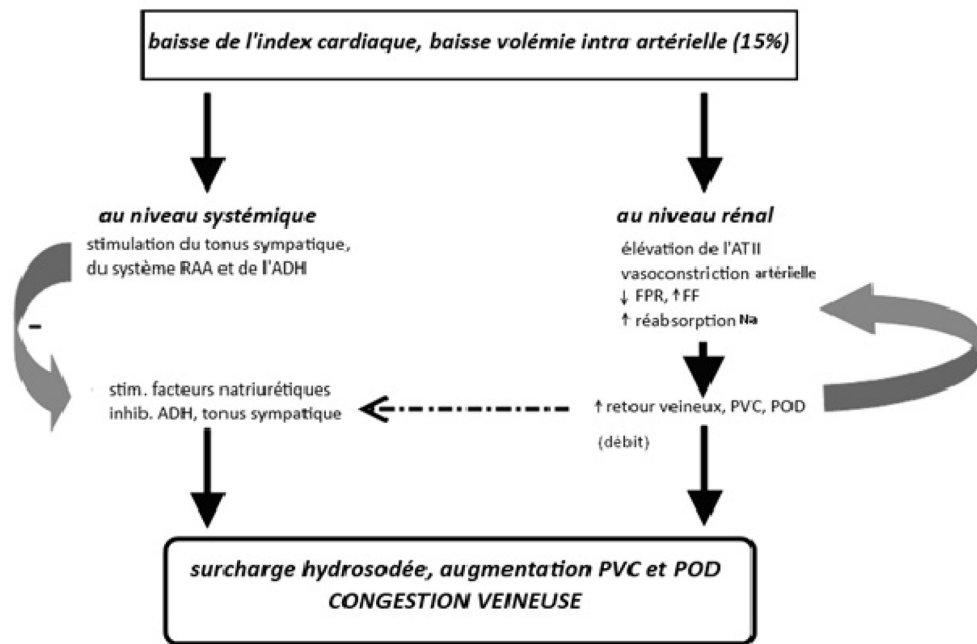


Fig. 2 Mécanismes de l'altération de la fonction rénale dans l'insuffisance cardiaque aiguë SRAA : système rénine-angiotensine-aldos-térone ; ADH : hormone antidiurétique ; PVC : pression veineuse centrale ; POD : pression oreillette droite ; FPR : flux plasmatique rénal ; FF : fraction de filtration ; Na : sodium

pression dans les veines rénales a été depuis longtemps incriminée dans la diminution de la diurèse et de la natriurèse chez l'animal [19]. En effet, l'augmentation de la « post-charge » et de la pression intrarénale entraînant une baisse de la différence de pression artérioveineuse diminue la pression de perfusion rénale et de filtration glomérulaire entraînant une rétention d'eau et de sodium [5,20]. Il faut y ajouter le fait qu'une inflation hydrosodée est un état quasi constant chez les insuffisants cardiaques sans que cela soit forcément décelable cliniquement. L'évaluation par albumine marquée de l'état d'hydratation de 43 insuffisants cardiaques dont le statut était jugé cliniquement normal a montré que 65 % d'entre eux étaient en hypervolémie [21]. Cette étude trouvait, par ailleurs, que l'hypervolémie était prédictive de la nécessité d'une transplantation cardiaque urgente et de la mortalité. Enfin, la surcharge volémique est associée à une augmentation des marqueurs du stress oxydant, de l'activité inflammatoire et de la dysfonction endothéliale via l'activation du système RAA [8].

Dans le SCR chronique, l'ICC induit une vasoconstriction prolongée des artères rénales et une hypoperfusion rénale chronique dont les conséquences sont des lésions ischémiques rénales : ischémie glomérulaire, atrophie et fibrose tubulaire. Le résultat est une atrophie rénale progressive et une insuffisance rénale organique progressive [22,23]. La physiopathologie du SCR souligne l'indispensable nécessité de rompre le cercle vicieux de la rétention hydrosodée et de la congestion veineuse pour espérer une relance de la diurèse et une amélioration de la fonction cardiaque et rénale.

Épidémiologie et prévalence du SCR

La fréquence de survenue de l'insuffisance rénale, aiguë ou chronique, est significative au cours de l'IC : plus de la moitié des insuffisants cardiaques ont une altération de leur fonction rénale [24]. Cette fréquence risque de s'aggraver dans les années à venir en raison de l'augmentation de la durée de vie des insuffisants cardiaques et des facteurs de risques cardiovasculaires (hypertension artérielle, diabète sucré) [24,25].

Selon plusieurs études, l'incidence de l'association de l'aggravation aiguë de la fonction rénale à une IC et à un syndrome coronarien aigu (SCR de type 1) est estimée à 24–45 % et 9–19 % respectivement [5,10,26–31]. Les différences rapportées dans l'estimation de cette incidence s'expliquent par l'usage d'une définition variable de la dysfonction rénale : élévation de la créatininémie supérieure ou égale à 26,5 ou à 44,2 $\mu\text{mol/l}$; supérieure ou égale à 25 % ou à 50 % par rapport à celle d'admission, ou la combinaison d'une élévation supérieure ou égale à 26,5 $\mu\text{mol/l}$ et supérieure à 25 % de la basale. D'autres études considèrent qu'il

existe un SCR dès que la créatininémie s'élève de plus de 8 $\mu\text{mol/l}$ ou que le DFG baisse. L'utilisation d'une définition claire et homogène comme celle recommandée par les KDIGO [32] serait à ce titre salutaire. L'hétérogénéité des populations étudiées explique aussi ces différences.

La plupart des études montrent aussi que l'IRA au cours de l'IC et du syndrome coronarien aigu survient dès les premiers jours d'hospitalisation et que son incidence augmente au fur et à mesure de la prolongation de celle-ci [5]. Au septième jour, près de 60 % des patients ont une élévation de la créatininémie supérieure à 0,1 mg/dl et près de 20 % supérieure à 0,5 mg/dl [33]. La survenue d'un SCR aigu est significativement associée à une évolution défavorable [24,25,34,35]. L'IRA, dans ce contexte, est associée à une augmentation d'environ 50 % du risque relatif de mortalité [36,37]. Elle est également associée à une durée d'hospitalisation plus longue, à une augmentation du recours à la ventilation mécanique, de la fréquence des hospitalisations et à une évolution plus rapide vers l'insuffisance rénale chronique de stades IV et V [5,24–26]. Le degré d'altération de la fonction rénale à l'admission d'une IC aiguë est aussi un facteur pronostique majeur [26,36]. Dans le registre ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry), la mortalité hospitalière est inférieure à 2 % en l'absence d'insuffisance rénale chronique mais avoisine 7,6 % pour un DFG compris entre 15 et 29 ml/min par 1,73 m² [25]. Plus que la créatininémie ou le DFG, c'est le taux d'urée plasmatique qui est régulièrement retrouvé comme principal facteur de risque indépendant de mortalité à l'admission [38].

Le suivi à long terme de patients IC chroniques dont la fonction rénale de départ était normale a montré que 7,2 % d'entre eux présentaient une élévation de la créatininémie supérieure à 35,4 $\mu\text{mol/l}$ et 34 % une baisse de leur DFG supérieure à 15 ml/min par 1,73 m² au bout de la neuvième année [2]. L'atteinte cardiovasculaire chronique était un facteur de risque d'aggravation de la fonction rénale et de survenue de SCR type 2 (odds ratio : 1,7).

Prise en charge thérapeutique de l'ICC et du SCR

La prise en charge de l'ICC et du SCR implique premièrement d'évaluer la fonction cardiaque par l'examen clinique, les taux plasmatiques de biomarqueurs cardiaques comme le BNP ou/et la troponine [5,8], et par l'estimation du débit cardiaque et/ou de la fraction d'éjection ventriculaire par échocardiographie-doppler transthoracique ou/et transœsophagienne, ou par d'autres moyens invasifs (cathétérisme droit, thermodilution transpulmonaire). Deuxièmement, il faut rechercher la lésion causale et la traiter dans la mesure du possible, comme un syndrome coronarien (reperfusion

myocardique), une valvulopathie aiguë, une endocardite aiguë valvulaire ou un trouble du rythme... Le traitement symptomatique de la défaillance cardiaque vise à améliorer la contractilité myocardique grâce à des thérapeutiques diverses dont le choix et l'utilisation dépendent surtout de l'état hémodynamique sous-jacent : vasodilatateurs artériels et veineux (nitroprussiate, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [ARA II], inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC], inhibiteurs de l'aldostérone), inotropes, bêtabloqueurs (dans certains cas particuliers). Il faut enfin lutter contre la rétention hydrosodée principalement par l'utilisation des diurétiques : thiazidiques et surtout diurétiques de l'anse, accessoirement par l'usage des antagonistes de la vasopressine [9].

Dans le SCR aigu, la stratégie thérapeutique se focalise sur le contrôle de la balance hydrosodée et sur la correction de l'inflation hydrosodée [39]. Les bloqueurs du système RAA qui contribuent à la détérioration de la fonction rénale sont le plus souvent suspendus temporairement afin de maintenir ou ne pas altérer le DFG [5,6].

Dans le SCR chronique, les diurétiques sont nécessaires pour lutter contre la rétention hydrosodée, mais les thérapeutiques bloquant le système RAA sont capitales : IEC, ARAII, antialdostérones, bêtabloqueurs (ceux indiqués dans l'IC) [5,6].

La restriction hydrosodée associée aux diurétiques de l'anse (ou aux antialdostérones) permet dans la majorité des cas de traiter l'IC et d'améliorer les symptômes liés à la congestion veineuse [39]. Bien qu'un quelconque bénéfice des diurétiques de l'anse sur la mortalité de l'ICC n'ait jamais été clairement démontré, ils restent largement utilisés [40-42]. Leur maniabilité n'est cependant pas toujours aisée, et leur usage n'est pas dénué d'effets délétères. Ils peuvent induire des désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie,

hyponatrémie, hypomagnésémie qui peuvent avoir des conséquences fâcheuses dans certaines circonstances [43]. Ils stimulent le système nerveux sympathique et RAA, induisant le remodelage fonctionnel et structural du néphron [44], et réduisent le DFG [45] contribuant à l'aggravation de la dysfonction ventriculaire [43,46] (Tableau 1). Il a été montré que l'utilisation de fortes doses de diurétiques, parfois nécessaires pour lutter contre la congestion veineuse chez les patients ayant une défaillance cardiaque et rénale, était associée avec une surmortalité [47-49].

La défaillance cardiaque évoluant et s'aggravant, il s'installe progressivement une résistance aux diurétiques. Celle-ci correspond à la nécessité de majorer fortement la posologie des diurétiques de l'anse afin d'obtenir une réponse clinique ou à l'impossibilité d'obtenir une réponse satisfaisante (diurèse < 0,3 ml/kg par heure) malgré de fortes doses. Sachant que sa définition est variable selon les études, elle intéresse environ un tiers des ICC et est un marqueur de gravité et de pronostic péjoratif [11,12,48]. Plusieurs facteurs sont impliqués dans cette résistance dont le phénomène de *braking* (réduction de la réponse natriurétique aux diurétiques), le phénomène de rebond postdiurétique, et une inadéquation de la dose prescrite du fait de l'aggravation de la défaillance cardiaque et/ou rénale (Tableau 2). Plusieurs moyens thérapeutiques ont été proposés pour contrecarrer la résistance aux diurétiques de l'anse : l'association aux antialdostérones, aux diurétiques thiazidiques [50,51], l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse par voie intraveineuse en bolus répétés ou en perfusion continue notamment en cas d'insuffisance rénale (car diminution de l'excrétion tubulaire de furosémide) et cardiaque (congestion digestive diminuant l'absorption) [52].

Les difficultés inhérentes à l'usage des diurétiques et parfois leur inefficacité dans l'ICC dite réfractaire ont abouti au

Tableau 1 Effets comparés des diurétiques et de l'ultrafiltration (UF) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive et du syndrome cardiorenal

Diurétiques de l'anse de Henlé	UF isolée veineuse
Diurèse : urine hypotonique	Ultrafiltrat : isotonique au plasma
Troubles métaboliques (hypo-/kaliémie/natrémie/magnésémie...)	Pas de variation ionique ou osmotique
Risque de dégradation de la fonction rénale	Amélioration possible de la fonction rénale
Résistance aux diurétiques : adaptation de la posologie complexe et non standardisée	Contrôle précis et adaptable du taux d'ultrafiltration
Activation neurohormonale directe	Pas d'activation neurohormonale directe
Efficacité et sécurité d'emploi non démontrées	Efficacité et sécurité d'emploi démontrées dans certains essais randomisés
Effets secondaires : toxidermie médicamenteuse, photosensibilité, ototoxicité...	Nécessité d'un accès vasculaire, d'une anticoagulation et de maîtrise de la technique ; complications de la circulation extracorporelle : anticoagulation, infections, bio-incompatibilité... ; hypotension artérielle en cas d'UF trop importante ou trop rapide

Tableau 2 Mécanismes de résistance aux diurétiques			
Type de résistance	Expression clinique	Mécanisme	Conduite à tenir
Phénomène de <i>braking</i>	Administration de diurétiques au long cours induisant une réduction de la réponse natriurétique	1/ Stimulation du SRAA et du système nerveux sympathique 2/ Hypertrophie tubulaire distale et de la macula densa	Antialdostérone
Phénomène de rebond postdiurétique	Réabsorption sodée postdiurétique	1/ Baisse de la volémie entraînant une stimulation du SRAA 2/ ↓ de la délivrance sodée distale	Diurétiques thiazidiques
Inadéquation de la dose prescrite	↑ du seuil d'efficacité des diurétiques de l'anse en cas d'insuffisance cardiaque ou rénale	↓ de la concentration des diurétiques	1/ ↑ des doses de diurétiques 2/ Intraveineux > oral 3/ Bolus répétés ou perfusion continue
SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone.			

développement de méthodes alternatives permettant l'élimination de l'eau et du sodium en excès [10,53]. L'UF isolée veineuse représente actuellement la méthode la plus prometteuse et la plus étudiée.

UF veineuse isolée

En cas de résistance prouvée aux diurétiques et d'échec du traitement conventionnel de l'ICC définissant l'IC réfractaire, l'UF veineuse est une alternative thérapeutique qui doit être envisagée. Elle est utilisée isolément ou intégrée dans un programme plus large d'épuration extrarénale en fonction du statut clinique du patient et du degré d'atteinte de la fonction rénale : il peut s'agir d'UF associée à une hémodialyse, hémofiltration ou dialyse péritonéale. Cette revue est consacrée exclusivement à l'UF veineuse isolée comme méthode alternative extracorporelle de déplétion hydrosodée.

Principe de l'UF

L'ultrafiltration nécessite le recours à une circulation extracorporelle et à un module d'échange dénommé hémofiltre (Fig. 3). Les échanges de solutés dissous et de solvant se font au niveau de l'hémofiltre de part et d'autre d'une membrane semi-perméable selon un phénomène biophysique : la convection [54,55]. La convection correspond au transfert transmembranaire de solutés dissous, entraînés dans un flux de solvant ou ultrafiltrat, induit par un gradient de pression hydrostatique à travers la membrane semi-perméable : la pression transmembranaire (Fig. 3b). Le gradient de pression est généré selon la loi de Starling prenant en compte les pressions hydrostatiques régnant dans le compartiment san-

guin et dans le compartiment de l'ultrafiltrat et la pression oncotique générée par les protéines plasmatiques. L'effluent entraîne les molécules de faible poids moléculaire à travers la membrane semi-perméable. Celle-ci permet de retenir les éléments figurés du sang et les molécules de moyen et haut poids moléculaire. Les transferts de masse de soluté sont alors directement dépendants du débit d'ultrafiltration (lui-même dépendant du gradient de pression transmembranaire : PTM), de la porosité de la membrane et de la concentration moyenne du soluté dans l'hémofiltre [56] (Fig. 3c). On définit la perméabilité membranaire d'un soluté selon son coefficient de tamisage (fraction de soluté franchissant librement la membrane de filtration) et son point de coupure (poids moléculaire maximal capable de franchir la membrane). La masse de soluté soustraite par convection dépend ainsi du volume ultrafiltré, du coefficient de tamisage membranaire et de la concentration moyenne du soluté arrivant dans l'hémofiltre. La relation entre le débit d'ultrafiltration et la PTM définit le coefficient d'ultrafiltration de la membrane (Kuf) (Fig. 3c).

En cas d'UF isolée, ces flux intéressent principalement l'eau et le sodium dissous sans substitution volumique [56]. La composition ionique de l'ultrafiltrat ainsi obtenu est identique à celui du plasma [55] : l'extraction d'un litre d'ultrafiltrat permet l'élimination de 140 à 150 mmol/l de sodium (\approx 8–9 g de NaCl). Il est intéressant de noter que sous traitement diurétique, l'excrétion urinaire de sodium ne dépasse généralement pas 100 mmol/l (\approx 6 g de NaCl) [57,58]. La quantité d'eau, de sel et d'électrolytes éliminée par UF est directement proportionnelle au débit d'UF qui peut être facilement modulable grâce à un système asservi de pompes.

Plusieurs modalités d'UF peuvent être utilisées. La modalité lente et continue ou *slow continuous ultrafiltration*

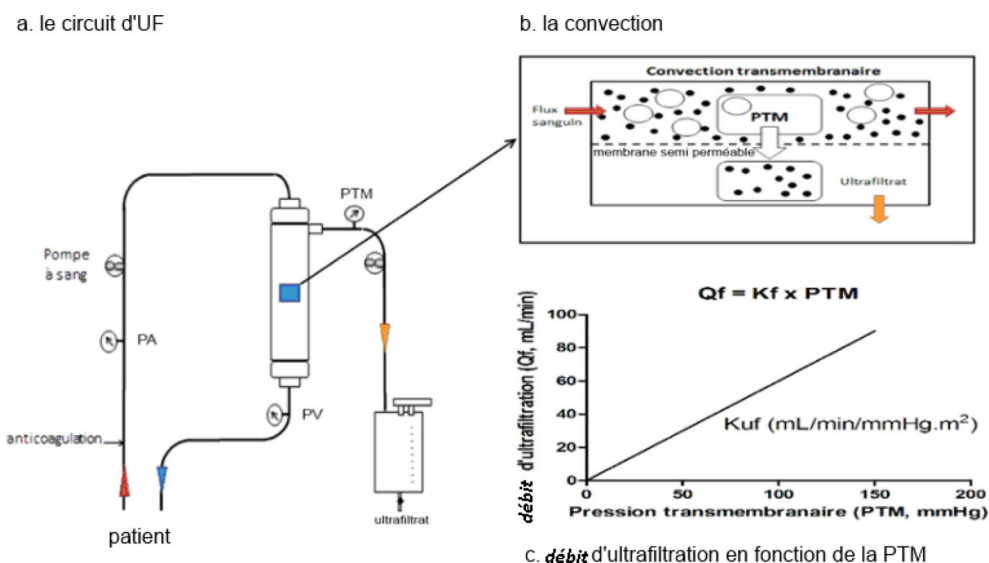


Fig. 3 Principes et circuit extracorporel de l’ultrafiltration isolée veineuse. 3a : représente le circuit extracorporel nécessaire à une ultrafiltration isolée veineuse ; 3b : dans l’hémofiltre, le phénomène de convection permettant la formation de l’ultrafiltrat par l’application d’une pression transmembranaire (PTM) au travers de la membrane semi-perméable ; 3c : représente la relation entre la PTM et le débit d’ultrafiltration pour une membrane et un débit sanguin donnés, définie par le Kuf PA : pression d’entrée du circuit extracorporel (« pression artérielle ») ; PV : pression de retour du circuit extracorporel (« pression veineuse »)

(SCUF) des Anglo-Saxons, est celle qui semble la plus adaptée aux insuffisants cardiaques instables hémodynamiquement. La déplétion hydrosodée avoisine 1 à 2 l avec un débit d’UF de 100 à 200 ml/h, voire moins [59]. Des débits d’UF plus élevés peuvent être utilisés lors de séances séquentielles de durée plus courte (quatre à six heures) : ultrafiltration intermittente (UFI). Mais une déplétion volémique trop importante et en un temps trop court risquerait de causer une instabilité hémodynamique dommageable chez certains patients. Le diagnostic précis de l’importance de l’inflation hydrosodée du patient dont l’approche peut être réalisée grâce aux paramètres usuels d’appréciation et de surveillance de la volémie en réanimation et l’état hémodynamique du patient conditionnent le choix de la modalité : continue ou intermittente et la fixation adéquate de l’importance du volume d’ultrafiltrat total et par heure. Le débit d’UF doit être d’un niveau tel qu’il puisse permettre une compensation du secteur vasculaire via le secteur extravasculaire sans altération de l’état hémodynamique (*refilling*).

Lorsque l’objectif thérapeutique se résume à une déplétion hydrosodée et à la correction de la congestion veineuse, l’UF veineuse devra être utilisée de façon isolée. Par contre, lorsque la défaillance cardiaque est plus évoluée et s’accompagne d’une défaillance rénale avancée avec des désordres métaboliques sévères, celle-ci doit être associée à une épuration extrarénale (hémodialyse/hémodiafiltration intermittente ou continue). En cas d’utilisation de techniques intermittentes, les séances séquentielles qui isolent l’UF de l’hémodialyse/hémodiafiltration proprement dite (séparant

ainsi la déplétion hydrosodée de la clairance diffusive des solutés) sont toujours mieux tolérées du point de vue hémodynamique [60–63].

Mise en œuvre pratique de l’UF

Un accès vasculaire, un circuit sanguin, un hémofiltre, un circuit d’ultrafiltration et une anticoagulation sont nécessaires à la mise en place d’une UF (Fig. 3a). L’accès vasculaire est un cathéter à double lumière ou deux cathéters insérés côte à côte dans la même veine, jugulaire interne ou fémorale le plus souvent. Le circuit sanguin de type veineux nécessite une motorisation par pompe péristaltique. L’hémofiltre utilisé est de type capillaire avec une membrane synthétique en polyacrylonitrile, en polyamide ou en polysulfone, hautement perméable à l’eau et aux solutés. Les surfaces d’échange utilisées sont de l’ordre de 0,8 à 1,25 m². Une petite surface d’échange est cependant parfois suffisante pour la réalisation de l’UF justifiant le développement et l’utilisation de « minifiltres » avec une surface de 0,6 m². En raison de la faible surface de ces dispositifs, la dynamique des flux internes est améliorée permettant d’obtenir des débits d’ultrafiltration entre 2 et 10 ml/min malgré un faible débit sanguin [64]. Ces avancées ont permis la mise au point de dispositif d’UF veineuse sur veine périphérique avec des débits sanguins de l’ordre de 10 à 40 ml/min réalisables hors des services de réanimation chez des patients insuffisants cardiaques stabilisés avec possibilité de traitement à domicile.

Quel que soit le circuit utilisé, une anticoagulation systémique est nécessaire afin de prévenir la coagulation du filtre en sachant que la faible surface de contact avec le sang permet de diminuer significativement le risque thrombotique.

L'UF peut être réalisée selon plusieurs modalités : une séance unique, des séances intermittentes (UFI : deux à quatre heures quotidiennes ou trois fois par semaine) ou en continu aussi longtemps que l'état du patient le nécessite (SCUF). La durée de la séance et les débits d'UF utilisés définissent l'UFI ou le SCUF. L'automatisation du contrôle de l'UF permet une perte de poids précise et sûre.

UFI (isolated intermittent ultrafiltration)

L'UF est réalisée en général pendant quatre à huit heures [59]. Un générateur de dialyse peut être utilisé avec un rein artificiel de petite surface, un débit dialysat par définition nul et un débit sanguin réglé autour de 200 ml/min. Cette méthode est très efficace et sans réelle limite technique, le taux d'UF (100–500 ml/h) pouvant facilement dépasser 1l/h à condition d'ajuster le débit sang. Le principal risque est la tentation d'utiliser un taux d'UF élevé, compensant la courte durée de la séance, pouvant induire une instabilité hémodynamique majeure si le *refilling* du patient est dépassé. Cette modalité doit être réalisée préférentiellement de façon quotidienne pour une meilleure tolérance : il s'agit de la *slow daily ultrafiltration* ou SDUF [59].

Ultrafiltration continue (SCUF)

Il s'agit de la forme continue et lente de l'UF (débit de 50 à 200 ml/h). Elle doit être privilégiée en réanimation et dans le SCR en raison de sa bonne tolérance hémodynamique [59,62,65]. La séance d'UF doit être couplée à un monitoring hémodynamique afin de prévenir la survenue d'épisodes hypotensifs par la diminution ou la cessation de la perte de poids.

Effets cliniques et systémiques de l'UF

Le traitement par UF vise à améliorer les signes congestifs liés à l'IC sévère comme la dyspnée, les œdèmes au niveau périphérique et pulmonaire et permet un meilleur confort de vie. L'UF agit en effet sur différents mécanismes sous-tendant la genèse et la pérennisation du SCR et en rompt le cercle vicieux (Fig. 1). L'UF permet l'élimination d'un ultrafiltrat isotonique au plasma et n'entraîne pas, en conséquence, de variations électrolytiques (pas d'hypokaliémie, pas d'hypomagnésémie...) ni de variations osmotiques, ni de l'urée et de la créatinine plasmatiques (Tableau 1). Sur le plan hémodynamique, l'UF induit une baisse des pressions de remplissage ventriculaire, de la pression de l'oreillette droite, des résistances vasculaires périphériques et de la

pression artérielle pulmonaire moyenne [66,67]. La réduction de la distension ventriculaire améliore le débit cardiaque en restaurant du moins en partie le volume d'éjection systolique par une optimisation du mécanisme de Frank-Starling (déplacement vers la gauche de la courbe). La baisse des concentrations plasmatiques des biomarqueurs de la fonction cardiaque et de la distension ventriculaire (comme le BNP ou le NT proBNP) après une UF l'attestent [68]. L'UF aurait aussi un effet sur les résistances systémiques et rénales. Il a été montré ainsi que l'UF, malgré une réduction de 20 % du volume plasmatique et une chute modérée du débit cardiaque et de la pression artérielle, tend à normaliser l'axe neurohumoral, à améliorer la pression de perfusion rénale, la filtration glomérulaire et les fonctions tubulaires avec une reprise spontanée de diurèse et d'excrétion urinaire sodée [69] (Tableau 1). Si le volume et le débit d'UF sont bien calibrés, elle n'entraînerait pas de chute de la pression artérielle.

L'UF améliore aussi les échanges gazeux au niveau pulmonaire, donc l'oxygénation sanguine, par réduction de l'eau extravasculaire pulmonaire et ainsi l'adaptation à l'effort physique [70]. Par ailleurs, quelques études suggèrent enfin que l'UF baisse significativement les concentrations plasmatiques de médiateurs inflammatoires associés à l'IC comme l'interleukine-1, le *tumor necrosis factor* (TNF)- α et β et la *C reactive protein* (CRP) [71–73]. Il semblerait qu'il s'agisse, plus d'un effet anti-inflammatoire secondaire à la déplétion hydrosodée induite par l'UF que d'une épuration directe de ces médiateurs [74].

Études cliniques observationnelles évaluant l'UF dans l'IC réfractaire aux diurétiques

La première utilisation de l'UF dans l'ICC remonte aux années 1970 [55] et a été réactualisée ces dernières années grâce à la mise au point de moniteurs d'UF dédiés. Les premières études réalisées dans le domaine étaient très encourageantes et mettaient en valeur l'efficacité et la sécurité d'emploi de la technique dans la prise en charge de cette pathologie. Elles comportaient un faible nombre de patients sélectionnés par des équipes très spécialisées [58–62,65–67,69,75–77]. Elles ont permis de valider le concept de l'UF dans l'IC réfractaire et d'ouvrir de nouvelles perspectives pour une population de malades le plus souvent en impasse thérapeutique.

Certaines études ont permis de mieux cerner les indications potentielles et les facteurs prédictifs du succès de l'UF dans l'ICC [8]. L'analyse de 32 patients insuffisants cardiaques bénéficiant d'une UF de 500 ml/h a montré que la meilleure réponse était observée dans le groupe des patients en IC réfractaire [69]. L'effet de l'UF était, par contre, particulièrement délétère dans le groupe des patients non hypervolémiques. La présence d'une hypotension artérielle avant

l'initiation de l'UF (pression systolique ≤ 110 mmHg) était un facteur de mauvais pronostic avec une mortalité de 54 % à 30 jours [78]. Dans un groupe de 54 patients en IC réfractaire, Canaud et al. [65,79] ont observé que la réponse thérapeutique à la première séance d'UF permettait de distinguer les patients répondeurs et non répondeurs à la technique. Les patients répondeurs présentaient précocement une reprise de diurèse (passant de 600 à 2 000 ml/24 h) simulant une levée d'obstacle avec une élévation significative de la natriurèse. Ces patients avaient une meilleure survie soulignant le fait qu'une réponse positive à l'UF était prédictive d'un meilleur pronostic à plus ou moins long terme. Marenzi et al. [66] ont étudié les effets de l'UF chez 24 insuffisants cardiaques réfractaires avec une inflation hydrosodée manifeste. Ils bénéficiaient d'une UF d'un volume moyen de 4,9 l sur une période de neuf heures. Le résultat fut probant avec une amélioration des signes cliniques et de la réponse aux diurétiques (baisse significative de la dose administrée). Une exploration hémodynamique par cathétérisme de Swan-Ganz et par pression artérielle sanglante montrait une réduction de la pression de l'oreillette droite, de la pression artérielle pulmonaire moyenne et d'occlusion (PAPO) sans modification notable de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et des résistances vasculaires systémiques. Le volume intravasculaire estimé par l'hématocrite demeurait préservé malgré la forte déplétion hydrosodée indiquant un transfert volumique (*refilling*) du secteur interstitiel vers le secteur vasculaire effectif [66]. Cependant, les variations de la volémie induites par l'UF peuvent être responsables d'hypotensions artérielles délétères, notamment sur la fonction rénale, si l'extraction plasmatique dépasse les capacités de « transfert » (*refilling*) du patient. L'expérience plus récente entreprise chez 63 insuffisants cardiaques réfractaires avec SCR traités par UF, dont le pronostic à moyen terme s'était révélé très médiocre, a pondéré l'enthousiasme des premiers résultats [78]. Plus de la moitié des patients (59 %) a dû être transférée en dialyse au cours de l'hospitalisation et 14 % sont restés dépendants de la dialyse. Une année après l'UF, la mortalité était de 70 % alors qu'une amélioration hémodynamique initiale était observée [78]. Ces résultats soulèvent avec raison la question du bénéfice médicoéconomique de cette stratégie. Ces études et d'autres [80] ont prouvé l'efficacité et la sécurité de l'UF mais elles incluaient cependant relativement peu de patients et surtout étaient non randomisées. Elles doivent être, en conséquence, confirmées par de plus larges études prospectives et contrôlées. Une revue systématique et synthétique de l'ensemble de ces études a été publiée en 2010 sous le titre de recommandations du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [81], précisant le niveau d'évidence d'utilisation de l'UF. Ce n'est que ces dernières années, avec la diffusion d'un matériel d'UF accessible à tous, que des études cliniques plus larges ont cependant pu être effectuées.

Études cliniques prospectives évaluant l'UF dans l'ICC

Dans une étude randomisée de faible effectif, Agostoni et al. [58] avaient comparé la diminution du poids induite soit par un bolus de furosémide, soit par une séance d'UF. La perte de poids obtenue était de 1,6 kg dans les deux groupes à j1. Alors que dans le bras furosémide, une reprise de poids survenait quelques jours après, la perte de poids était maintenue les trois mois suivant avec l'UF.

L'initiation précoce (12 heures après l'admission) de l'UF chez 20 patients en ICC réfractaire aux diurétiques ou associée à une insuffisance rénale (SCR) permettait une diminution rapide de la surcharge volémique et une amélioration significative des signes cliniques qui persistaient 30 et 90 jours après la sortie d'hospitalisation sans effets délétères sur la fonction rénale, la pression artérielle et les électrolytes sanguins [77]. L'UF réduisait aussi de façon significative la fréquence des réhospitalisations pour exacerbation cardiaque aiguë dans les trois mois qui suivent en comparaison avec la période antérieure sans UF (trois mois avant les inclusions). Cette étude mettait en exergue des résultats prometteurs de l'UF dans le court et moyen terme avec un effet durable de la déplétion hydrosodée.

L'étude randomisée RAPID-CHF (Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients with Decompensated Congestive Heart Failure) a été la première à prouver la faisabilité et la sécurité d'utilisation de l'UF sur voie veineuse périphérique [82]. Un total de 40 patients issus de six centres nord-américains était inclus et randomisé en traitement conventionnel ou associé à une séance unique d'UF de huit heures pouvant atteindre jusqu'à 500 ml/h (à la discrétion des médecins). La perte de poids à 24 heures du traitement était plus importante dans le groupe UF bien que la différence ne soit pas significative (objectif principal d'étude), les paramètres hémodynamiques (pression artérielle, fréquence cardiaque) et les électrolytes sanguins étaient similaires mais la dyspnée et les signes de congestion veineuse étaient significativement améliorés dans le groupe interventionnel. Ces résultats ont été confirmés ultérieurement par une étude prospective monocentrique qui a montré que l'UF guidée par cathétérisme droit était sûre et efficace, car elle permettait une déplétion hydrosodée plus importante et une durée de séjour à l'hôpital (la durée de séjour enUSIC étant comparable) plus courte de façon significative mais une fonction rénale, des concentrations plasmatiques des biomarqueurs et une survenue d'effets adverses comparables au traitement conventionnel [83].

Dans l'étude ULTRADISCO [76], l'UF induisait une amélioration clinique plus rapide des patients, une amélioration de l'index cardiaque et une diminution des résistances vasculaires périphériques et des taux d'aldostérone plasmatique et de NT-proBNP significativement plus importantes par rapport aux diurétiques.

Les résultats de la plus large étude randomisée comparant l'UF précoce aux diurétiques intraveineux, l'étude UNLOAD (Ultrafiltration versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure) ont été rapportés en 2007 [84]. Deux cents patients en ICC issus de 28 centres nord-américains étaient traités dans les 24 heures suivant l'admission soit de façon conventionnelle (restriction hydrosodée et diurétiques i.v.), soit avec l'adjonction d'une UF (avec un volume maximal de 500 ml/h et de durée variable). Les patients présentant une créatininémie supérieure à 3 mg/dl, une pression artérielle systolique inférieure ou égale à 90 mmHg ou un support hémodynamique par vasopresseurs avant l'admission étaient exclus, les patients inclus n'avaient pas forcément un SCR et n'étaient donc pas réfractaires aux diurétiques. Les effets indésirables, la durée de séjour et la mortalité (UF vs conventionnel : 9 décès vs 11, respectivement) étaient comparables dans les deux groupes à 90 jours. La perte de poids à 48 heures de l'initiation du traitement, qui représentait l'objectif principal, était significativement plus importante dans le groupe UF avec cependant une tendance non significative à une élévation plus importante de la créatininémie. Il était intéressant de noter que bien que le volume de déplétion hydrosodée était identique entre les patients traités par perfusion continue i.v. de furosémide et ceux traités par UF, une diminution significative de durée de séjour (jours/patient) et de fréquence de réhospitalisations persistait en faveur du groupe UF.

L'étude randomisée multicentrique plus récente CARRESS-HF (Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure) a été construite pour comparer les effets de l'UF dans un groupe de 188 patients avec une défaillance cardiaque et rénale (élévation de la créatininémie $\geq 0,3$ mg/dl) aiguës et une inflation hydrosodée, c'est-à-dire un SCR aigu, avec ceux d'un traitement diurétique progressivement croissant [50,85]. L'UF était mise en route précocement sur une voie veineuse périphérique à un débit fixe de 200 ml/h (sans monitoring de la capacité de *refilling* plasmatique) pendant une durée médiane de 40 heures (les critères d'arrêt de l'UF n'étaient pas précisés) tandis que le furosémide utilisé à doses croissantes était associé à un diurétique thiazidique selon un protocole rigoureux afin d'atteindre une diurèse de 3 à 5 l/j. Les patients avec une créatininémie supérieure à 3,5 mg/dl, nécessitant des vasodilatateurs ou inotropes, étaient exclus de l'étude. Les patients étaient évalués, 96 heures après la randomisation, sur la variation de poids et de créatininémie et suivis jusqu'au 60^e jour. La perte de poids était identique dans les deux groupes à 96 heures et à sept jours (diurèse vs UF à 96 heures : $5,5 \pm 5,1$ vs $5,7 \pm 3,9$ kg, respectivement) mais au prix d'une élévation significative de la créatininémie dans le groupe UF (diurèse vs UF : $-3,5 \pm 46,9$ vs $20,3 \pm 61,9$ $\mu\text{mol/l}$, respectivement). Les effets adverses (insuffisance rénale, complications hémorragiques et infections liées au cathéter) étaient

significativement plus fréquents dans le groupe UF (72 vs 57 %) mais la survie à 60 jours et la fréquence des réhospitalisations étaient identiques entre les deux groupes. Cette étude concluait à un bénéfice significativement inférieur de l'UF par rapport au traitement médical en regard de la variation de poids et de créatininémie et a douché l'enthousiasme du développement de l'UF en première intention dans le SCR aigu. Il faut cependant noter que cette étude n'évaluait pas le bénéfice de l'UF dans l'ICA avec SCR (indication reconnue de l'UF) mais comme traitement de première intention avant toute tentative logique de diurétiques. Il faut noter aussi qu'un tiers des patients ayant un SCR aigu étaient décédés ou réhospitalisés ultérieurement.

Les principales études randomisées comparant l'UF et les diurétiques sont résumées dans le Tableau 3.

Indications de l'UF isolée dans l'IC

L'UF est indiquée préférentiellement dans l'ICC réfractaire aux diurétiques [58,69,75]. La résistance aux diurétiques a été définie [86] et doit être établie après une durée limitée à 48–72 heures de traitement par diurétiques. L'utilisation des diurétiques doit être optimisée : furosémide par voie intraveineuse en bolus répété ou en perfusion continue avec augmentation progressive des doses, association avec des diurétiques thiazidiques ou antialdostérone dans le but d'atteindre l'objectif de diurèse et de natriurèse au prix parfois d'une aggravation de la fonction rénale [9,12,87–89]. En cas de résistance persistante aux diurétiques, il est recommandé de proposer une UF permettant de rompre le cercle vicieux du SCR [90]. Les recommandations européennes [91] et américaines [6] concernant la prise en charge des patients insuffisants cardiaques mentionnent que l'UF peut être envisagée chez les patients présentant une surcharge volémique évidente afin de soulager les symptômes congestifs et diminuer le poids (grade B) et qu'elle peut l'être aussi pour les patients atteints de congestion réfractaire ne répondant pas au traitement médical (grade C).

L'initiation de l'UF se fait dans la plupart des cas en situation aiguë. Une fois la situation clinique stabilisée, et en cas de persistance de signes congestifs, elle peut être envisagée sous forme intermittente, voire ambulatoire pour certains patients. L'arrêt de l'UF ou le changement de technique vers l'épuration extrarénale (hémodialyse ou hémofiltration) doivent être discutés en fonction d'une reprise franche de la diurèse afin d'éviter toute hypotension délétère ou, au contraire, d'aggravation de la fonction rénale (indication d'épuration extrarénale). Elle peut dans certains cas permettre aux patients en attente de greffe d'y arriver en stabilisant et en améliorant la symptomatologie dans l'intervalle [59]. Certains patients ICC intégrés dans un programme éducationnel sont stabilisés grâce à une UF intermittente réalisée à domicile (comme les

Tableau 3 Principales études prospectives évaluant l'intérêt de l'ultrafiltration (UF) dans l'insuffisance cardiaque congestive					
Références	Protocole de l'étude	Patients	Modalités d'ultrafiltration	Effet sur la fonction rénale	Résultat principal
Bart et al. [82] RAPID-CHF	Séance d'UF précoce, unique, de 8 heures, associée au traitement standard vs traitement standard seul	$n = 40$	Taux max d'UF : 500 ml/h Volume d'UF : 4 650 ml à 24 heures	Pas de différence significative entre les deux groupes	Bonne tolérance de l'UF avec extraction d'un volume supérieur, mais perte de poids identique dans les deux groupes
Costanzo et al. [84] UNLOAD	Séance d'UF précoce, unique, durée libre vs diurétiques intraveineux	$n = 200$	Taux max d'UF : 500 ml/h Taux moyen : 241 ml/h pendant 12,3 ± 12 heures	Pas de différence significative entre les deux groupes, mais tendance à une élévation de la créatininémie dans le groupe UF	Diminution de la durée d'hospitalisation et des réhospitalisations à 90 jours dans le groupe UF
Giglioli et al. [76] ULTRADISCO	SCUF, durée et taux d'ultrafiltration libre vs diurétiques intraveineux. Monitoring hémodynamique et hormonal	$n = 30$	Taux max d'UF : 300 ml/h Durée médiane : 46 heures Volume d'UF : 9 700 ml à 36 heures	Pas de différence significative entre les deux groupes et pas d'altération de la fonction rénale	Perte de poids supérieure, meilleure réponse hormonale et hémodynamique dans le groupe UF
Hanna et al. [83]	SCUF, taux d'UF : 400 ml/h pendant 6 heures puis 200 ml/h (mais possibilité d'adaptation suivant le monitoring hémodynamique) Objectif : PAPO ≤ 18 mmHg	$n = 36$	Taux d'UF : 3,4 ml/kg par heure Volume d'UF total : 5 200 ml Durée moyenne d'UF pour obtenir une PAPO ≤ 18 mmHg : 22 heures	Pas de différence significative entre les deux groupes	Traitement plus rapide et plus efficace de la surcharge hydrosodée dans le groupe UF Durée d'hospitalisation plus courte dans le groupe UF
Bart et al. [50] CARRESS-HF	UF isolée chez des patients présentant une dégradation de la fonction rénale vs protocole de diurétiques Taux UF : 200 ml/h	$n = 188$	Durée médiane d'UF : 40 heures Perte de poids : 5,7 kg	Augmentation significative de la créatininémie seulement dans le groupe UF	Perte de poids similaire dans les deux groupes. Arrêt prématuré de l'essai devant l'absence de bénéfice et un taux de complication grave supérieur dans le groupe UF

SCUF : ultrafiltration continue lente.

patients hémodialysés chroniques) avec téléassistance et télémonitoring médicaux [92].

L'UF nécessite cependant une bonne connaissance technique afin de limiter les effets secondaires notamment infectieux liés à l'accès vasculaire (similaires à toute CEC) et doit

être entreprise dans les secteurs de soins intensifs ou de réanimation du moins chez les patients dont la situation est précaire. Certains auteurs préconisent de coupler le débit et le volume d'UF aux variations des concentrations plasmatiques des facteurs natriurétiques (BNP et NT-proBNP) pour

la fonction cardiaque et des marqueurs tubulaires (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (Ngal), *kidney injury molecule-1* (Kim 1)...) pour la fonction rénale [93] bien que cela reste cependant à démontrer et à expérimenter.

Coût de l'ultrafiltration isolée

Il est difficile de comparer le coût de l'UFI au traitement conventionnel, car il faudrait prendre en compte le coût de la technique, de l'hospitalisation et des réhospitalisations. Une seule étude a étudié ce point : l'UF est associée à un coût hospitalier plus élevé lors de la décompensation aiguë en comparaison au traitement conventionnel, mais à un coût total plus bas, si l'on prend en compte les hospitalisations successives ultérieures (l'UF diminuant celles-ci par rapport au traitement conventionnel) [94]. Le coût élevé de l'UF est surtout lié à celui des filtres qui pourrait probablement baisser dans les années à venir ainsi que les modules d'UF [95].

Perspectives futures

La meilleure efficacité de l'UF par rapport aux diurétiques, démontrée par quelques études reste difficile à expliquer. Elle n'est probablement pas due entièrement à la déplétion hydrosodée induite [83,96]. Plusieurs hypothèses ont été suggérées. La réduction des concentrations plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires a été observée dans le contexte de chirurgie cardiovasculaire mais est loin d'être démontrée dans l'IC [96]. Le simple fait de diminuer la congestion veineuse pourrait vaincre la résistance aux diurétiques et lutter contre l'état pro-inflammatoire. Il faut se rappeler que l'UF permet de soustraire un liquide isotonique au plasma alors qu'il est plutôt hypotonique en cas d'usage de diurétiques [97]. Mieux comprendre le mécanisme d'action de l'UF permettrait certainement de mieux comprendre les mécanismes du SCR [98].

Des essais cliniques prospectifs futurs, dont certains sont déjà en cours de réalisation, permettraient d'évaluer de façon plus précise le potentiel thérapeutique de l'UF dans l'ICC. Il est probablement nécessaire d'améliorer la tolérance de l'UF afin d'éviter les chutes de pression artérielle et les variations brutales de volémie inhérentes à la technique par l'utilisation de nouveaux outils de monitoring du volume intravasculaire (par impédancemétrie ou mesure automatisée du volume sanguin (*blood volume monitoring* ou BVM) [99–102]. Il est utile aussi de protocoliser les vitesses de filtration et les modes d'UF (continu/séquentiel, quotidien/à jours alternés) selon l'état clinique du patient [103]. Il ne faut cependant pas oublier les thérapeutiques associées qui traitent l'IC notamment la correction du déficit en fer et de

l'anémie par l'apport de fer i.v. ou par l'usage d'agents stimulant l'érythropoïèse [104].

Conclusion

L'inflation hydrosodée et la congestion veineuse représentent les principales causes d'admission des insuffisants cardiaques avec SCR. Seule, la stratégie thérapeutique qui vise à corriger cet état permet une amélioration de la symptomatologie et du pronostic. Cependant, les patients avec SCR développent le plus souvent, à des degrés divers, une résistance aux diurétiques et justifient d'une prise en charge par UF [105,106]. En dépit de plusieurs études démontrant la faisabilité et l'efficacité de cette technique, plusieurs questions demeurent irrésolues. La dernière étude [50] a contribué à ces questionnements mettant en doute l'intérêt d'une utilisation précoce de cette technique, notamment par l'aggravation de la fonction rénale et les complications secondaires notamment infectieuses. Les effets secondaires liés à la technique devraient être limités par une meilleure maîtrise de la technique et des indications mieux établies. S'il est sûr que son indication est établie en cas d'inefficacité des diurétiques, son intérêt comme thérapeutique de première intention reste à démontrer.

Liens d'intérêts : V. Brunot, D. Daubin, N. Besnard, V. Gilles, O. Jonquet et K. Klouche déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Heart Failure Society of America (2006) Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 12:10–38
2. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, et al (2007) Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med* 167:1130–6
3. Lewis T (1913) A clinical lecture on paroxysmal dyspnoea in cardiorenal patients: with special reference to "cardiac" and "uraemic" asthma: delivered at University College Hospital, London, November 12th, 1913. *Br Med J* 2:1417–20
4. Ronco C, Haapio M, House AA, et al (2008) Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 52:1527–39
5. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al (2010) Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 31:703–11
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 128:e240–e327
7. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al (2012) ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 14:803–69

8. Kuster N, Morena M, Bargnoux AS, et al (2013) Biomarqueurs du syndrome cardiorenal. *Ann Biol Clin* 71:409–18
9. Roubille F, Morena M, Leray-Moragues H, et al (2014) Pharmacologic therapies for chronic and acute decompensated heart failure: specific insights on cardiorenal syndromes. *Blood Purif* 37:20–33
10. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al (2009) Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 53:589–96
11. Ravnani SL, Ravnani MC, Deedwania PC (2002) Pharmacotherapy in congestive heart failure: diuretic resistance and strategies to overcome resistance in patients with congestive heart failure. *Congest Heart Fail* 8:80–5
12. Brater DC (1998) Diuretic therapy. *N Engl J Med* 339:387–95
13. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, et al (1985) Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 103:1–6
14. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, et al (1987) Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 57:17–22
15. Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ (1990) Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs* 39:10–24
16. Firth JF, Raine AE, Ledingham JG (1988) Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet* 331:1033–6
17. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, et al (2008) Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure. A potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol* 51:300–6
18. Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al (2009) 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* 7:582–8
19. Winton FR (1931) The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol* 72:49–61
20. Jessup M, Costanzo MR (2009) The cardiorenal syndrome: do we need a change of strategy or a change of tactics? *J Am Coll Cardiol* 53:597–9
21. Androne AS, Hryniewicz K, Hudaih A, et al (2004) Relation of unrecognized hypervolemia in chronic heart failure to clinical status, hemodynamics, and patient outcomes. *Am J Cardiol* 93:1254–9
22. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al (1990) Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 82:1724–9
23. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA (2012) Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 60:1031–42
24. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al (2006) Renal impairment and outcomes in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 47:1987–97
25. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, et al (2007) High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated HF: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* 13:422–30
26. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al (2008) Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: Clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 10:188–95
27. Logeart D, Tabet JY, Hittinger L, et al (2008) Transient worsening of renal function during hospitalization for acute heart failure alters outcome. *Int J Cardiol* 127:228–32
28. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al (2008) Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 51:1268–74
29. Kociol RD, Greiner MA, Hammill BG, et al (2010) Long-term outcomes of medicare beneficiaries with worsening renal function during hospitalization for heart failure. *Am J Cardiol* 105:1786–93
30. Belziti CA, Bagnati R, Ledesma P, et al (2010) Worsening renal function in patients admitted with acute decompensated heart failure: incidence, risk factors and prognostic implications. *Rev Esp Cardiol* 63:294–302
31. Aronson D, Burger AJ (2010) The relationship between transient and persistent worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 16:541–7
32. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C (2007) Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med* 33:409–13
33. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, et al (2002) The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 8:136–41
34. Klein L, Massie BM, Leimberger JD, et al (2008) Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF). *Circ Heart Fail* 1:25–33
35. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, et al (2006) Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the Prospective Outcomes Study in Heart Failure (POSH). *Eur Heart J* 27:1216–22
36. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al (2004) Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 43:61–7
37. Graziani G, Pini D, Oldani S, et al (2014) Renal dysfunction in acute congestive heart failure: a common problem for cardiologists and nephrologists. *Heart Fail Rev* [Epub ahead of print]
38. Shchekochikhin D, Schrier RW, Lindenfeld J (2013) Cardiorenal syndrome: pathophysiology and treatment. *Curr Cardiol Rep* 15:380
39. Johnston GD, Nicholls DP, Leahey WJ (1984) The dose-response characteristics of the acute non-diuretic peripheral vascular effects of furosemide in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol* 18:75–81
40. Haerer W, Bauer U, Sultan N, et al (1990) Acute and chronic effects of a diuretic monotherapy with piretanide in congestive heart failure — a placebo-controlled trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 4:515–21
41. Patterson JH, Adams KF Jr, Applefeld MM, et al (1994) Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torsemide Investigators Group. *Pharmacotherapy* 14:514–21
42. Faris R, Flather M, Purcell H, et al (2002) Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 82:149–58
43. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, et al (1999) Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 100:1311–5
44. Schrier RW (2006) Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? *J Am Coll Cardiol* 47:1–8
45. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, et al (2002) BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation* 105:1348–53
46. Weber KT (2001) Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 345:1689–97

47. Domanski M, Norman J, Pitt B, et al (2003) Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 42:705–8
48. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, et al (2002) Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 144:31–8
49. Ahmed A, Husain A, Love TE, et al (2006) Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J* 27:1431–9
50. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al (2012) Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 367:2296–304
51. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF (2010) Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardio* 56:1527–34
52. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al (2011) Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 634:797–805
53. Bart BA (2009) Treatment of congestion in congestive heart failure: ultrafiltration is the only rational initial treatment of volume overload in decompensated heart failure. *Circ Heart Fail* 2:499–504
54. Kolff WJ, Leonards JR (1954) Reduction of otherwise intractable edema by dialysis or filtration. *Cleve Clin Q* 21:61–71
55. Silverstein ME, Ford CA, Lysaght MJ, Henderson LW (1974) Treatment of severe fluid overload by ultrafiltration. *N Engl J Med* 291:747–51
56. Forni LG, Hilton PJ (1997) Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. *N Engl J Med* 336:1303–9
57. Prosek J, Agarwal A, Parikh SV (2013) Cardiorenal syndrome and the role of ultrafiltration in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 10:81–8
58. Agostoni P, Marenzi G, Lauri G, et al (1994) Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency: failure of furosemide to provide the same result. *Am J Med* 96:191–9
59. Canaud B, Leblanc M, Leray-Moragues H, et al (1998) Slow continuous and daily ultrafiltration for refractory congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 13:51–5
60. Baldamus CA, Ernst W, Frei U, Koch KM (1982) Sympathetic and hemodynamic response to volume removal during different forms of renal replacement therapy. *Nephron* 31:324–32
61. Bradley JR, Evans DB, Cowley AJ (1990) Comparison of vascular tone during combined haemodialysis with ultrafiltration and during ultrafiltration followed by haemodialysis: a possible mechanism for dialysis hypotension. *Br Med J* 300:1312
62. Paganini EP, O'Hara P, Nakamoto S (1984) Slow continuous ultrafiltration in hemodialysis resistant oliguric acute renal failure patients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 30:173–8
63. Santoro A, Mancini E, Canova C, Mambelli E (2003) Thermal balance in convective therapies. *Nephrol Dial Transplant* 18: vii41–5; discussion vii57
64. Ronco C, Ricci Z, Brendolan A, et al (2004) Ultrafiltration in patients with hypervolemia and congestive heart failure. *Blood Purif* 22:150–63
65. Canaud B, Leray-Moragues H, Garred LJ, et al (1996) Slow isolated ultrafiltration for the treatment of congestive heart failure. *Am J Kidney Dis* 28:S67–S73
66. Marenzi G, Lauri G, Grazi M, et al (2001) Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 38:963–8
67. Pepi M, Marenzi GC, Agostoni PG, et al (1993) Sustained cardiac diastolic changes elicited by ultrafiltration in patients with moderate congestive heart failure: pathophysiological correlates. *Br Heart J* 70:135–40
68. Cruz DN, Fard A, Clementi A, et al (2012) Role of biomarkers in the diagnosis and management of cardio-renal syndromes. *Semin Nephrol* 32:79–92
69. Marenzi G, Grazi S, Giraldo F, et al (1993) Interrelation of humoral factors, hemodynamics, and fluid and salt metabolism in congestive heart failure: effects of extracorporeal ultrafiltration. *Am J Med* 94:49–56
70. Agostoni PG, Marenzi GC, Sganzerla P, et al (1995) Lung-heart interaction as a substrate for the improvement in exercise capacity after body fluid volume depletion in moderate congestive heart failure. *Am J Cardiol* 76:793–8
71. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al (1990) Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 323:236–41
72. Atkins BZ, Danielson DS, Fitzpatrick CM, et al (2010) Modified ultrafiltration attenuates pulmonary-derived inflammatory mediators in response to cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 11:599–603
73. Papadopoulos N, Bakhtiary F, Grün V, et al (2013) The effect of normovolemic modified ultrafiltration on inflammatory mediators, endotoxins, terminal complement complexes and clinical outcome in high-risk cardiac surgery patients. *Perfusion* 28:306–14
74. Tetta C, D'Intini V, Bellomo R, et al (2003) Extracorporeal treatments in sepsis: are there new perspectives? *Clin Nephrol* 60: 299–304
75. Guazzi MD, Agostoni P, Perego B, et al (1994) Apparent paradox of neurohumoral axis inhibition after body fluid volume depletion in patients with chronic congestive heart failure and water retention. *Br Heart J* 72:534–9
76. Giglioli C, Landi D, Cecchi E, et al (2011) Effects of ULTRAfiltration vs. DIureticS on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with deCOMpensated heart failure: the ULTRADISCO study. *Eur J Heart Fail* 13:337–46
77. Costanzo MR, Saltzberg M, O'Sullivan J, Sobotka P (2005) Early ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol* 11:2047–51
78. Patarroyo M, Wehbe E, Hanna M, et al (2012) Cardiorenal outcomes after slow continuous ultrafiltration therapy in refractory patients with advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 60:1906–12
79. Canaud B, Cristol JP, Klouche K, et al (1991) Slow continuous ultrafiltration: a means of unmasking myocardial functional reserve in end-stage cardiac disease. *Contrib Nephrol* 93:79–85
80. Liang KV, Hiniker AR, Williams AW, et al (2006) Use of a novel ultrafiltration device as a treatment strategy for diuretic resistant, refractory heart failure: initial clinical experience in a single center. *J Card Fail* 12:707–14
81. National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE clinical guidelines (2010) Chronic heart failure: management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. <http://guidance.nice.org.uk/CG108/NICEGuidance/pdf/English>
82. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, et al (2005) Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 46:2043–6
83. Hanna MA, Tang WH, Teo BW, et al (2012) Extracorporeal ultrafiltration vs. conventional diuretic therapy in advanced decompensated heart failure. *Congest Heart Fail* 18:54–63
84. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al (2007) Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated HF. *J Am Coll Cardiol* 49:675–83
85. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al (2012) Cardiorenal rescue study in acute decompensated heart failure: rationale and design of CARRESS-HF. *J Card Fail* 18:176–82
86. Giamouzis G, Butler J, Triposkiadis F (2011) Renal function in advanced heart failure. *Congest Heart Fail* 17:180–8

87. Hasselblad V, Gattis-Stough W, Shah MR, et al (2007) Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail* 9:1064–9
88. Peacock WF, Costanzo MR, De Marco T, et al (2009) Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry. *Cardiology* 113:12–9
89. Leto L, Aspromonte N, Feola M (2014) Efficacy and safety of loop diuretic therapy in acute decompensated heart failure: a clinical review. *Heart Fail Rev* 19:237–46
90. Costanzo MR, Ronco C (2012) Isolated ultrafiltration in heart failure patients. *Curr Cardiol Rep* 14:254–64
91. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al (2008) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 29: 2388–442
92. Kashem A, Cross RC, Santamore WP, Bove AA (2006) Management of heart failure patients using telemedicine communication systems. *Curr Cardiol Rep* 8:171–9
93. Ronco C, Cruz D, Noland BW (2012) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin curve and neutrophil gelatinase-associated lipocalin extended-range assay: a new biomarker approach in the early diagnosis of acute kidney injury and cardio-renal syndrome. *Semin Nephrol* 32:121–8
94. Bradley SM, Levy WC, Veenstra DL (2009) Cost-consequences of ultrafiltration for acute heart failure: a decision model analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2:566–73
95. Ross EA, Kazory A (2010) Overcoming financial constraints of ultrafiltration for heart failure. *Am J Cardiol* 105:1504–5
96. Torina A, Silveira-Filho LM, Vilarinho KA, et al (2012) Use of modified ultrafiltration in adults undergoing coronary artery bypass grafting is associated with inflammatory modulation and less postoperative blood loss: a randomized and controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 144:663–70
97. Lazzarini V, Felker GM (2012) Management of the cardiorenal syndrome in acute heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 14:342–55
98. Bart BA, Hernandez AF (2013) Ultrafiltration in heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 368:1159–60
99. Aspromonte N, Cruz DN, Ronco C, Valle R (2012) Role of bioimpedance vectorial analysis in cardio-renal syndromes. *Semin Nephrol* 32:93–9
100. Ronco C, Giomarelli P (2011) Current and future role of ultrafiltration in CRS. *Heart Fail Rev* 16:595–602
101. Regolisti G, Fiaccadori E (2013) Ultrafiltration in acute decompensated heart failure: friend or foe for the kidney? *J Nephrol* 26:421–6
102. Ryan J, Meng S (2013) Is there still a role for ultrafiltration in the management of acute heart failure? *CARRESS and beyond. Curr Heart Fail Rep* 10:185–9
103. Kazory A, Ejaz AA, Ross EA (2009) Ultrafiltration for heart failure: how fast should we move? *Am Heart J* 157:205–7
104. Macdougall IC, Canaud B, de Francisco AL, et al (2012) Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: recognizing the role of iron deficiency. *Eur J Heart Fail* 14:882–6
105. Kazory A, Ross EA (2008) Contemporary trends in the pharmacological and extracorporeal management of heart failure: a nephrologic perspective. *Circulation* 117:975–83
106. Marenzi G, Aspromonte N (2013) Ultrafiltration in refractory heart failure. *J Am Coll Cardiol* 61:1658–9