



HAL
open science

Évolution rénale dans la transplantation combinée rein-coeur

Théodore Toinet

► **To cite this version:**

Théodore Toinet. Évolution rénale dans la transplantation combinée rein-coeur. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02303756

HAL Id: dumas-02303756

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02303756>

Submitted on 2 Oct 2019

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est 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 toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 87

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Évolution rénale dans la transplantation combinée rein-coeur

Présentée et soutenue publiquement
le 23 mai 2018

Par

Théodore TOINET

Né le 16 avril 1989 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Professeur Marc-Olivier Timsit, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Arnaud Méjean, PU-PH Président

M. Le Professeur Pierre Julia, PU-PH

M. Le Professeur Alexandre Loupy, PU-PH

M. Le Docteur Thomas Bessede, MCU

Table des matières

REMERCIEMENTS	4
INTRODUCTION	7
1. ENJEUX DE LA TRANSPLANTATION COMBINÉE	7
2. RAPPELS HISTORIQUES DE LA TRANSPLANTATION	8
2.1. TRANSPLANTATIONS ANIMALES	
2.2. TRANSPLANTATIONS RÉNALES CHEZ L'HOMME	
2.2.1. Premiers essais et développement de la technique chirurgicale	
2.2.2. Premiers succès	
2.2.3. Développement des traitements immunosuppresseurs	
2.3. TRANSPLANTATIONS CARDIAQUES CHEZ L'HOMME	
2.3.1. Premiers essais et développement de la technique chirurgicale	
2.3.2. Premiers succès	
2.4. DEVELOPPEMENT DE LA TRANSPLANTATION COMBINÉE REIN-CŒUR	
3. SÉLECTION DES RECEVEURS	12
3.1. PATIENTS SUIVIS POUR UNE PATHOLOGIE RÉNALE PRÉDOMINANTE	
3.2. PATIENTS SUIVIS POUR UNE PATHOLOGIE CARDIAQUE PRÉDOMINANTE	
4. ENJEUX IMMUNOLOGIQUES DE LA TRANSPLANTATION COMBINÉE	14
5. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA TRANSPLANTATION COMBINÉE REIN-CŒUR ET ENJEUX D'UNE ÉTUDE DE COHORTE	15
OBJECTIFS DE L'ETUDE	18
MATERIELS ET METHODES	19
1. POPULATION	19
2. STRATÉGIE CHIRURGICALE	19
3. IMMUNOSUPPRESSION	19
4. RECUEIL DE DONNÉES ET DÉFINITIONS	20
4.1. DONNÉES ÉTUDIÉES	
4.1.1. Données démographiques du donneur	
4.1.2. Données démographiques du receveur	
4.1.3. Données peropératoires	
4.1.4. Données postopératoires	
4.2. DÉFINITIONS	
5. SUIVI DE LA POPULATION	22

6. ANALYSE STATISTIQUE	22
<u>RESULTATS</u>	<u>23</u>
1. CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	23
2. SÉVÉRITÉ PRÉOPÉRATOIRE	26
3. IMMUNOSUPPRESSION	27
4. DONNÉES PEROPÉRATOIRES	27
5. RÉSULTATS POSTOPÉRATOIRES	28
5.1. COMPLICATIONS POSTOPÉRATOIRES	
5.2. ÉVOLUTION POSTOPÉRATOIRE DU TRANSPLANT RÉNAL	
6. ANALYSES DE SURVIE	31
<u>DISCUSSION</u>	<u>36</u>
1. TRANSPLANTATION COMBINÉE ET SURVIE DES RECEVEURS	36
2. CHOIX DE LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE	37
3. UNE PÉNURIE DE TRANSPLANTS : QUELS IMPACTS SUR LA SÉLECTION DES RECEVEURS	38
4. LE REJET DANS LA TRANSPLANTATION COMBINÉE REIN-CŒUR	40
5. FORCES ET FAIBLESSES DE NOTRE ÉTUDE	40
<u>CONCLUSION</u>	<u>42</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>43</u>

Remerciements

Je tiens à remercier le Professeur Méjean de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. De nombreux externes passent dans votre service et ont le goût de l'Urologie en partant, je vous remercie donc pour votre rôle important dans mon choix de spécialité. Vous avez su créer un esprit de service dans lequel nous sommes inclus dès le début de notre formation. J'ai beaucoup appris au cours des 6 mois passés dans votre service. Merci donc de m'avoir accepté comme chef de clinique, afin de continuer à gagner en expérience à votre contact et de pouvoir partager aux externes et aux internes ce que j'ai pu apprendre au cours de mon internat.

Merci au Professeur Marc-Olivier Timsit d'avoir accepté de diriger ma thèse. Tu m'as proposé un travail passionnant dans lequel j'ai énormément apprécié ton accompagnement. Merci également d'être venu me soutenir à Copenhague pour ma présentation, et de ta confiance dans ce projet, qui je l'espère apportera à la prise en charge des transplantés rein-cœur. J'ai donc hâte de revenir à l'HEGP pour continuer à apprendre à ton contact.

Merci à Thomas Bessedé de faire partie de mon jury. J'ai gardé un excellent souvenir de mon semestre à Bicêtre qui était mon premier stage d'Urologie en tant qu'interne, et où l'ambiance était particulièrement bonne. Je me souviens encore de mon premier bloc à Bicêtre, où tu m'avais aidé dès J1 du stage sur mes premiers copeaux de prostate. Merci également d'avoir rapidement proposé de m'aider dans mon travail.

Merci au Professeur Julia d'être venu juger ce travail. J'ai découvert dans votre service la chirurgie vasculaire et j'ai beaucoup apprécié votre écoute et votre présence aux côtés des internes. J'ai été heureux de votre accueil des futurs urologues, et de la confiance que vous m'avez témoignée.

Merci au Professeur Loupy d'être présent dans mon jury de thèse. Vous m'avez apporté une aide précieuse sur certains aspects néphrologiques de mon travail.

Merci au Docteur Saïk Urien d'avoir pris de son temps pour m'aider à faire mes statistiques.

Je tiens également à remercier toute la foule de personne que j'ai pu croiser au cours de mon internat :

- Merci à tous mes chefs de clinique, qui m'ont encadré, m'ont fait opérer, et m'ont soutenu, et tout particulièrement Sébastien, toujours de bonne humeur, et présent pour me remonter le moral ; Nathalie et Éric ; Nico, Aurélien, et Thomas, vous m'avez beaucoup appris, fait opérer, vous faisiez une sacrément bonne équipe de chefs ; Victor, Paul-Louis, toujours partants pour aller boire un coup ; Alexandra, merci pour tes conseils avisés ; Marwan, c'était super de te retrouver pour la fin de semaine ; Hakim, Nico et Johan, chacun votre style, tous au top.
- Merci à tous mes cointernes, parmi lesquels je peux compter des amis : Thomas, Vincent et Imad, mes premiers cointernes, avec qui c'est toujours un plaisir de se retrouver ; Marina et Émilie, qui m'ont bien soutenu, et aussi bien fait rire (notamment le second degré permanent de Marina) ; notre équipe de chirurgie digestive, j'espère que vous avez toujours vos sabots personnalisés ; la team HEGP, dont Guillaume et Amandine avec qui on a eu un de nos semestres les plus fatigants ; l'équipe de Saint-Louis, continuez à venir aux apéros ! Merci à mes cointernes de vasculaire, tous adorables, Paul tu nous as bien fait rire à ne jamais arrêter de parler ! Merci également à Camille, Nadja et Mickaël pour un super semestre à Foch, ça n'a pas été de tout repos donc merci pour votre esprit d'équipe.

Merci à tous les copains de médecine, notamment Yann, Pierre, Alex, Guillaume, Nico, Jeannot, Nico ; aux copains de Lourdes, toujours dispos pour un petit verre ou une soirée ; à tous nos amis de Lycée et particulièrement ceux de Marie avec qui nous sommes toujours heureux de partir en vacances, et tous les autres copains qui sont là pour nous aider à penser à autre chose que le travail (quand je ne suis pas de garde...).

Un grand merci à mes parents, qui m'ont soutenu dans mes choix, m'ont aidé pendant tout mon parcours, et ont souvent accepté de ne jamais avoir de nouvelles, et que je ne sois jamais disponible. Arthur et Victorien, je peux toujours compter sur vous, vivement que vous habitiez tous les deux dans le quartier !

Enfin la plus importante, Marie, tu me soutiens depuis 8 ans, tu es toujours attentive et présente quand ça ne va pas, et tu fais même un peu semblant de t'intéresser à mes histoires de chirurgie quand moi je ne comprends rien à tes globules. Merci pour tout, je t'aime.

Introduction

La transplantation combinée rein et cœur est une prise en charge rare, relevant aujourd'hui de centres experts, aptes à répondre à des problématiques et complications lourdes. Le bon déroulement de l'intervention repose sur une parfaite coordination entre chirurgiens, anesthésistes, réanimateurs, cardiologues et néphrologues afin d'assurer son meilleur déroulement possible. Malgré les multiples enjeux de la transplantation combinée, ainsi que ses difficultés, cette activité se développe, mais reste encore peu évaluée.

1. ENJEUX DE LA TRANSPLANTATION COMBINÉE

La transplantation cardiaque est le traitement ultime de l'insuffisance cardiaque, permettant une survie prolongée associée à une bien meilleure qualité de vie. Il existe des techniques d'assistance cardiaque permettant une suppléance qui peut être temporaire ou définitive, mais aucune ne présente l'efficacité ni la durabilité de la transplantation cardiaque. De son côté, l'insuffisance rénale peut être traitée médicalement pendant de nombreuses années, grâce au développement des techniques d'épuration extra-rénale (dialyse péritonéale, hémodialyse). Il est donc possible de vivre plusieurs années sans rein, mais la transplantation rénale a rapidement montré sa supériorité à la dialyse en matière de survie(1)(2)(3), tout en présentant un confort incomparable pour les receveurs. En effet, la dialyse requiert plusieurs séances par semaine, avec une organisation particulière qui impacte la vie sociale et professionnelle des malades ; celle-ci ne dispense pas par ailleurs les malades de suivre un régime alimentaire et des règles hygiéno-diététiques contraignants, à commencer par une restriction hydrique permanente. Il a été observé(4) qu'une insuffisance rénale chronique développée dans le cadre d'une insuffisance cardiaque sévère ne pouvait pas récupérer après une transplantation cardiaque isolée. Il a également été décrit que la prévention d'une insuffisance rénale en postopératoire d'une transplantation cardiaque isolée améliorait la survie postopératoire(5)(6)(7), et que la fonction rénale était fréquemment dégradée dans les suites d'une transplantation cardiaque isolée(8)(9), pouvant évoluer secondairement vers une insuffisance rénale chronique modérée à terminale. Si quelques études multicentriques(10)(11) ont montré une survie globale des transplantés rein-cœur similaire aux transplantés cœur seul(10)(11)(12)(13)(14), l'évolution

des transplants rénaux a cependant peu été décrite, et de nombreux éléments dans la sélection des receveurs, et le déroulé de la procédure restent à préciser.

2. RAPPELS HISTORIQUES DE LA TRANSPLANTATION

La transplantation d'organe s'est développée pendant près d'un siècle dans le monde, au cours duquel plusieurs défis ont dû être relevés :

- le développement de techniques chirurgicales : en commençant par des expérimentations chez l'animal, puis les connaissances acquises ont permis de transposer cette expérience chez l'homme
- la compréhension du rejet immunologique et des règles d'histocompatibilité
- le développement de thérapeutiques antirejet

2.1. TRANSPLANTATIONS ANIMALES

Le prérequis au développement de la transplantation d'organe a été la découverte de techniques de suture vasculaire. Alexis Carrel décrit en 1902 la technique opératoire d'anastomoses vasculaires termino-terminales et termino-latérales grâce à l'artifice de triangulation(15) (Figures 1a et b).

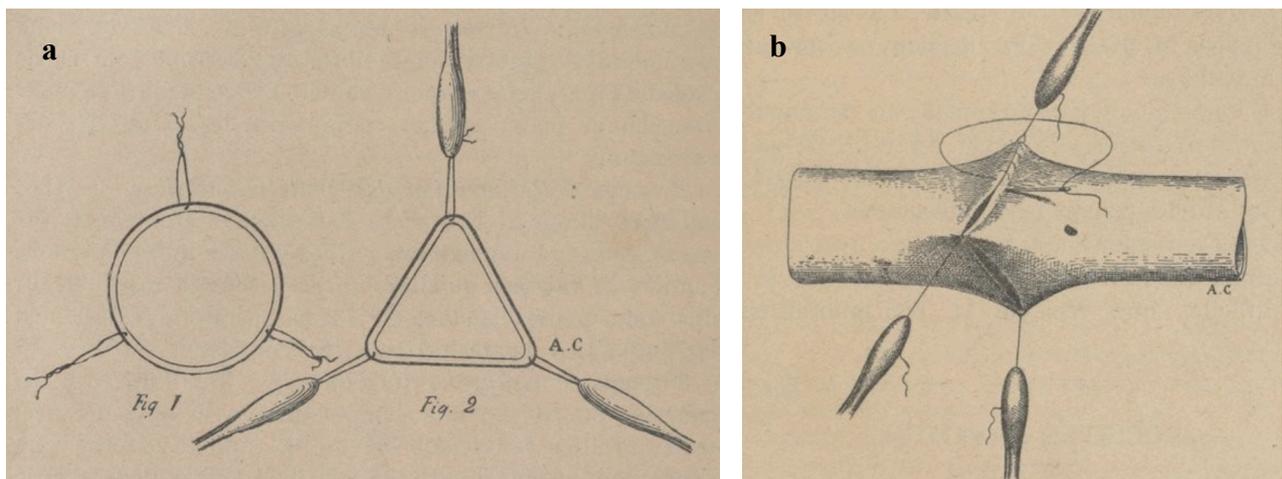


Figure 1 : a et b : technique de la triangulation selon Carrel(15)

En 1902, Emrich Ullmann rapporta la réalisation des premières transplantations rénales ; il s'agissait d'un rein de chien transplanté au cou d'une chèvre, mais ce fut un échec.

En 1906, Mathieu Jaboulay transplanta un rein de porc puis un rein de chèvre au pli du coude de jeunes receveuses humaines présentant une insuffisance rénale avancée(16)(17). Dans les deux cas le transplant excréta des urines pendant environ 24h puis se thrombosa. Finalement Alexis Carrel parvint en 1908 à transplanter avec succès un rein de chien en position orthotopique chez un chien après binéphrectomie, avec plus d'un an de survie(18).

Carrel réalisa également avec Guthrie en 1905 à l'Université de Chicago la première transplantation cardiaque(19)(20). Il transplanta un cœur de chien en position hétérotopique à un chien, avec une reprise des battements pendant environ 2 heures.

2.2. TRANSPLANTATIONS RENALES CHEZ L'HOMME

2.2.1. *Premiers essais et développement de la technique chirurgicale*

La première transplantation rénale chez l'homme fut réalisée en 1933 par Yurii Voronoy. Il s'agissait d'un rein de donneur décédé d'arrêt cardiaque, anastomosé chez une jeune femme de 26 ans sur les vaisseaux fémoraux. Le transplant fonctionna jusqu'au 2^{ème} jour puis la patiente décéda d'anurie(21).

Plusieurs tentatives eurent ensuite lieu, se soldant constamment par un échec, en l'absence d'immunosuppression, et parfois en situation d'incompatibilité ABO. En janvier 1951, trois équipes réalisèrent une transplantation rénale chez l'homme : Dubost et Oeconomos(22), Servelle et Rougeulle(23), puis Küss et Teinturier(24). Tous ces reins étaient implantés par voie sous-péritonéale avec raccordement de leur pédicule sur les vaisseaux iliaques. Cette technique de transplantation hétérotopique décrite par Küss présentait une position de choix pour le raccordement urétéral. De 1951 à 1952 les tentatives se succédèrent au sein de différentes équipes, se soldant toujours par des échecs. On retiendra plus particulièrement la transplantation rapportée par Michon, Hamburger et Oeconomos(25) entre une mère et son fils, qui assurera une survie au transplant de 21 jours, et représente le premier cas de donneur vivant volontaire apparenté.

2.2.2. *Premiers succès*

Le premier réel succès eu lieu en décembre 1954 quand Murray, Merrill et Harrison réussirent une transplantation rénale entre vrais jumeaux avec une survie du transplant de 8 ans.

Medawar mit en évidence en 1942 la notion de rejet et d'une incompatibilité immunologique comme causes des échecs de transplantations, en constatant chez le lapin qu'une seconde greffe de peau était rejetée beaucoup plus rapidement que la première, en raison

d'une réponse de rejet acquise par l'hôte(26). Jean Dausset montra en 1957 que ces succès entre individus génétiquement identiques étaient expliqués par l'existence de groupes leucocytaires appartenant au système HLA (Human Leukocyte Antigen). Il décrivit pour la première fois la compatibilité HLA entre un donneur et un receveur comme critère déterminant du succès de la transplantation(27).

Plusieurs transplantations rénales(28)(29) furent réalisées par la suite en France, aux États-Unis et en Grande-Bretagne en situation allogénique après un conditionnement par une irradiation du receveur. L'immunodépression induite permettait une bonne tolérance du transplant, mais au prix d'effets secondaires importants décrits par Küss et al.(29)

2.2.3. Développement des traitements immunosuppresseurs

En 1959, Fred Raper réalisa une transplantation à partir d'un donneur décédé en contrôlant le rejet par du cyclophosphamide mais le receveur décéda d'une infection virale, avec un transplant fonctionnel. Goodwin(30) montra de son côté une efficacité de la cortisone à forte dose dans le traitement du rejet. Plusieurs équipes travaillèrent sur le sujet, en se basant sur des études animales transposées ensuite à l'homme.

En 1964 Thomas Starzl(31)(32) exposa l'intérêt d'une association d'azathioprine et de cortisone ainsi que les étapes nécessaires au succès d'une transplantation rénale(16) :

- un lien de parenté si possible pour les donneurs vivants
- une transplantation plutôt en iso-groupe ABO
- une bonne perfusion des dernières heures de vie pour les donneurs décédés
- une préservation hypothermique du transplant
- une technique chirurgicale rigoureuse
- une prévention du rejet par association de plusieurs immunosuppresseurs
- le traitement efficace et précoce du rejet aigu par des bolus de corticoïdes

En 1978 la découverte de la ciclosporine(33)(34)(35) permit une amélioration considérable des résultats de la transplantation rénale.

Ces principes permirent d'améliorer la survie des transplants, mais également celle des receveurs, et ainsi de développer considérablement la transplantation rénale. Avec son développement, se posa alors la question d'approvisionnement des transplants. Küss et Poisson(36) mirent à profit la notion de « coma dépassé » définie par Mollaret et Goulon en 1959(37) afin de prélever les reins sur des patients décédés à cœur battant en état de mort encéphalique, avec des résultats avoisinant ceux des reins issus de donneurs apparentés.

2.3. TRANSPLANTATIONS CARDIAQUES CHEZ L'HOMME

2.3.1. Premiers essais et développement de la technique chirurgicale

Parallèlement au développement de la transplantation rénale, la technique de transplantation cardiaque se développa de la même manière chez l'animal, puis chez l'homme. Lower et Shumway(38) décrivent en 1960 la première transplantation cardiaque orthotopique expérimentale, chez le chien. Certaines équipes avaient auparavant décrit des transplantations associant le cœur aux poumons. Afin d'éviter une anastomose délicate du transplant à la veine pulmonaire, la cavité atriale du receveur était gardée intacte (Figure 2).

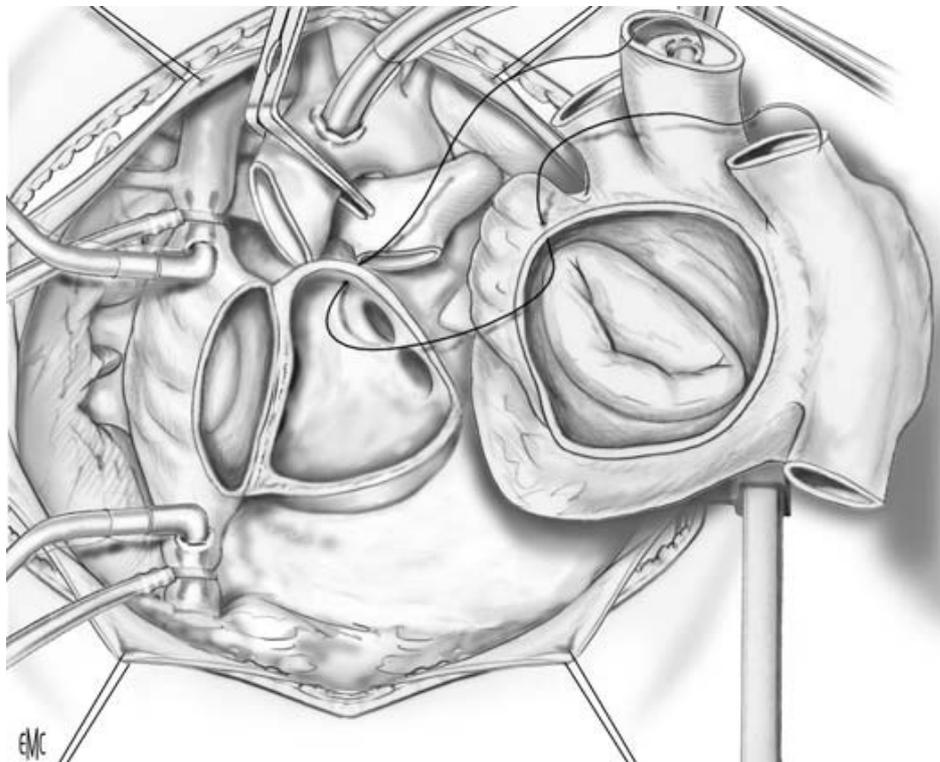


Figure 2 : Technique de la transplantation cardiaque orthotopique : conservation de la cavité atriale gauche(39)

Le développement de la transplantation cardiaque suivit celui de la chirurgie cardiaque avec la mise au point de techniques d'oxygénation par des pompes extracorporelles, ainsi que de techniques d'hypothermie(40).

2.3.2. Premiers succès

Christian Barnard réalisa en décembre 1967 la première transplantation cardiaque chez l'homme(41). Le donneur était une victime d'un traumatisme crânien, et le receveur décéda à

J18 d'une pneumopathie. 3 jours après fut réalisé la seconde tentative par Adrian Kantrowitz, déjà connu pour avoir développé la technique de ballon de contre pulsion aortique. Dans les années qui suivirent, de nombreuses tentatives de transplantations cardiaques furent réalisées, avec une mortalité importante. La rapidité de diagnostic du rejet était un critère essentiel de survie des receveurs. En 1973 un groupe de recherche de Stanford développa le premier système de biopsies endomyocardiques par voie percutanée transveineuse(43), permettant de documenter le rejet. Tout comme dans la transplantation rénale, l'arrivée de la ciclosporine(44) permit ensuite de diminuer l'incidence du rejet et d'améliorer grandement la survie des receveurs.

2.4. DEVELOPPEMENT DE LA TRANSPLANTATION COMBINÉE REIN-CŒUR

La première transplantation combinée rein-cœur fut accomplie 11 ans après la première transplantation cardiaque, en 1978, mais le patient décéda à 15 jours d'un sepsis sans évidence de rejet cardiaque ou rénal(45). La première transplantation rein-cœur réalisée avec succès ne sera réalisée qu'en 1986 aux États-Unis(46), et en 1988 en France par l'équipe du Pr Cachera(47).

Depuis ses débuts, cette intervention est restée rare, restant du ressort d'équipes spécialisées.

3. SÉLECTION DES RECEVEURS

Les receveurs sont inscrits avant toute transplantation sur la liste d'attente nationale dans la base Cristal de l'Agence de Biomédecine. Cette liste est gérée par des médecins transplantateurs responsables de l'évaluation chez chaque receveur de l'indication de la transplantation d'organe, de la réalisation du bilan complet recommandé avant transplantation, de l'inscription ou non des malades sur la liste, en cas de contre-indication temporaire, et du suivi des malades après la transplantation. Dans le cadre d'une transplantation combinée, une collaboration étroite est indispensable entre l'équipe responsable de chaque organe, afin de bien sélectionner les malades, leurs indications, et d'assurer un suivi coordonné. Il s'agit d'une condition nécessaire pour garantir le bon suivi et donc la survie prolongée des transplants, tout particulièrement dans un contexte d'augmentation du nombre de malades sur liste d'attente.

3.1. PATIENTS SUIVIS POUR UNE PATHOLOGIE RÉNALE PRÉDOMINANTE

Les receveurs peuvent être avant tout suivis par leur néphrologue pour une insuffisance rénale dont les causes possibles sont multiples : diabète, néphropathie hypertensive et vasculaire, glomérulonéphrite, une néphropathie interstitielle chronique, amylose, polykystose rénale, etc... Les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés présentent un risque cardiovasculaire hautement majoré en raison d'une athérosclérose accélérée. Il arrive que ces malades présentent une altération de la fonction cardiaque, découverte lors du bilan pré-transplantation, pour laquelle le néphrologue peut demander une évaluation par le cardiologue. Il ne sera proposé au patient une transplantation combinée rein-cœur qu'en cas d'atteinte cardiaque sévère, irréversible malgré un traitement médical bien conduit, et en l'absence de chirurgie alternative possible (pontage coronarien, remplacement valvulaire). Un patient âgé de plus de 65 ans sera par ailleurs exclus d'une transplantation combinée, au regard du bénéfice insuffisant vis à vis du risque apporté, et de la possibilité d'allouer le transplant cardiaque à un malade plus jeune et moins à risque de complications.

Le bilan réalisé par le cardiologue comprendra(48) :

- une évaluation clinique de la gêne fonctionnelle par l'échelle NYHA
- une échographie cardiaque pour évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche, des pressions de remplissage, des pressions pulmonaires, et la recherche de valvulopathie
- un cathétérisme cardiaque droit mesurant la pression capillaire, les pressions et résistances pulmonaires
- une épreuve d'effort avec mesure de la VO_2
- un dosage du BNP
- une coronarographie ou IRM afin d'évaluer le caractère ischémique de la cardiopathie

3.2. PATIENTS SUIVIS POUR UNE PATHOLOGIE CARDIAQUE PRÉDOMINANTE

Les receveurs en cours d'inscription sur une liste de transplantation cardiaque sont également évalués sur le plan néphrologique. En cas d'insuffisance rénale, ils sont adressés à un néphrologue. Celui-ci évaluera la sévérité de cette insuffisance rénale ainsi que sa réversibilité. En effet, l'insuffisance rénale chez le patient insuffisant cardiaque peut être d'origine hémodynamique, secondaire au bas débit cardiaque, ou parfois secondaire à des

traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque (diurétiques, IEC, ARAII, ...)(48). Il faut donc chez ces malades évaluer la part d'insuffisance rénale secondaire à l'insuffisance cardiaque, ainsi que la part d'insuffisance rénale organique.

Plusieurs outils sont disponibles pour effectuer cette évaluation chez un receveur présentant un débit de filtration glomérulaire (DFG) abaissé(48) :

- la ponction biopsie rénale : elle permet une évaluation histologique précisant la nature des lésions, ainsi que leur étendue. C'est un examen de choix dont les indications sont larges
- la mesure de la protéinurie, qui reflète une altération de la perméabilité glomérulaire(49)
- l'échographie rénale avec doppler, permettant de visualiser des stigmates d'insuffisance rénale chronique : atrophie rénale, augmentation des index de résistance périphérique(50)

En cas d'insuffisance rénale sévère avec un $DFG < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, ou terminale, l'indication de la transplantation combinée est plus évidente, mais la prise en compte de plusieurs facteurs ayant un impact péjoratif sur la fonction rénale est nécessaire lors de l'inscription sur liste de transplantation :

- l'introduction d'un traitement immunosuppresseur, avec une néphrotoxicité des anticalcineurines(51)(52). Certains receveurs d'une 2^{ème} transplantation cardiaque présentent une insuffisance rénale chronique secondaire au traitement immunosuppresseur reçu lors de la 1^{ère} transplantation.
- la mise en place d'une circulation extracorporelle (CEC) en peropératoire.
- une instabilité hémodynamique fréquente en postopératoire

La combinaison de la néphrotoxicité des immunosuppresseurs, et de l'impact de la chirurgie sur la fonction rénale demande donc un élargissement de critères habituels de transplantation rénale, et donc une part de transplantations préemptives bien plus importante que pour une transplantation rénale isolée, d'autant plus qu'il existe des signes d'évolutivité de la dégradation de la fonction rénale, ou qu'il existe des signes histologiques d'atteinte rénale.

4. ENJEUX IMMUNOLOGIQUES DE LA TRANSPLANTATION COMBINÉE

Lors de la transplantation, il y a chez le receveur une reconnaissance des antigènes étrangers du donneur présents sur le transplant qui constitue la phase initiale du rejet, ou reconnaissance allogénique. Les lymphocytes T du receveur rencontrent les antigènes étrangers

avec une reconnaissance des molécules du système HLA grâce à 2 voies qui peuvent coexister : la voie directe et la voie indirecte.

Ces voies sont définies par l'origine des cellules présentant l'antigène (CPA), donneur ou receveur. En cas de reconnaissance directe, les CPA du donneur présentent les complexes peptide + molécules HLA du donneur aux lymphocytes T alloréactifs du receveur. En revanche, en cas de reconnaissance indirecte, ce sont les CPA du receveur qui internalisent les molécules HLA du donneur, les apprêtent et présentent des fragments peptidiques de ces molécules aux lymphocytes T dans le contexte du système HLA du receveur.

Dans les épisodes de rejet aigu, la voie de présentation directe semble être prépondérante, en revanche, la voie indirecte semble plus importante dans le développement du rejet chronique. Par ailleurs, la présence d'anticorps anti HLA préformés spécifiques du donneur (ou Donor Specific Antigen, DSA) est responsable chez le receveur d'un rejet médié par le complément dans un délai de quelques minutes, appelé rejet hyper aigu. Ce phénomène est prévenu par l'analyse des compatibilités HLA entre donneur et receveur et par la réalisation d'un crossmatch en lymphotoxocité avant la transplantation.

Il existe donc un enjeu à transplanter un receveur d'organes provenant d'un donneur unique, car chaque exposition aux antigènes HLA d'un donneur favorise la formation de DSA susceptibles d'être un obstacle à une transplantation ultérieure. On note dans certaines séries que les receveurs de transplantations combinées présentent un taux de rejet inférieur à celui de transplantations d'organes isolés(10)(11)(12)(13)(53)(54)(55)(56)(57).

5. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA TRANSPLANTATION COMBINÉE REIN-CŒUR ET ENJEUX D'UNE ÉTUDE DE COHORTE

On note en France une augmentation du nombre de transplantations combinées cœur-rein ces 5 dernières années (Figure 3), pour atteindre 232 transplantations réalisées entre 1988 et 2017.

Concernant les transplantations isolées de reins ou de cœurs, celles-ci ont été respectivement au nombre de 69335 et de 12285 sur la même période (Figure 4).

La transplantation rein-cœur représente donc moins de 0,5% des transplantations rénales, et moins de 1% des transplantations cardiaques réalisées en France sur la période 1988-2017.

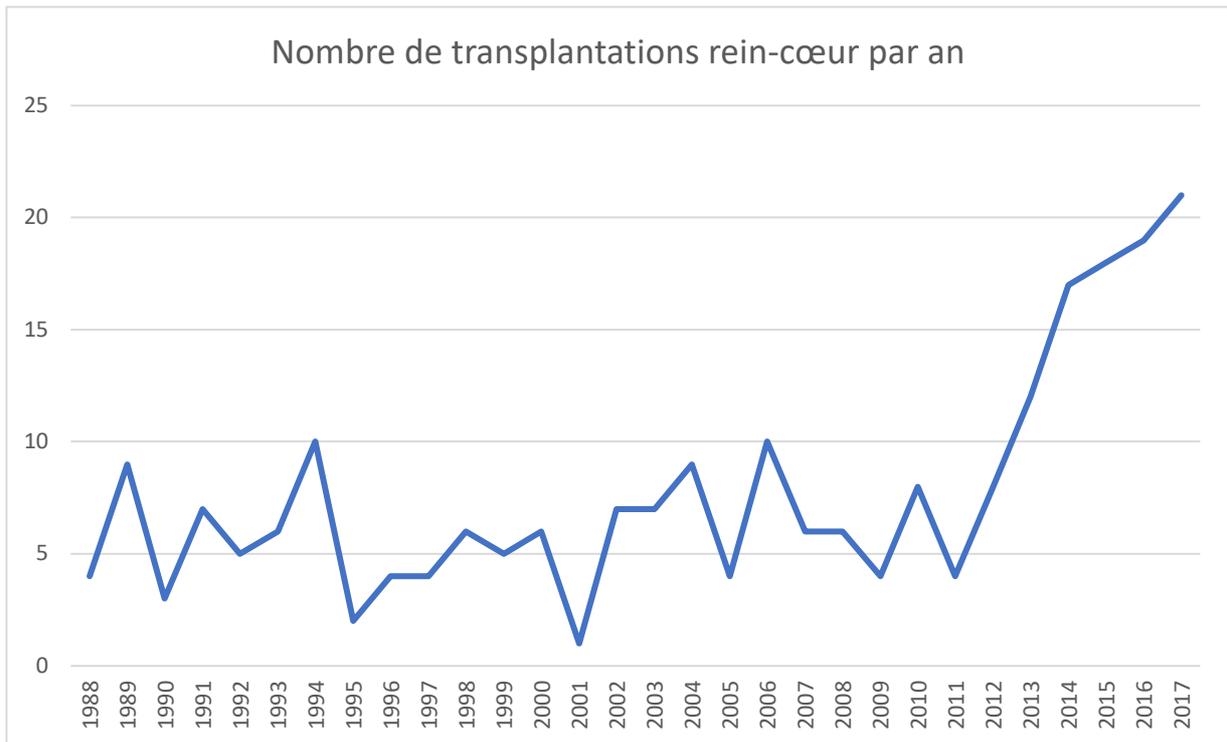


Figure 3 : Évolution de la transplantation combinée rein-cœur en France(58)

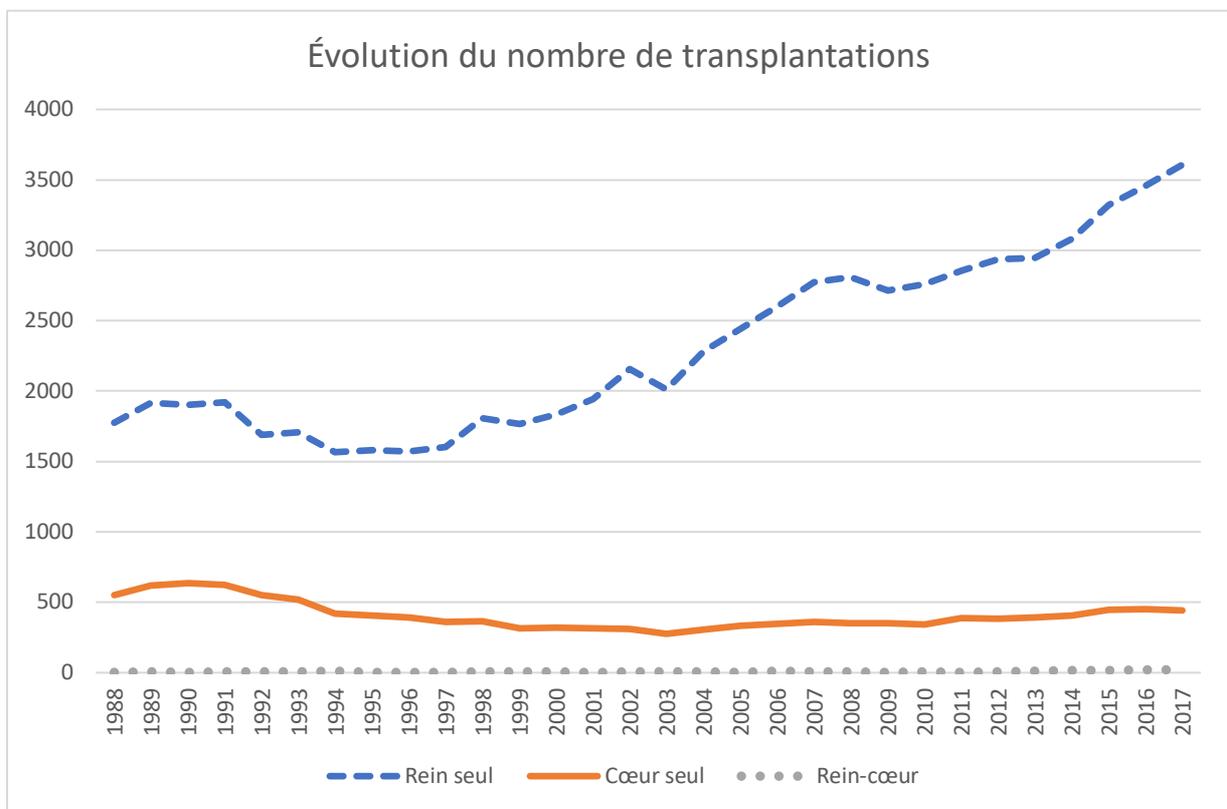


Figure 4 : Évolution de la transplantation en France par type d'organe transplanté(58)

L'enjeu en matière de santé publique et de coût est donc relatif compte-tenu de sa rareté. Néanmoins, cette activité étant en augmentation, il est essentiel de maintenir des règles d'attribution des transplants justes et équitables dans un contexte de pénurie. Actuellement les receveurs de transplantations combinées bénéficient d'une priorité d'accès, qui favorise l'accès à deux transplants pour un même receveur, l'objectif étant de limiter l'immunisation de ces malades susceptibles de requérir une nouvelle transplantation ultérieure.

La transplantation rein-cœur étant peu courante, les études incluant une population importante sont toutes issues des registres nationaux américains, en particulier le United Network for Organ Sharing (UNOS)(5)(6)(14)(53)(59). Ces bases de données facilitent des études de survie, montrant une survie similaire entre patients transplantés rein-cœur, et patients transplantés d'un cœur seul (10)(11)(12)(13)(14). Ces études ne donnent en revanche que peu de données sur la fonction rénale postopératoire, ou l'évolution du transplant rénal, étant fondées sur des bases dont les données sont parcellaires. Il n'existe pas de cohorte importante décrivant l'évolution des transplants rénaux de manière détaillée, mais certaines séries de petite taille ont malgré tout apporté des éléments intéressants, comme la survenue moindre de rejet dans le cadre de transplantations combinées.

Objectifs de l'étude

L'objectif de ce travail était de décrire la cohorte de patients ayant bénéficié d'une transplantation combinée rein-cœur en France depuis le développement de cette prise en charge, afin d'évaluer la survie de ces malades, et plus spécifiquement les résultats concernant le transplant rénal. Nous avons donc recherché les facteurs prédictifs de perte de transplant rénal. En cas de perte de transplant rénal, nous en avons recherché les causes, et précisé si ces malades présentaient les facteurs prédictifs recherchés auparavant.

Matériels et Méthodes

1. POPULATION

Nous avons réalisé une étude rétrospective en France identifiant les receveurs de transplantations combinées rein-cœur au sein de 8 Centres Hospitalo-Universitaires (CHU), via les membres du Comité de Transplantation de l'Association Française d'Urologie (CTAFU). De janvier 1988 à février 2017, 20688 transplantations rénales, 4598 transplantations cardiaques et 110 transplantations combinées rein-cœur (<1%) ont été réalisées au sein de ce groupe.

2. STRATÉGIE CHIRURGICALE

Tous les patients étaient receveurs d'un donneur unique. Certains avaient déjà bénéficié d'une première transplantation rénale ou cardiaque. Le transplant cardiaque était systématiquement implanté avant le transplant rénal. Deux équipes chirurgicales travaillaient successivement.

3. IMMUNOSUPPRESSION

Les receveurs étaient appariés aux donneurs par groupe sanguin ABO mais pas par système HLA. Avant juillet 2009, l'immunisation avant transplantation des receveurs était évaluée à partir du panel d'anticorps IgG réactifs (PRA : Panel Reactive Antibodies) contre des antigènes HLA : il s'agit du pourcentage de cellules du panel reconnues par les anticorps du receveur. A partir d'août 2009, le Taux de Greffons Incompatibles (TGI) a été utilisé. Le TGI correspond pour chaque receveur à la proportion de transplants HLA incompatibles parmi l'ensemble des donneurs isogroupes ABO prélevés sur le territoire national au cours des 5 dernières années. Le protocole d'immunosuppression variait selon le centre de transplantation des receveurs : le traitement d'induction était constitué de basiliximab (anticorps monoclonal anti CD25, récepteur à l'IL2) ou d'Anti-Thymocyte Globuline (ATG) ; le traitement d'entretien associait des corticoïdes, un antiprolifératif (mycophénolate mofétil ou azathioprine), et un inhibiteur de la calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) ou du belatacept. Jusqu'au milieu des années 90,

les patients transplantés n'ont pas reçu de mycophénolate mofétil ou de tacrolimus, mais recevaient de l'azathioprine. Le basiliximab n'a été introduit que dans les années 2000. Les biopsies endomyocardiques et rénales des transplants étaient effectuées selon les protocoles de surveillance spécifiques à chaque centre, ou lorsqu'un rejet était suspecté cliniquement.

4. RECUEIL DE DONNÉES ET DÉFINITIONS

Les données des receveurs ont été extraites à partir des dossiers médicaux informatisés des donneurs, ainsi que de la base nationale Cristal(58) de l'Agence de Biomédecine. En cas de données manquantes dans les dossiers informatisés, les dossiers papiers des receveurs étaient consultés. Les données des donneurs ont été extraites à partir de la base Cristal. Une fois les données extraites dans chaque centre, celles-ci étaient relues de manière centralisée.

4.1. DONNÉES ÉTUDIÉES

4.1.1. Données démographiques du donneur

Ces données incluait des données démographiques de base (âge, sexe, indice de masse corporelle – IMC), certains antécédents (diabète, hypertension artérielle – HTA, alcoolisme, tabagisme), la cause du décès, la présence ou non d'un arrêt cardiaque récupéré, l'administration d'amines vasopressives, les résultats des prélèvements bactériologiques lors du prélèvement des organes, le délai entre le facteur causal du décès et le prélèvement, et la fonction rénale avant prélèvement était évaluée par le DFG à la prise en charge.

4.1.2. Données démographiques du receveur

Ces données incluait des données démographiques de base, les antécédents des patients (HTA, diabète, transplantation), l'évaluation de la maladie rénale chronique (étiologie, stade, présence d'une diurèse résiduelle, temps passée en dialyse), l'évaluation de la sévérité cardiaque (score NYHA, inotropes en intraveineux, contre pulsion intra-aortique, ventilation artificielle, dispositif d'assistance ventriculaire, ou ECMO en préopératoire), ainsi que des données immunologiques (nombre de mismatches, statut du crossmatch, PRA ou TGI).

4.1.3. *Données peropératoires*

Les durées d'ischémie des transplants, les fonctions ventriculaires gauche et droite après transplantation cardiaque, les pressions artérielles au déclampage du rein, la nature du traitement d'induction, et les complications peropératoires ont été recueillies.

4.1.4. *Données postopératoires*

Le traitement immunosuppresseur d'entretien, les complications postopératoires, le délai de reprise de fonction du rein, le DFG postopératoire, et les dispositifs d'assistance circulatoire (inotropes intraveineux, pose d'ECMO) ont été recueillis.

Les complications postopératoires étaient classées en deux catégories : les complications associées à la transplantation rénale, et les complications d'ordre général / associées au cœur. Leur sévérité était ensuite évaluée selon la classification de Clavien-Dindo(60).

4.2. DÉFINITIONS

Les événements enregistrés pendant le suivi des patients étaient :

- la mortalité postopératoire (survenue d'un décès favorisé par les suites opératoires, au cours du même séjour hospitalier)
- la mortalité globale (incluait toute cause de décès après la transplantation)
- la survenue d'une non fonction primaire (absence permanente de reprise de fonction du transplant rénal)
- l'arrêt fonctionnel du transplant (retour permanent en dialyse par défaillance du transplant rénal en absence de non fonction primaire).

Le rejet du transplant rénal était diagnostiqué sur les biopsies du transplant (réalisées de manière systématique ou en cas de suspicion clinique), selon la classification de Banff en vigueur au moment de l'analyse anatomopathologique.

Le retard de reprise de fonction du transplant rénal était défini par la nécessité d'une séance de dialyse dans la première semaine post transplantation.

Le DFG était estimé selon l'équation CKD-EPI à partir de la créatinine(61).

5. SUIVI DE LA POPULATION

Les patients ont été suivis selon les protocoles de leurs centres de transplantation respectifs. Le DFG était recueilli à 1, 2, 3 et 12 mois, et à la dernière date de suivi. Des biopsies protocolaires à 3 mois et 1 an n'ont pas été réalisées dans tous les centres.

6. ANALYSE STATISTIQUE

Les données ont été analysées rétrospectivement. Les variables continues ont été présentées par une moyenne avec son écart-type en cas de distribution normale, sinon par une médiane. Les variables catégorielles ont été présentées en valeur absolue et en pourcentage de la population étudiée.

Quatre analyses de survie ont été réalisées selon l'estimateur de Kaplan-Meier :

- la survie postopératoire
- la survie globale
- la survie du transplant rénal (non fonction primaire ou arrêt fonctionnel du transplant)
- la survie tous événements confondus (décès, non fonction primaire, ou arrêt fonctionnel du transplant)

Des analyses univariées et multivariées ont été réalisées selon le modèle de régression de Cox à partir des 4 analyses de survie réalisées, afin d'identifier les facteurs prédictifs indépendants de mortalité et de perte du transplant rénal. Les variables étaient incluses dans le modèle multivarié quand elles étaient cliniquement significatives, avec une valeur p inférieure ou égale à 0,1 dans le modèle univarié. Les interactions potentielles entre covariables ont été recherchées par un test du χ^2 . Pour chaque analyse le nombre de variables incluses dans le modèle multivarié était limité selon une méthode descendante afin de ne conserver que les variables les plus significatives. Le modèle ayant le critère d'information bayésien (BIC) de Schwarz était privilégié. Les Hazard Ratios (HR) sont représentés avec un intervalle de confiance (IC) à 95%. Tous les tests étaient réalisés de manière bilatérale, une valeur p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel de statistiques R (version 3.4.1).

Résultats

1. CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

Entre le 1^{er} janvier 1988 et le 28 février 2017, 110 transplantations combinées rein-cœur ont été effectuées au sein des 8 centres participants, et 73 dossiers patients étaient disponibles et ont été inclus. La population d'étude comprenait 60 hommes et 13 femmes avec un âge moyen de 49,4±12,3 (20-65) ans. La durée moyenne de suivi était de 5,36±5,82 années avec une médiane de 3,18 années. Les causes de maladie rénale chronique chez les receveurs sont détaillées dans le tableau 1, la plus fréquente était une toxicité médicamenteuse (23,3%) suivie d'une origine cardiaque (15,1%). 14 (19,2%) patients avaient déjà été transplantés d'un cœur, et 5 (6,8%) d'un rein. Les caractéristiques détaillées des receveurs et des donneurs sont décrites dans les tableaux 2 et 3.

	N=73 (100%)
Toxicité médicamenteuse	17 (23,3%)
Chimiothérapie	4 (5,5%)
Traitements immunosuppresseurs	13 (17,8%)
Origine cardiaque	11 (15,1%)
Syndrome cardiorénal	7 (9,6%)
Néphroangiosclérose	4 (5,5%)
Néphropathie aux Immunoglobuline A	5 (6,8%)
Polykystose rénale autosomique dominante	4 (5,5%)
Amylose	3 (4,1%)
Nécrose tubulaire aigue ischémique	3 (4,1%)
Diabète	3 (4,1%)
Glomérulonéphrite post infectieuse	2 (2,7%)
Lupus	2 (2,7%)
Néphropathie interstitielle chronique	2 (2,7%)
Hyalinose segmentaire et focale	2 (2,7%)
Néphrectomie bilatérale	1 (1,4%)
Drépanocytose	1 (1,4%)
Inconnue	13 (17,8%)
Manquante	4 (5,5%)

Tableau 1 : Causes de maladie rénale chronique chez les receveurs

Tableau 2 : Caractéristiques des receveurs

		N=73 (100%)
Âge moyen		49,3 ± 12,3 (20-65)
	18-39 ans	16 (21,9%)
	40-59 ans	39 (53,4%)
	≥60 ans	18 (24,7%)
Sexe masculin		60 (82,2%)
IMC		23,4 ± 4,4 (14,4-34,3)
	Obésité (IMC>30)	5 (6,8%)
	Manquant	2 (2,7%)
Antécédent de diabète		
	Type 1	9 (12,3%)
	Type 2	4 (5,5%)
	Manquant	7 (9,6%)
Maladie rénale chronique		
	Stade 2-3	19 (26%)
	Stade 4-5	52 (71,2%)
	Dialysé	40 (54,8%)
	Manquant	2 (2,7%)
Diurèse résiduelle si dialysé		33,3%
	Manquant	15,4%
NYHA		
	2	11 (15,1%)
	3	31 (42,5%)
	4	21 (28,8%)
	Manquant	10 (13,7%)
Antécédent de transplantation rénale		5 (6,8%)
	Manquant	1 (1,4%)
Antécédent de transplantation cardiaque		14 (19,2%)
	Manquant	2 (2,7%)
Taux de greffons incompatibles (TGI)		
	0	18
	Moyenne chez >0	52,7 ± 27,7 (12-95)
	Manquant	29
Nombre de mismatches		
	0	1 (1,4%)
	1	3 (4,1%)
	2	5 (6,8%)
	3	8 (11%)
	4	18 (24,7%)
	5	18 (24,7%)
	6	7 (9,6%)
	7	3 (4,1%)
	Manquant	10 (13,7%)
Crossmatch positif		3 (4,1%)
	Manquant	8 (11%)

IMC, Indice de Masse Corporelle ; TGI, Taux de Greffons Incompatibles

Tableau 3 : Caractéristiques des donneurs

		N=73 (100%)
Âge moyen		38,9 ± 13,1 (14-64)
	Manquant	1 (1,4%)
Sexe		
	Masculin	48 (65,7%)
	Féminin	24 (32,9%)
	Absence de correspondance avec receveur	20 (27,4%)
	Manquant	1 (1,4%)
IMC		25,6 ± 4,7 (17,3-42,6)
	Obésité (IMC>30)	11 (15,1%)
	Manquant	7 (9,6%)
Antécédent de diabète		5 (6,8%)
	Manquant	10 (13,7%)
Antécédent d'hypertension		8 (11%)
	Manquant	10 (13,7%)
Antécédent de tabagisme		28 (38,4%)
	Manquant	10 (13,7%)
Antécédent d'alcoolisme		12 (16,4%)
	Manquant	10 (13,7%)
DFG estimé (CKD-EPI)		102,8 ± 28,9 (24,7-153,1)
	Manquant	11 (15,1%)
Urée (mmol/l)		4,6 ± 2,4 (1-11,9)
	Manquant	12 (16,4%)
Cause du décès		
	Vasculaire	30 (41,1%)
	Traumatisme	30 (41,1%)
	Anoxie	7 (9,6%)
	Manquant	6 (8,2%)
Arrêt cardiaque récupéré		10 (13,7%)
	Manquant	8 (11%)
Noradrénaline (>0,5mg/h)		40 (54,8%)
	Manquant	9 (12,3%)
Adrénaline		18 (24,7%)
	Manquant	9 (12,3%)
Délai entre événement causal et prélèvement (heures)		99,1 ± 93,7 (8-420)
	Manquant	7 (9,6%)
Cultures bactériologiques positives		11 (15,1%)
	Manquant	11 (15,1%)

IMC, Indice de Masse Corporelle ; DFG, Débit de Filtration Glomérulaire (ml/min/1,73m²)

2. SÉVÉRITÉ PRÉOPÉRATOIRE

Les critères de sévérité préopératoire chez les receveurs sont détaillés dans le tableau 4. Les différents stades de maladie rénale chronique (MRC), ainsi que le score NYHA peuvent être observés dans la Figure 5. 71,2% des patients présentaient une maladie rénale chronique sévère à terminale, soit un DFG ≤ 30 ml/min/1,73m², et 54,8% des receveurs étaient dialysés en préopératoire.

Tableau 4 : Critères de sévérité préopératoire

N=73 (100%)	
Durée passée en dialyse quand dépendant (années)	2,11 ± 1,85 (0,05-7,79)
Assistance circulatoire mécanique	
ECMO	8 (11%)
DAV	14 (19,2%)
Ventilateur	0 (0%)
Ballon de CPIA	0 (0%)
Support par inotropes intraveineux	
Manquant	10 (13,7%)

ECMO, Extracorporeal Membrane Oxygenation ; DAV, Dispositif d'assistance ventriculaire ; CPIA, Contre Pulsion Intra Aortique

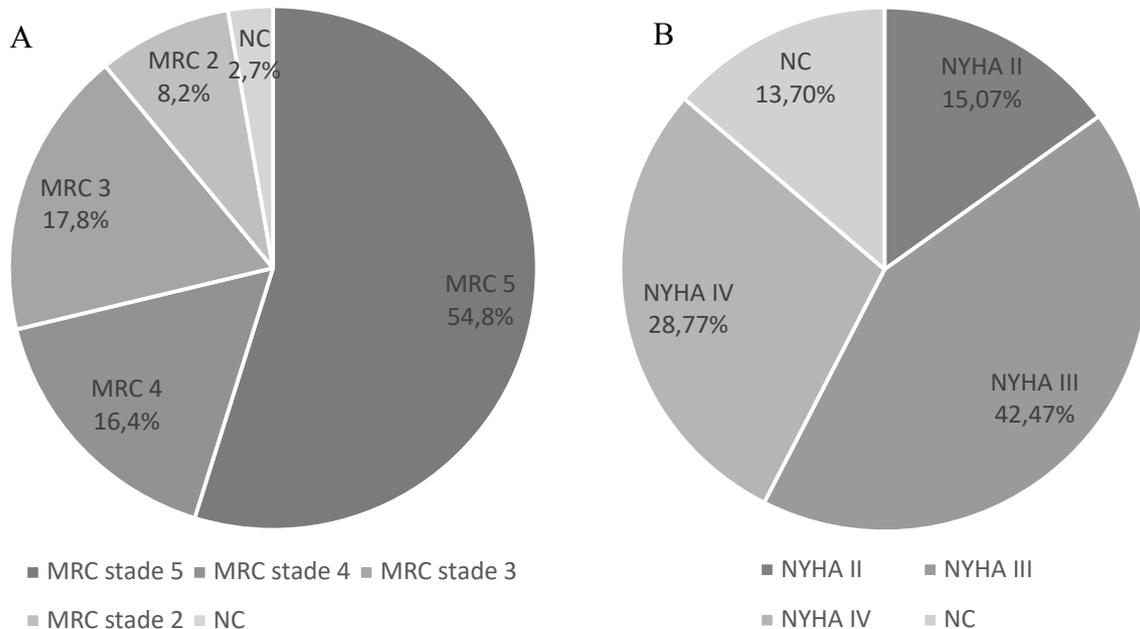


Figure 5 : A : Classification par stade de Maladie rénale chronique (MRC) ;
B : Classification par stade NYHA

3. IMMUNOSUPPRESSION

Le traitement immunosuppresseur incluait un traitement d'induction, puis un traitement d'entretien. La nature traitement d'entretien n'a pas été retrouvé pour 3 patients. Le tableau 5 détaille les différents traitements administrés.

	N=73 (100%)
Traitement d'induction	73 (100%)
Anti-thymocyte globulin (ATG)	67 (91,8%)
Basiliximab	6 (8,2%)
Corticoïdes	70 (95,9%)
Antiprolifératifs	70 (95,9%)
Mycophénolate mofétil	61 (83,6%)
Azathioprine	9 (12,3%)
Anticalcineurines	70 (95,9%)
Ciclosporine	34 (46,6%)
Tacrolimus	35 (47,9%)
Aucun (Belatacept)	1 (1,4%)

Tableau 5 : Traitements immunosuppresseurs administrés chez les receveurs

4. DONNÉES PEROPÉRATOIRES

Tableau 6 : Détail des données peropératoires

	N=73 (100%)
Taux de prothrombine – TP (%)	58,9 ± 19 (23-103)
Manquant	18 (24,7%)
TCA (ratio)	1,15 ± 0,29 (0,7-2,4)
Manquant	17 (23,3%)
Temps d'ischémie cardiaque (min)	189,1 ± 57,3 (80-371)
Manquant	5 (6,9%)
Temps d'ischémie rénale (min)	710,3 ± 321,5 (300-1980)
Manquant	13 (17,8%)
Délai entre transplantation cardiaque et rénale (min)	505,3 ± 309,9 (90-1770)
Manquant	15 (20,6%)
Dysfonction ventriculaire gauche du transplant cardiaque	5 (6,9%)
Manquant	32 (43,8%)
Dysfonction ventriculaire droite du transplant cardiaque	13 (17,8%)
Manquant	28 (38,4%)
PAM au déclampage du rein (mmHg)	69,6 ± 14,4 (40-93)
Manquant	40 (54,8%)
Mise en place d'une ECMO entre les deux greffes	8 (11%)
Manquant	10 (13,7%)

TCA, Temps de Céphaline Activée ; PAM, Pression artérielle moyenne

Les données peropératoires sont détaillées dans le tableau 6. L'évaluation des fonctions ventriculaires était faite à l'appréciation du chirurgien cardiaque en peropératoire, puis parfois par une échographie trans-thoracique en postopératoire immédiat.

5. RÉSULTATS POSTOPÉRATOIRES

16 patients (21,9%) sont décédés des suites postopératoires, et 11 sont décédés lors du suivi à distance. Les décès précoces étaient principalement dus à une défaillance du transplant cardiaque, à un événement hémorragique, ou infectieux. Ces résultats sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Principaux résultats postopératoires

	N=73 (100%)
Mortalité postopératoire	16 (21,9%)
Complications	55 (75,3%)
Associées avec la transplantation cardiaque	36 (49,3%)
Associées avec la transplantation rénale	35 (47,9%)
DAV postopératoire	0 (0%)
Ballon de CPIA postopératoire	0 (0%)
Assistance par ECMO	12 (16,4%)
Débutée avant la transplantation rénale	8 (11%)
Débutée après la transplantation rénale	4 (5,5%)
Inotropes intraveineux en postopératoire	63 (86,3%)
Manquant	8 (11%)
Classification Clavien-Dindo des complications	
IIIa	9 (12,3%)
IIIb	25 (34,2%)
IVa	14 (19,2%)
IVb	0 (0%)
V	16 (21,9%)

5.1. COMPLICATIONS POSTOPÉRATOIRES

Des complications Clavien IIIb ou au-delà ont été observées chez 49 (67,1%) receveurs. Elles étaient principalement infectieuses (pneumopathie – 17,8% ; infection urinaire – 16,4%) et hémorragiques (tamponnade cardiaque – 12,3% ; hématome périrénal – 16,4%). On ne relève pas de complication Clavien IVb étant donné que ces malades évoluaient systématiquement

vers un décès et étaient donc classés Clavien V. Les complications postopératoires sont détaillées dans le tableau 8.

Si nécessaire, une assistance circulatoire mécanique par ECMO pouvait être débutée entre la transplantation cardiaque et la transplantation rénale (11%), ou après la transplantation rénale lors des suites postopératoires (5,5%).

Tableau 8 : Détail des complications postopératoires observées chez les receveurs

N=73 (100%)		N=73 (100%)	
Complications associées à la transplantation cardiaque		Complications associées à la transplantation rénale	
Infection		Collection de loge du greffon	
Pneumopathie	13 (17.8%)	Lymphocèle	7 (9.6%)
Médiastinite	3 (4.1%)	Hématome périrénal	12 (16.4%)
Choc septique	8 (11%)		
Autre	1 (1.4%)		
Hémorragie		Complications urinaires	
Hémothorax	3 (4.1%)	Sténose	6 (8.2%)
Tamponnade cardiaque	9 (12.3%)	Fistule	3 (4.1%)
Choc hémorragique	5 (6.8%)	Infection	12 (16.4%)
Autre	1 (1.4%)	Pyélonéphrite obstructive	1 (1.4%)
Complications pulmonaires		Complications pariétales	
SDRA	3 (4.1%)	Déhiscence	7 (9.6%)
Épanchement pleural	3 (4.1%)	Infection du site opératoire	3 (4.1%)
Embolie pulmonaire	1 (1.4%)		
Complications neurologiques		Complications vasculaires	
Accident vasculaire cérébral	2 (2.7%)	Thrombose iliaque externe	2 (2.7%)
Neuromyopathie de réanimation	4 (5.5%)	Dissection de l'artère du greffon	1 (1.4%)
Complications du site de cannulation		Plaie digestive	1 (1.4%)
Ischémie aiguë de membre	3 (4.1%)		
Infection de paroi/déhiscence	4 (5.5%)		
Complications viscérales	6 (8.2%)		

SDRA Syndrome de détresse respiratoire aiguë

5.2. ÉVOLUTION POSTOPÉRATOIRE DU TRANSPLANT RÉNAL

Les résultats précoces concernant le suivi des transplants rénaux sont présentés dans le tableau 9. Parmi les survivants, 2 (2,7%) non fonctions primaires, et 7 (9,6%) arrêts fonctionnels du transplant rénal ont été observés.

Tableau 9 : Suivi postopératoire des transplants rénaux

	N=73 (100%)
Retard de reprise de fonction	26 (35,6%)
Durée en dialyse en postopératoire (jours)	24,17 ± 21,85 (5-90)
Manquant	6 (8,2%)
Non fonction primaire	13 (17,8%)
Parmi les survivants	2 (2,7%)
Manquant	6 (8,2%)
DFG postopératoire moyen (CKD-EPI)	
à 1 mois	54,6 ± 30,2 (8-122,1)
à 2 mois	62,1 ± 27,3 (8-116,5)
à 3 mois	62,1 ± 27 (8-122,7)
DFG à 12 mois (CKD-EPI)	56,7 ± 22,9 (9,3-121,1)
CKD-EPI <30ml/min/1.73m ²	4 (5,5%)
CKD-EPI <45ml/min/1.73m ²	16 (21,9%)
CKD-EPI <60ml/min/1.73m ²	31 (42,5%)
CKD-EPI ≥60ml/min/1.73m ²	16 (21,9%)
Manquant	10 (13,7%)
Patients décédés	16 (21,9%)
Épisode de rejet aigu du transplant rénal	8 (11%)
Manquant	28 (38,4%)

Le tableau 10 détaille l'évolution de ces 9 receveurs. Aucun de ces patients n'avait un crossmatch positif. Les deux patients ayant présenté l'arrêt fonctionnel du transplant le plus précoce présentaient une forme chronique active de rejet médié par anticorps, l'un de ces deux patients était receveur de sa 4^{ème} transplantation rénale. Deux autres patients ont présenté également une défaillance du transplant de cause indéterminée, en raison d'une qualité insuffisante des biopsies effectuées, ne permettant pas une conclusion valide. Un patient a présenté une suspicion de rejet aigu lymphocytaire, mais des lésions de FI/AT étaient associées, et il s'agit du patient ayant présenté une des durées de vie de transplant les plus élevées de notre cohorte avec près de 19 ans.

Tableau 10 : Évolution des 9 receveurs ayant présenté une perte du transplant rénal et classifications des causes de perte de transplants(62)(63)

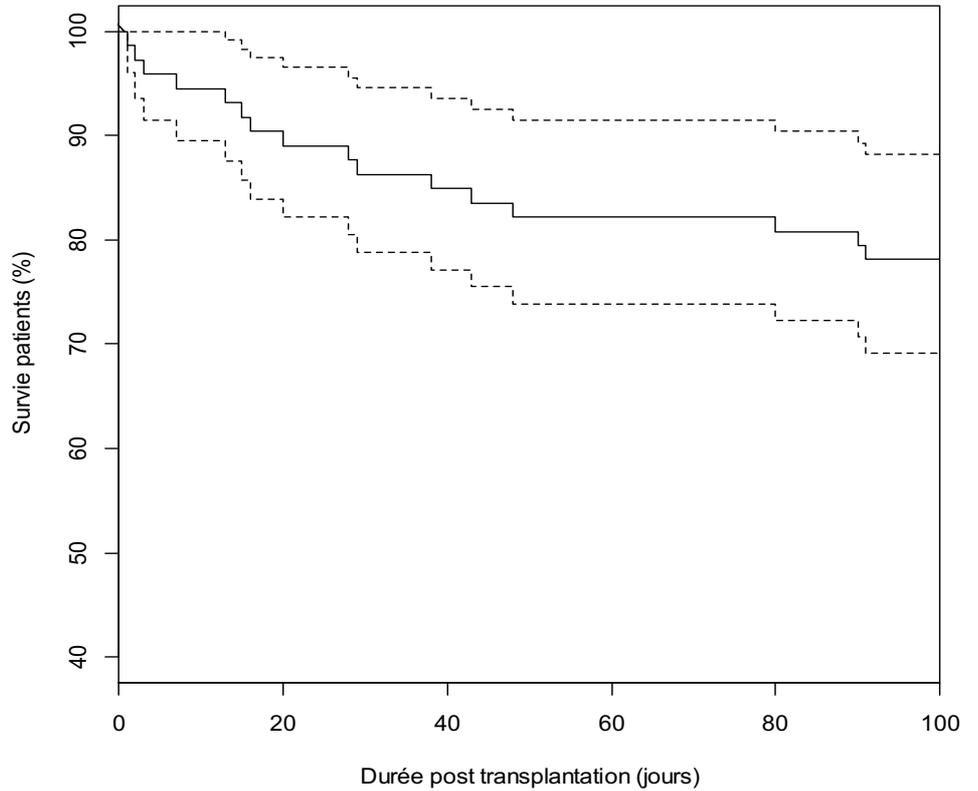
Âge	Étiologie rénale	Stade MRC pré-greffe	ATCD de greffe	ECMO postop	eGFR M12	Événement	Délai (jours)	Résultat histologique de la dernière biopsie avant défaillance du greffon	Cause présumée de la défaillance du greffon	Statut	Délai (jours)
1 53	PKRAD	5	Non	Non	87,2	ARF	6872	Borderline / suspicion de rejet aigu médié par les lymphocytes T et FI/AT modérée	TCMR	Vivant	NA
2 29	Indéterminée	4	Non	Non	Dialysé	NFP	0	Lésions tubulaires aiguës et FI/AT discrète	Indéterminée	Vivant	NA
3 53	NC	5	Non	NC	29	ARF	301	Forme chronique-active de rejet médié par anticorps et FI/AT modérée	ABMR	Décédé (cause inconnue)	1162
4 43	HSF	5	1	Non	44,4	ARF	3707	FI/AT sévère	FI/AT III	Vivant	NA
5 46	Amylose AL	5	Non	Non	81,3	ARF	4021	Récidive d'amylose AL	Récidive de maladie causale	Décédé (Récidive amylose)	4045
6 43	Toxicité médicamenteuse (chimio)	5	Non	Non	NC	ARF	1618	Borderline / suspicion de rejet aigu médié par les lymphocytes T	Indéterminée	Décédé (LNH)	7213
7 65	Néphropathie aux IgA	3	Non	Non	Dialysé	NFP	0	Pyonéphrose et forme chronique-active de rejet médié par anticorps	Pyonéphrose	Décédé (Cirrhose VHC)	468
8 56	Néphropathie interstitielle chronique	5	Non	Non	57,9	ARF	2555	FI/AT sévère	FI/AT III	Vivant	NA
9 32	HSF	5	3	Non	40,8	ARF	1000	Forme chronique-active de rejet médié par anticorps et FI/AT modérée	ABMR	Décédé (secondaire au traitement IS)	4150

Légende : PKRAD, Polykystose rénale autosomique dominante ; eGFR, DFG estimé selon la formule CKD-EPI ; HSF, Hyalinose segmentaire et focale ; MRC, Maladie Rénale Chronique ; ECMO, Extracorporel Membrane Oxygenation ; ARF, Arrêt fonctionnel du transplant ; NFP, Non fonction primaire du transplant ; FI/AT, Fibrose interstitielle / Atrophie tubulaire ; TCMR : T-cell mediated reject (rejet médié par les lymphocytes T) ; ABMR : Antibody-mediated rejection (rejet médié pas anticorps) ; LNH : Lymphome non hodgkinien ; NC : non connu ; NA : non applicable

6. ANALYSES DE SURVIE

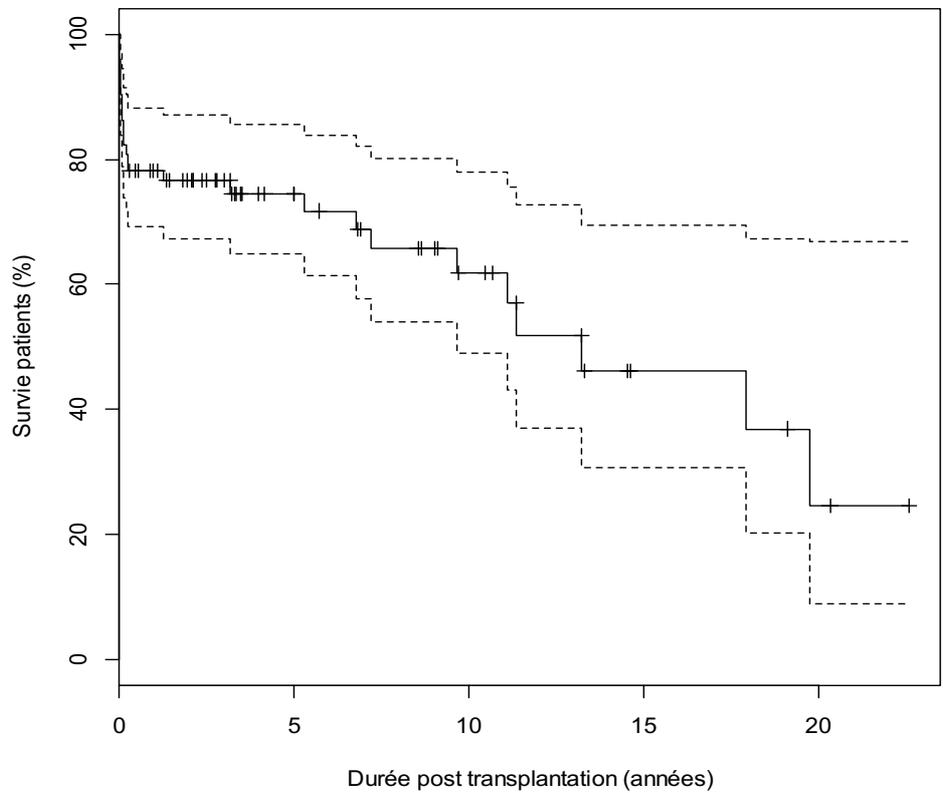
La survie postopératoire, la survie globale, la survie du transplant rénal, et la survie tous événements sont présentées Figures 6 à 9. La survie tous événements (patient ou transplant rénal) était respectivement de 73,9%, 69,4% et 53,3% à 1, 5 et 10 ans.

Figure 6 :
Survie postopératoire
des receveurs



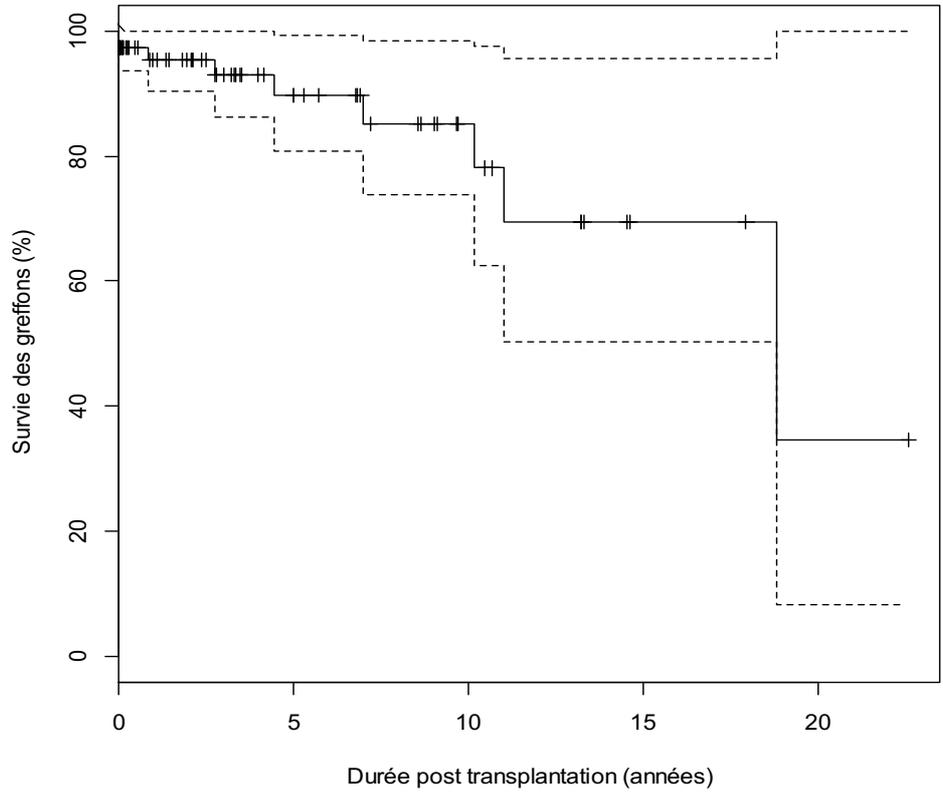
	Durée post transplantation (jours)						
Durée (jours)	10	20	30	45	60	90	120
Nombre de sujets à risque	69	66	63	61	60	59	56
Survie (%)	94,5	90,4	86,3	83,6	82,2	80,8	78,1

Figure 7 :
Survie globale des
receveurs



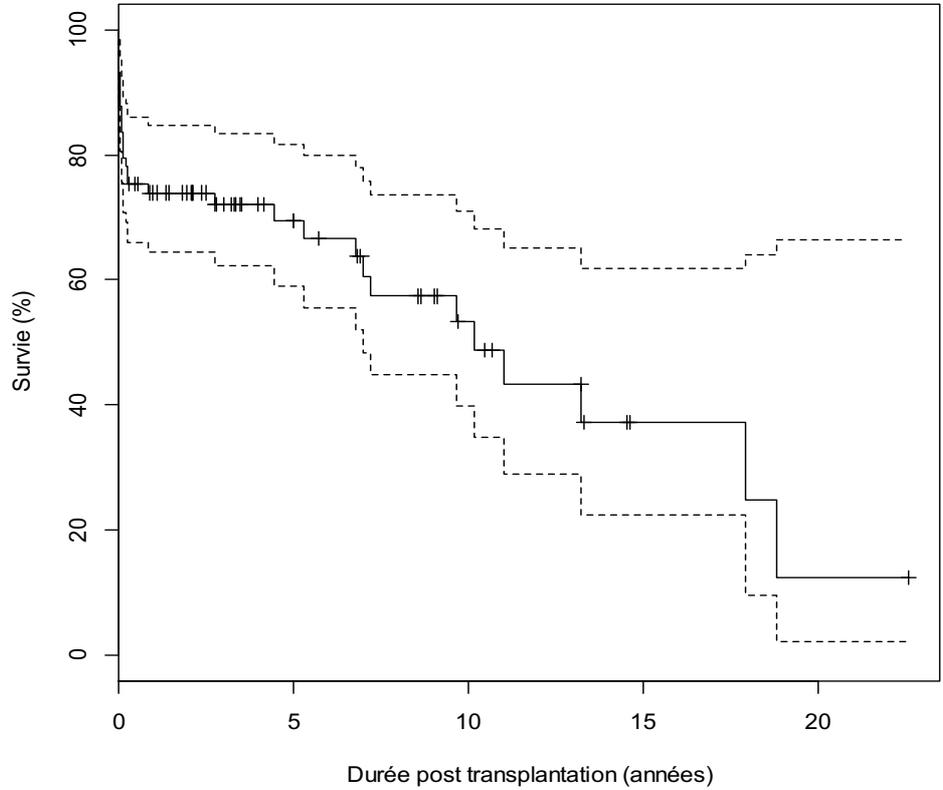
	Durée post transplantation (années)					
Durée (années)	1	2	6	8	10	15
Nombre de sujets à risque	52	46	25	21	15	5
Survie (%)	78,1	76,6	71,7	65,7	61,9	46,1

Figure 8 :
Survie des transplants
rénaux des receveurs



Durée	6M	1Y	3Y	5Y	10Y	15Y
Nombre de sujets à risque	53	49	36	26	12	3
Survie (%)	97.3	95.4	92.9	89.6	85.1	69.4

Figure 9 :
Survie tous
événements chez les
receveurs



Durée	1M	6M	1A	3A	5A	10A	15A
Nombre de sujets à risque	61	53	49	36	26	12	3
Survie (%)	83.6	75.3	73.9	72.0	69.4	53.3	37.2

Les résultats des analyses univariées, et multivariées après ajustement selon le modèle de Cox sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Facteurs prédictifs de mortalité des receveurs et de perte leur transplant rénal après analyse avec ajustement selon le modèle de Cox

	Mortalité post opératoire				Mortalité globale			
	HR univarié (95% CI)	P	HR ajusté (95% CI)	P	HR univarié (95% CI)	P	HR ajusté (95% CI)	P
Receveurs								
Antécédent de greffe rénale	1,23 (0,47-3,18)	0,67	-	-	1,23 (0,66-2,27)	0,51	-	-
Nombre de mismatches	-	-	-	-	-	-	-	-
Donneurs								
Antécédent de diabète	3,03 (0,65-14,05)	0,16	-	-	4,57 (1,23-16,91)	0,02	1,83 (0,45-5,49)	0,4
Caractéristiques peropératoires								
Délai rein-cœur (/heures)	0,93 (0,81-1,06)	0,36	-	-	0,96 (0,85-1,06)	0,49	-	-
PAM au déclampage	-	-	-	-	-	-	-	-
Assistance perop par ECMO	7,84 (2,36-26,03)	<0,001	-	-	7,14 (2,23-22,94)	<0,001	-	-
Complications								
Associées au cœur	16,71 (2,2-126,7)	0,006	31,8 (1,6-619,1)	0,022	8,59 (2,49-29,63)	<0,001	22,6 (1,8-282,5)	0,016
Associées au rein	0,27 (0,07-1,00)	0,05	-	-	0,34 (0,12-0,96)	0,041	-	-
Assistance postop par ECMO	10,39 (3,0-35,9)	<0,001	6,04 (1,66-22,06)	0,006	8,93 (2,78-28,66)	<0,001	4,76 (1,41-16,08)	0,012
Clavien IIIb	0,22 (0,05-0,97)	0,05	-	-	0,34 (0,11-0,99)	0,048	-	-
Résultats rénaux postopératoires								
Durée en dialyse (/jour)	1,02 (1,00-1,04)	0,05	1,04 (1,00-1,08)	0,022	1,02 (1,00-1,04)	0,029	1,03 (1,00-1,069)	0,042
eGFR <45 à 12 mois	-	-	-	-	-	-	-	-
Perte du greffon rénal				Facteurs prédictifs pour tous événements				
	HR univarié (95% CI)	P	HR ajusté (95% CI)	P	HR univarié (95% CI)	P	HR ajusté (95% CI)	P
Receveurs								
Antécédent de greffe rénale	2,56 (1,20-5,46)	0,015	2,52 (1,12-5,68)	0,026	1,56 (0,87-2,79)	0,14	-	-
Nombre de mismatches	0,40 (0,21-0,76)	0,005	-	-	0,94 (0,71-1,25)	0,68	-	-
Donneurs								
Antécédent de diabète	5,86 (0,59-58,48)	0,13	-	-	4,46 (1,25-15,92)	0,021	-	-
Caractéristiques peropératoires								
Délai rein-cœur (/heures)	1,22 (1,06-1,43)	0,014	1,25 (1,04-1,50)	0,018	1,06 (0,96-1,20)	0,28	-	-
PAM au déclampage	0,40 (0-inf)	1	-	-	0,95 (0,91-0,99)	0,02	-	-
Assistance perop par ECMO	3,38E-8 (0-inf)	0,999	-	-	5,14 (1,69-15,65)	0,004	-	-
Complications								
Associées au cœur	1,37 (0,20-9,48)	0,75	-	-	4,83 (1,84-12,66)	0,001	3,48 (1,14-10,61)	0,028
Associées au rein	0,37 (0,07-1,93)	0,24	-	-	0,25 (0,09-0,68)	0,007	-	-
Assistance postop par ECMO	1,1E-8	0,999	-	-	6,01 (2,05-7,65)	0,001	3,41 (1,14-10,25)	0,028
Clavien IIIb	0,58 (0,11-2,99)	0,51	-	-	0,27 (0,09-0,77)	0,015	-	-
Résultats rénaux postopératoires								
Durée en dialyse (/jour)	0,95 (0,82-1,09)	0,45	-	-	1,02 (0,999-1,04)	0,06	1,02 (0,99-1,04)	0,21
eGFR <45 à 12 mois	4,42 (1,01-19,44)	0,049	-	-	2,40 (0,78-7,36)	0,127	-	-

Légende : PAM, pression artérielle moyenne ; ECMO, Extracorporeal Membrane Oxygenation ; eGFR, DFG estimé en ml/min/1,73m² selon la formule CKD-EPI ; HR, Hazard Ratio ; CI, Intervalle de confiance.

Les données en gras sont statistiquement significatives (p<0,05).

Les variables suivantes n'étaient pas significatives dans aucune des analyses en multivarié :

- Receveurs : âge moyen, âge>60, sexe féminin, absence de correspondance de sexe donneur-receveur, IMC, atcd de diabète, stade de MRC, présence d'une diurèse résiduelle si dialysé, stade NYHA, atcd de transplantation cardiaque, TGI, crossmatch, durée en dialyse en préop, DAV en préop, ECMO en préop, inotropes intraveineux en préopératoire
- Donneurs : âge moyen, sexe, IMC, atcd d'HTA, d'alcoolisme, de tabagisme, eGFR avant prélèvement, urée avant prélèvement, utilisation d'amines avant prélèvement, délai en réanimation avant prélèvement, cause du décès, arrêt cardiaque récupéré, cultures bactériologiques positives
- En peropératoire : TP, TCA, durées d'ischémies pour le transplant rénal et cardiaque, insuffisance ventriculaire droite et gauche du transplant cardiaque, difficultés peropératoires notables
- En postopératoire : Complications toutes causes confondues, complications Clavien IIIa ou IVa, utilisation d'inotropes, protocole d'immunosuppression (induction ou entretien), retard de reprise de fonction, non fonction primaire, eGFR à 1, 2, 3 et 12 mois, eGFR <30 ou <60 à 12 mois, épisode de rejet aigu du transplant rénal

En analyse multivariée, la mise en place d'une ECMO (pendant ou après la transplantation) (HR=6,04 ; p=0,006), le recours à la dialyse en postopératoire (HR=1,04/jour ; p=0,022) et la survenue de complications associées à la transplantation cardiaque (HR=31,79 ; p=0,022) étaient des facteurs prédictifs indépendants de mortalité postopératoire, ainsi que de mortalité globale. Les antécédents de transplantation rénale ou cardiaque, le stade de maladie rénale chronique, ou l'assistance circulatoire mécanique par ECMO en préopératoire n'étaient pas associés à la mortalité postopératoire.

En revanche, un antécédent de transplantation rénale (HR=2,52 ; p=0,026), et l'allongement de la durée entre la transplantation cardiaque et rénale (HR=1,25/heure ; p=0,018) étaient associés à la perte du transplant rénale (non fonction primaire ou arrêt fonctionnel du transplant) avec censure des décès postopératoires, contrairement à la survenue de complications chirurgicales, à l'utilisation d'inotropes ou d'une ECMO en postopératoire.

L'âge des receveurs, ou la persistance d'une insuffisance rénale avec un DFG estimé à 1 an inférieur à 45ml/min/1,73m² n'étaient associés ni à la mortalité, ni à la perte du transplant rénal.

Discussion

La maladie rénale chronique est fréquente chez les patients présentant une insuffisance cardiaque terminale. Cette étude représente la plus importante cohorte de patients ayant reçu une transplantation combinée rein-cœur avec jusqu'à 20 ans de suivi. Sur la durée de l'étude, parmi les centres participants, la transplantation combinée rein-cœur représente 2,3% des transplantations cardiaques et 0,5% des transplantations rénales réalisées.

Nos résultats montrent une mortalité postopératoire de la transplantation combinée rein-cœur de 21,9%, associée à la survenue de complications liées au greffon cardiaque, à l'utilisation d'une assistance circulatoire mécanique par ECMO dans les suites opératoires, et à la durée passée en hémodialyse en postopératoire. La mortalité globale était associée avec les mêmes facteurs de risque.

1. TRANSPLANTATION COMBINÉE ET SURVIE DES RECEVEURS

Le bénéfice en matière de survie de la transplantation combinée rein-cœur chez les patients présentant l'association d'une insuffisance cardiaque et rénale a été observé dans un certain nombre de publications(5)(6)(7), et s'étend au-delà des patients insuffisant rénaux dépendants du traitement de suppléance .

Lund et al.(8) a récemment décrit avec le registre de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) l'impact négatif significatif sur la survie de l'existence d'une insuffisance rénale sévère à un an de la transplantation chez le receveur d'une transplantation cardiaque isolée. La nécessité de dialyse chez le receveur était également retrouvée comme un facteur de risque significatif de mortalité à 1 an (HR=1,57 ; $p<0,01$), à 5 ans (HR=1,39 ; $p<0,01$) et à 10 ans (HR=1,51 ; $p<0,01$).

Ces résultats nous ont poussés à évaluer la transplantation combinée rein-cœur en nous intéressant plus particulièrement aux résultats concernant le greffon rénal. Les indications en revanche, ne sont pas bien définies, et varient d'un centre à l'autre.

À partir des mêmes bases de données, issues des registres nationaux américains, Narula et al. a décrit en 1997 la première série importante de greffés rein-cœur, avec une survie globale de 76% et 67% respectivement à 12 et 24 mois(10), sans différence significative de survie avec leur population de greffés cardiaque isolé. Ces résultats sont comparables à ceux de notre

étude, montrant que les complications spécifiquement associées à la transplantation rénale n'avaient pas d'impact significatif sur la survie postopératoire ou globale des receveurs.

2. CHOIX DE LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

En raison du contexte d'insuffisance cardiaque, une assistance circulatoire par ECMO peut être débutée avant la transplantation combinée rein-cœur, entre la mise en place des deux organes, ou lors des suites opératoires, en cas d'instabilité hémodynamique par insuffisance initiale du transplant cardiaque. Dans notre étude, la présence en préopératoire d'une ECMO ou de tout autre moyen d'assistance circulatoire mécanique comme un dispositif d'assistance ventriculaire, n'avait pas d'impact sur la survie des receveurs, ou du transplant rénal. Zalawadiya et al.(59) ont également étudié l'impact avant transplantation des dispositifs d'assistance circulatoire, et conclu que la survie des patients transplantés rein-cœur ayant eu une assistance circulatoire mécanique en préopératoire était équivalente à celle des autres patients. Ces résultats n'ont pas été retrouvés par Schaffer et al.(14). L'assistance circulatoire mécanique n'apparaissait pas non plus chez ces patients comme un facteur de risque de dialyse postopératoire. Cependant, l'introduction d'une assistance par ECMO entre la transplantation cardiaque et rénale, ou dans les suites postopératoires, était un facteur de risque significatif et indépendant de mortalité postopératoire et globale dans notre étude.

Au sein de notre population, une réduction significative de la survie du transplant rénal chez les patients qui avaient présenté un délai prolongé entre la transplantation cardiaque et rénale a été observé. Cet allongement du délai avait un impact sur le temps d'ischémie du transplant rénal. Deux principales approches chirurgicales de la transplantation combinée rein-cœur ont été décrites dans la littérature :

- une approche programmée en deux temps avec une transplantation rénale quelques heures après la transplantation cardiaque, lors d'une deuxième intervention
- une approche simultanée, où les deux équipes se succèdent lors d'une même intervention.(64)

Blanche(54), Czer(55), ainsi que Ruzza et al.(65) estiment qu'une approche en deux temps permet d'assurer une stabilité hémodynamique dans les premières heures postopératoires, ainsi qu'une correction des troubles potentiels de l'hémostase, afin de transplanter le rein dans de meilleures conditions. Blanche décrit dans son expérience(54) qu'une ischémie rénale moyenne de 23,3 heures n'était pas un facteur péjoratif pour la survie du transplant rénal, et estime également qu'une approche en deux temps peut éviter la perte de certains transplants rénaux.

En revanche pour d'autres auteurs, lors d'une approche en deux temps avec une durée d'ischémie du transplant rénal allongée, celle-ci favorise l'expression d'antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I et II au niveau du transplant(56)(66) ce qui peut être associé à une moins bonne fonction rénale et une réduction significative de sa durée de vie(67). Quelle que soit cependant l'approche choisie, nos résultats suggèrent qu'un état hémodynamique précaire, avec la nécessité de traitements inotropes à hautes doses dans les suites immédiates de la transplantation cardiaque, et d'assistance par ECMO, présente un impact négatif sur l'évolution du transplant rénal. Une approche en deux temps peut donc dans certaines situations compliquées permettre au receveur d'être stabilisé avant la transplantation rénale, bien que nos résultats montrent un risque de réduction de la durée de vie du transplant rénal par la suite.

3. UNE PÉNURIE DE TRANSPLANTS : QUELS IMPACTS SUR LA SÉLECTION DES RECEVEURS

Les derniers rapports de l'Agence de Biomédecine(58) montrent pour la transplantation rénale une augmentation des inscriptions sur liste de 29% au cours des 6 dernières années. En parallèle, le nombre de transplantations réalisées a également progressé, de 21% en 6 ans. Cette progression reste insuffisante au regard de celle des inscriptions, favorisant la croissance régulière de la liste d'attente. Il y a donc 13431 malades en attente de transplantation rénale, dont 5762 en contre-indication temporaire, pour 3615 transplantations réalisées en 2016.

Les malades subissent donc une situation de pénurie de transplants, ce qui implique notre responsabilité dans l'utilisation optimale de cette ressource. Il est important de garder une équité d'accès à la transplantation pour les malades sur liste d'attente, tout en prenant en compte un certain nombre de situations particulières. La transplantation combinée présente un enjeu immunologique pour des receveurs qui risqueraient de ne pas accéder à un 2^{ème} transplant rénal en cas de procédure en deux temps. Les receveurs sont prioritaires en cas de donneur correspondant à leur besoin double, et bien souvent il s'agit de transplants de grande qualité, mais il peut aussi paraître judicieux d'éviter d'allouer un transplant de qualité à un receveur à haut risque de mortalité postopératoire, ou de perte du transplant, au détriment d'un receveur jeune. Gill et al.(53) ont en effet montré une survie diminuée des transplants rénaux dans la transplantation rein-cœur par rapport aux receveurs de transplants rénaux isolés, issus de donneurs décédés.

Cette assertion doit cependant être nuancée par la faible prévalence des transplantations combinées rein-cœur, et par le bénéfice individuel apporté par la transplantation rénale chez les patients insuffisants cardiaques devant être transplantés. On relève en effet en 2017 un total de 21 transplantation combinées rein-cœur en France.

Il est donc important d'établir des critères de sélection des candidats, à partir des données apportées par notre expérience passée. Gill et al.(53) ont également observé que le risque ajusté de décès chez les transplantés rein-cœur était inférieur à celui des transplantés cœur isolé, cependant uniquement chez les receveurs dialysés en préopératoire.

Au sein de notre population de receveurs, le stade de maladie chronique rénale, ou la clairance de la créatinine en postopératoire n'étaient pas associés à la survie des patients, suggérant que la défaillance du transplant rénal n'était pas un facteur prédictif significatif de mortalité. Les données du registre de l'ISHLT(8) ont montré que la présence d'une maladie rénale chronique de stade 3 ou plus réduisait la survie des receveurs d'une transplantation cardiaque, et que la transplantation combinée représentait un bénéfice en survie des receveurs ayant une maladie rénale chronique de stade 4 ou 5.

Schaffer et al.(14) ont de leur côté complété le travail de Gill et al. en comparant après appariement par scores de propension la survie globale des receveurs d'un cœur isolé, à celle des receveurs d'une transplantation combinée rein-cœur. Ils ont observé un gain de survie significatif chez les receveurs de transplantation combinée qui étaient dialysés en préopératoire, mais aussi dans une moindre mesure chez les malades non dialysés. Ils estiment cependant que la faible différence existant chez les malades non dialysés en préopératoire ne suffit pas à justifier la transplantation combinée, en rappelant qu'il peut exister chez ces patients une part de syndrome cardiorénal pouvant régresser après transplantation cardiaque. Ils proposent donc que pour des malades présentant une insuffisance rénale sans nécessité de dialyse, pour qui un donneur vivant de rein potentiel est identifié, il soit proposé une approche en deux temps afin de réduire leur temps d'attente sur liste.

Tous ces résultats montrent bien le bénéfice individuel de la transplantation rénale chez les malades présentant une insuffisance cardiaque terminale associée à une maladie rénale chronique de stade 4 ou 5. Cependant de nouvelles études seraient souhaitables, afin d'identifier plus précisément les malades susceptibles de bénéficier le plus d'une transplantation combinée rein-cœur, et de déterminer un seuil précis de DFG parmi les critères de décision en faveur d'une transplantation combinée. Cette sélection est d'autant plus importante qu'il s'agit de transplants d'excellentes qualités, qui peuvent profiter à des receveurs encore en bonne santé.

4. LE REJET DANS LA TRANSPLANTATION COMBINÉE REIN-CŒUR

Dans la plupart des études(10)(11)(12)(13)(53)(54)(55)(56)(57), les receveurs de transplantations combinées rein-cœur semblent présenter des taux de rejet cardiaque ou rénal inférieurs à ceux des receveurs d'un cœur ou d'un rein isolé. Dans notre étude, seulement 8 patients (11%) ont présenté un épisode de rejet aiguë. Nous avons également relevé parmi les 9 patients ayant perdu leur transplant rénal, 2 patients seulement ayant présenté un forme chronique-active de rejet médié par les anticorps, dont un recevant une 4^{ème} transplantation rénale ; et 2 ayant présenté une FI/AT de grade III. La majorité des pertes de transplants ne semblaient pas dues à un épisode de rejet, mais des facteurs confondants rendaient l'élément causal difficile à identifier : les biopsies du transplant n'étaient pas systématiquement réalisées au moment de la défaillance, certaines étaient inadéquates (<7 glomérules), les comptes rendus d'anatomopathologie provenaient de centres différents, leur qualité était inconstante, et la classification histopathologique du rejet rénal de Banff a constamment évolué(62)(63) durant le suivi des patients. Certains comptes rendus d'anatomopathologie de biopsies rénales ont donc été difficiles à interpréter, et pour deux malades la cause de perte du transplant est restée indéterminée avec les éléments disponibles.

5. FORCES ET FAIBLESSES DE NOTRE ÉTUDE

Notre travail représente la plus importante cohorte de patients suivi dans les suites d'une transplantation combinée rein-cœur, ayant permis l'inclusion de 73 patients avec pour certains plus de 20 ans de suivi. Par son caractère multicentrique, elle reflète une importante partie de l'expérience française de la transplantation combinée. Bien qu'étant la cohorte la plus importante, le nombre de patients inclus reste limité, en raison de la rareté de cette prise en charge.

Parmi nos résultats, il n'a pas été observé de différence de survie chez les patients receveurs d'une deuxième transplantation cardiaque ou rénale. En revanche, nous avons pu observer une réduction significative de la survie du transplant rénal (avec censure sur les décès) chez les receveurs ayant un antécédent de transplantation rénale antérieure. Les études de registre de la base de données UNOS présentent des populations plus larges, apportant plus de puissance statistique pour certains critères recueillis de manière systématique. Ainsi l'analyse du registre de l'ISHLT a permis de décrire(8) une réduction de la survie à 1 an chez les receveurs ayant un antécédent de transplantation cardiaque par rapport aux receveurs d'une première

transplantation (survie médiane de 6,4 vs 10,8 ans). Ces différences peuvent souligner les limites de nos statistiques, et le manque de puissance de notre étude. De même, nous n'avons pas pu montrer d'association entre l'estimation du DFG à 12 mois, et la survie du transplant rénal.

Le caractère rétrospectif de notre étude a également pu entraîner des biais, avec des données manquantes en raison de l'ancienneté de certains dossiers, de modalités d'archivage qui ont évolué (passage au dossier patient informatisé), nous ayant poussé à effectuer un croisement entre les dossiers papiers des patients, les dossiers informatisés, et le dossier Cristal afin de limiter les données manquantes. Il convient toutefois de souligner l'exhaustivité de ce recueil par rapport aux études de registres, qui nous permet un bon aperçu de notre expérience dans la transplantation combinée rein-cœur.

Conclusion

La transplantation combinée cœur-rein en France montre de bons résultats en matière de survie et de fonction des transplants rénaux qu'il convient cependant de nuancer par une mortalité postopératoire de 22% chez certains patients à haut risque. La nécessité d'une assistance circulatoire mécanique, et la survenue précoce de complications après la transplantation cardiaque, qui apparaissent comme des facteurs prédictifs de mortalité des receveurs, peuvent nous orienter vers une nouvelle stratégie thérapeutique. Une période d'observation et de stabilisation de ces patients avant la transplantation rénale permettrait une meilleure allocation des transplants rénaux. Dans un contexte de pénurie d'organes la répartition des transplants doit être optimisée, un receveur secondaire pourrait donc être convoqué, et recevoir le transplant rénal en cas d'échec précoce de la transplantation cardiaque du premier receveur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JLR. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN*. juin 2005;16(6):1859-65.
2. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA*. 15 sept 1993;270(11):1339-43.
3. Tennankore KK, Kim SJ, Baer HJ, Chan CT. Survival and hospitalization for intensive home hemodialysis compared with kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN*. sept 2014;25(9):2113-20.
4. Vossler MR, Ni H, Toy W, Hershberger RE. Pre-operative renal function predicts development of chronic renal insufficiency after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. août 2002;21(8):874-81.
5. Karamlou T, Welke KF, McMullan DM, Cohen GA, Gelow J, Tibayan FA, et al. Combined heart-kidney transplant improves post-transplant survival compared with isolated heart transplant in recipients with reduced glomerular filtration rate: Analysis of 593 combined heart-kidney transplants from the United Network Organ Sharing Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. janv 2014;147(1):456-461.e1.
6. Kilic A, Grimm JC, Whitman GJR, Shah AS, Mandal K, Conte JV, et al. The survival benefit of simultaneous heart-kidney transplantation extends beyond dialysis-dependent patients. *Ann Thorac Surg*. avr 2015;99(4):1321-7.
7. Lee JM, Lee S-A, Cho H-J, Yang H-M, Lee H-Y, Hwang HY, et al. Impact of perioperative renal dysfunction in heart transplantation: combined heart and kidney transplantation could help to reduce postoperative mortality. *Ann Transplant*. 8 oct 2013;18:533-49.
8. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. oct 2017;36(10):1037-46.
9. Kolsrud O, Karason K, Holmberg E, Ricksten S-E, Felldin M, Samuelsson O, et al. Renal function and outcome after heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 14 déc 2017 [cité 5 mars 2018]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522317328490>
10. Narula J, Bennett LE, DiSalvo T, Hosenpud JD, Semigran MJ, Dec GW. Outcomes in recipients of combined heart-kidney transplantation: multiorgan, same-donor transplant study of the International Society of Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing Scientific Registry. *Transplantation*. 27 mars 1997;63(6):861-7.

11. Vermes E, Grimbert P, Sebbag L, Barrou B, Pouteil-Noble C, Pavie A, et al. Long-term results of combined heart and kidney transplantation: a French multicenter study. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. mai 2009;28(5):440-5.
12. Luckraz H, Parameshwar J, Charman SC, Firth J, Wallwork J, Large S. Short- and long-term outcomes of combined cardiac and renal transplantation with allografts from a single donor. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. déc 2003;22(12):1318-22.
13. Vermès E, Kirsch M, Houël R, Legouvelo S, Benvenuti C, Aptecar E, et al. Immunologic events and long-term survival after combined heart and kidney transplantation: a 12-year single-center experience. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. oct 2001;20(10):1084-91.
14. Schaffer JM, Chiu P, Singh SK, Oyer PE, Reitz BA, Mallidi HR. Heart and combined heart-kidney transplantation in patients with concomitant renal insufficiency and end-stage heart failure. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. févr 2014;14(2):384-96.
15. Carrel A. La technique opératoire des anastomoses vasculaires et de la transplantation des viscères. *Lyon Méd*.1902;98:859.
16. Timsit MO, Kleinclauss F, Thuret R. [History of kidney transplantation surgery]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. nov 2016;26(15):874-81.
17. Jaboulay M. Greffe du rein au pli du coude. *Lyon Méd*. 1906;573.
18. Carrel A. Transplantation in mass of the kidneys. *J Exp Med*. 1 janv 1908;10(1):98-140.
19. Carrel A, Guthrie C. The transplantation of veins and organs. *Am Med*. 1905;10:1101-2.
20. Stolf NAG. History of Heart Transplantation: a Hard and Glorious Journey. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2017;32(5):423-7.
21. Voronoy Y. Sobre el bloqueo del aparato reticulo-endothelial del hombre en algunas formas de intoxicación por el sublimado y sobre la transplatacion del riñón cadavérico como método de tratamiento de la anuria consecutiva a aquella intoxicacion. *El Siglo Med* 1936; 97: 296. *El Siglo Medico*. 1936;(97):296.
22. Dubost C, Oeconomos N, Nema A, Milliez P. Résultats d'une tentative de greffe rénale. *Bull Soc Med Hop Paris*. 1951;1372-82.
23. Servelle M, Soulie P, Rougeulle J, Delahaye G. Greffe d'un rein de supplicié à une malade avec rein unique congénital, atteinte de néphrite chronique hypertensive azotémique. *Bull Soc Med Hop Paris*. 1951;99-104.
24. Küss R, Teinturier J, Milliez P. Some attempts at kidney transplantation in man. *Mem Acad Chir Fr*. 1951;(77):755-64.
25. Michon L, Hamburger J, Oeconomos N, Delinotte P, Richet G, Vaysse J, et al. [An attempted kidney transplantation in man: medical and biological aspects]. *Presse Med*. 4 nov

1953;61(70):1419-23.

26. Medawar PB. The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits: A report to the War Wounds Committee of the Medical Research Council. *J Anat.* oct 1944;78(Pt 5):176-99.

27. Berg P, Dausset J. Survival-time of Skin Grafts in Rabbits compared with results obtained from an Investigation of Leucocyte Intradermal Tests. *Nature.* juin 1964;202(4939):1354-5.

28. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, Dealy JB, Walter CW, Brooke MS, et al. Study on transplantation immunity after total body irradiation: clinical and experimental investigation. *Surgery.* juill 1960;48:272-84.

29. Kuss R, Legrain M, Mathe G, Nedey R, Camey M. Homologous Human Kidney Transplantation: Experience with Six Patients. *Postgrad Med J.* 1 sept 1962;38(443):528-31.

30. Goodwin WE, Mims MM, Kaufman JJ. Human renal transplantation. III. Technical problems encountered in six cases of kidney homotransplantation. *J Urol.* mars 1963;89:349-56.

31. Starzl TE, Marchioro TL, Brittain RS, Holmes JH, Waddell WR. Problems in renal homotransplantation. *JAMA.* 7 mars 1964;187:734-40.

32. Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Iwasaki Y, Cerilli GJ. The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation. *Surg Gynecol Obstet.* févr 1967;124(2):301-8.

33. Calne RY, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, et al. Cyclosporin A in clinical kidney grafting from cadaver donors. *Proc Eur Dial Transpl Assoc Eur Dial Transpl Assoc.* 1979;16:305-9.

34. Calne RY. Immunosuppression for organ grafting. *Int J Immunopharmacol.* 1979;1(3):163-4.

35. Cosimi AB, Shield CF, Peters C, Burton RC, Scott G, Russell PS. Prolongation of allograft survival by cyclosporin A. *Surg Forum.* 1979;30:287-9.

36. Küss R, Poisson J. A propos des prélèvements de reins de cadavre. *Mém Académie Natl Chir.* 1967;93:859-863.

37. Mollaret, Goulon. Le coma dépassé. *Rev Neurol (Paris).* 1959;(101):3.

38. Lower RR, Shumway NE. Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum.* 1960;11:18-9.

39. Latrémouille C, Jouan J. Transplantation cardiaque. [Httpwwwem-Premiumcomfrodonuniv-Paris5frdatatraitest0442-21819](http://www.em-premium.com/frodonuniv-Paris5frdatatraitest0442-21819) [Internet]. [cité 5 mars 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/frodon.univ-paris5.fr/article/51345>

40. Neptune WB, Cookson BA, Bailey CP, Appler R, Rajkowski F. Complete homologous

heart transplantation. *AMA Arch Surg.* févr 1953;66(2):174-8.

41. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 30 déc 1967;41(48):1271-4.
42. Kantrowitz A, Haller JD, Joos H, Cerruti MM, Carstensen HE. Transplantation of the heart in an infant and an adult. *Am J Cardiol.* déc 1968;22(6):782-90.
43. Caves PK, Stinson EB, Graham AF, Billingham ME, Grehl TM, Shumway NE. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy. *JAMA.* 16 juill 1973;225(3):288-91.
44. Calne RY, White DJ, Rolles K, Smith DP, Herbertson BM. Prolonged survival of pig orthotopic heart grafts treated with cyclosporin A. *Lancet Lond Engl.* 3 juin 1978;1(8075):1183-5.
45. Norman JC, Brook MI, Cooley DA, Klima T, Kahan BD, Frazier OH, et al. Total support of the circulation of a patient with post-cardiotomy stone-heart syndrome by a partial artificial heart (ALVAD) for 5 days followed by heart and kidney transplantation. *Lancet Lond Engl.* 27 mai 1978;1(8074):1125-7.
46. Livesey S, Rolles K, Calne S. Successful simultaneous heart and kidney transplantation using the same donor. *Clin Transplant.* 1988;2:1-4.
47. Cachera JP, Abbou C, Deleuze P, Hillion ML, Loisançe D, Romano P, et al. Combined heart and kidney transplantation using the same donor. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 1989;3(2):169-173-174.
48. Vermès E, Hillion ML, Dahan K, Grimbert P, Lang P, Loisançe D, et al. Double greffe : coeur-rein. *Courr Transplant.* 2009;9(4):150-4.
49. Mimran A, Ribstein J, DuCailar G. Is microalbuminuria a marker of early intrarenal vascular dysfunction in essential hypertension? *Hypertens Dallas Tex* 1979. juin 1994;23(6 Pt 2):1018-21.
50. Heine GH, Reichart B, Ulrich C, Köhler H, Girndt M. Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* janv 2007;22(1):163-70.
51. McKenzie N, Keown P, Stiller C, Kostuk W, Campbell C, Keith F. Effects of cyclosporine on renal function following orthotopic heart transplantation. *J Heart Transplant.* août 1985;4(4):400-3.
52. Greenberg A, Egel JW, Thompson ME, Hardesty RL, Griffith BP, Bahnson HT, et al. Early and late forms of cyclosporine nephrotoxicity: studies in cardiac transplant recipients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* janv 1987;9(1):12-22.
53. Gill J, Shah T, Hristea I, Chavalitdhamrong D, Anastasi B, Takemoto SK, et al. Outcomes of simultaneous heart-kidney transplant in the US: a retrospective analysis using OPTN/UNOS data. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* avr

2009;9(4):844-52.

54. Blanche C, Kamlot A, Blanche DA, Kearney B, Wong AV, Czer LS, et al. Combined heart-kidney transplantation with single-donor allografts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* sept 2001;122(3):495-500.

55. Czer LSC, Ruzza A, Vespignani R, Jordan S, De Robertis MA, Mirocha J, et al. Survival and allograft rejection rates after combined heart and kidney transplantation in comparison with heart transplantation alone. *Transplant Proc.* déc 2011;43(10):3869-76.

56. Castillo-Lugo JA, Brinker KR. An overview of combined heart and kidney transplantation. *Curr Opin Cardiol.* mars 1999;14(2):121.

57. Bruschi G, Botta L, Colombo T, Busnach G, Pedrazzini G, Cannata A, et al. Combined heart and kidney transplantation: long-term analysis of renal function and major adverse events at 20 years. *Transplant Proc.* mai 2010;42(4):1283-5.

58. Cristal database - Agence de Biomédecine.

59. Zalawadiya SK, Wigger M, DiSalvo T, Haglund N, Maltais S, Lindenfeld J. Mechanical circulatory support and simultaneous heart-kidney transplantation: An outcome analysis. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* févr 2016;35(2):203-12.

60. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg.* août 2004;240(2):205-13.

61. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Creatinine Equation: More Accurate GFR Estimates, Lower CKD Prevalence Estimates, and Better Risk Predictions. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* avr 2010;55(4):622-7.

62. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence. *Am J Transplant.* 1 févr 2012;12(2):388-99.

63. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufousse C, Glotz D, Seron D, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 15 déc 2017;

64. Bruschi G, Busnach G, Colombo T, Radaelli L, Pedrazzini G, Garatti A, et al. Long-term follow-up of simultaneous heart and kidney transplantation with single donor allografts: report of nine cases. *Ann Thorac Surg.* août 2007;84(2):522-7.

65. Ruzza A, Czer LSC, Trento A, Esmailian F. Combined heart and kidney transplantation: what is the appropriate surgical sequence? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* août 2013;17(2):416-8.

66. Shackleton CR, Ettinger SL, McLoughlin MG, Scudamore CH, Miller RR, Keown PA.

Effect of recovery from ischemic injury on class I and class II MHC antigen expression. *Transplantation*. mars 1990;49(3):641-4.

67. Kocher AA, Schlehta B, Kopp CW, Ehrlich M, Ankersmit J, Ofner P, et al. Combined heart and kidney transplantation using a single donor: a single center's experience with nine cases. *Transplantation*. 27 déc 1998;66(12):1760-3.

ÉVOLUTION RENALE DANS LA TRANSPLANTATION COMBINÉE REIN-CŒUR

Introduction

La transplantation (Tx) combinée rein-cœur (TxRC) est un traitement rare de l'insuffisance cardiaque (IC) et rénale (IR) concomitante. La prévention de l'IR en postopératoire augmente la survie après une Tx cardiaque. L'objectif était d'évaluer l'évolution rénale après TxRC et d'identifier les facteurs prédictifs de perte du greffon rénal.

Méthodes

Les receveurs d'une TxRC parmi 8 centres entre 1988 et 2017 ont été inclus rétrospectivement. Les données des donneurs et des receveurs ont été analysées pour chercher des facteurs prédictifs de mortalité et de perte du greffon.

Résultats

73 patients ont été inclus avec un suivi moyen de 5,36 ans. 39,7% étaient dialysés en préopératoire. L'ischémie moyenne était de 189 et 710 minutes pour le cœur et le rein. Il y a eu 2,7% de non fonctions primaires, des complications Clavien IIIb ou plus pour 67,1% dont 16 décès (21,9%) postopératoires. La clairance rénale (DFG) à 1 an était de 57,4 ml/min. La survie globale et du greffon à 5 ans était de 74,5 et 69,4%. Parmi les survivants, 7 sont retournés en dialyse pendant le suivi. En multivariée l'ECMO postopératoire (HR=6,04, p=0,006), la dialyse (HR=1,04/jour, p=0,022) et les complications postopératoires (HR=31,79, p=0,022) étaient indépendamment prédictifs de mortalité mais pas l'antécédent de Tx rénale ou cardiaque ni le DFG préopératoire. L'antécédent de Tx rénale (HR=2,52, p=0,026) et un délai majoré entre les deux Tx (HR=1,25/heure, p=0,018) étaient associés à une perte du greffon rénal.

Conclusion

La TxRC a de bons résultats rénaux, mais sa mortalité postopératoire impose d'identifier les patients à risques qui n'en bénéficieraient pas, pour réallouer ces greffons.

Mots clés : urologie / transplantation rénale / transplantation cardiaque / greffe combinée / insuffisance rénale / insuffisance cardiaque / rein-cœur

RENAL OUTCOME AFTER SIMULTANEOUS HEART AND KIDNEY TRANSPLANTATION

Introduction

Simultaneous heart-kidney transplant (HKTx) is a valid treatment for patients with coexisting heart and renal failure. Preventing postoperative renal failure increases survival after heart transplantation (HTx). The aim of this study was to assess renal outcome in HKTx and to identify predictive factors for renal loss.

Methods

A retrospective study was conducted among HKTx recipients at 8 French centers from 1988 to 2017. Donors' and recipients' medical records were reviewed to evaluate patients' and renal transplants' survival, and their prognostic factors.

Results

73 recipients were included with a mean follow-up of 5.36 years. Mean ischemia time was 189 and 710 minutes for HTx and renal transplantation (KTx). Renal primary non-function occurred in 2.7%, complications Clavien IIIb or higher were observed in 67.1% including 16 postoperative deaths (22%). Mean 1-year CKD-EPI was 57.4 ml/min. 5-year overall and renal survival were 74.5% and 69.4%. Among survivors, 7 returned to dialysis during follow-up. In multivariate analysis, the use of ECMO (HR=6.04, p=0.006), dialysis (HR=1.04/day, p=0.022) and occurrence of postoperative complications (HR=31.79, p=0.022) were independent predictors of mortality but not the history of previous HTx or KTx nor renal function prior to Tx. History of KTx (HR=2.52, p=0.026) and increased delay between the two Tx (HR=1.25/hour, p=0.018) were associated with renal transplant failure.

Conclusion

HKTx provides good renal transplant survival and function among survivors. Early mortality rate of 22% underlines the need to identify high risk patients who will not benefit from HKTx in order to allocate the renal graft to another recipient.

Keywords: urology / kidney transplantation / cardiac transplantation / combined transplantation / HKTx / heart failure / kidney failure / heart-kidney

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06