



**HAL**  
open science

# Pronostic des transplantations rénales chez les patients porteurs de prothèse valvulaire cardiaque

Hajar Ouahmi

► **To cite this version:**

Hajar Ouahmi. Pronostic des transplantations rénales chez les patients porteurs de prothèse valvulaire cardiaque. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03155012

**HAL Id: dumas-03155012**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03155012>**

Submitted on 9 Jul 2021

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

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

Université de Nice Sophia Antipolis  
Faculté de médecine de Nice année universitaire 2019-2020

**Pronostic des transplantations rénales chez les patients porteurs de prothèse  
valvulaire cardiaque**

Thèse d'exercice de Médecine

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Nice

Le 12 octobre 2020 par

Madame Hajar OUAHMI

Née le 13 mai 1989 à Porto-Vecchio

Sous la direction du Dr Antoine SICARD

Pour l'obtention du diplôme d'État de Docteur en Médecine

D.E.S. Néphrologie

Président du jury : Monsieur le Professeur Vincent ESNAULT

Membres du jury : Monsieur le Professeur Guillaume FAVRE

Madame le Docteur Pamela MOCERI

Monsieur le Docteur Thierry WINE

Monsieur le Docteur Antoine SICARD

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie  
Recherche  
Etudiants

Pr. ALUNNI Véronique  
Pr. DELLAMONICA Jean  
M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick  
M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDETOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDEBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIEET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)
Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
-----	---------------	---------

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)



Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GASTAUD Pierre
M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M . FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

## Remerciements

**Aux membres du jury,**

**Monsieur le Professeur Vincent Esnault,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse ainsi que pour votre pédagogie et votre soutien tout au long de mon internat. Je serai ravie de continuer à apprendre la néphrologie à vos côtés.

**Monsieur le Professeur Guillaume Favre,**

Je vous remercie de siéger dans mon jury de thèse. J'espère avoir davantage l'occasion de bénéficier de vos multiples connaissances physiopathologiques dans le domaine de la néphrologie et des calcifications vasculaires.

**Madame le Docteur Pamela Mocerì,**

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse, à la croisée de ces deux belles disciplines que sont la cardiologie et la néphrologie.

**Monsieur le Docteur Thierry Wine,**

Je te remercie d'être présent en ce jour particulier qui clôt ces nombreuses années d'études. Tu m'as connu à mes débuts en tant que co-interne et voilà que tu fais partie de mon jury de thèse, pour mon plus grand plaisir. J'ai toujours apprécié ton humour « décalé » qui est un vrai bol d'air frais au quotidien !

**Monsieur le Docteur Antoine Sicard,**

Merci infiniment d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et pour votre encadrement. C'était un réel plaisir de réaliser ce projet à vos côtés.

## **A ma famille,**

Je te remercie énormément maman, toi qui a toujours été d'un immense soutien dans tous les domaines de ma vie. Ta gentillesse et ta bienveillance envers les autres m'ont toujours inspiré. Je t'admire pour ces qualités qui font de toi une personne merveilleuse à mes yeux.

Un grand merci à toi ma « Sista ». A ton oreille attentive, toi qui me connais mieux que personne. Tu as été à bien des égards bien plus qu'une sœur pour moi. Je me sens chanceuse de t'avoir à mes côtés.

À toi mon frère Mohamed, merci de t'être toujours investi tout au long de mes études, de m'avoir épaulé, d'avoir été aux petits soins à ta manière... Et je sais que même si nous avons grandi et sommes de grands adultes aujourd'hui, je reste LA petite sœur à tes yeux.

À toi mon frère Mourad, toi mon frérot qui a toujours été de bons conseils et bienveillant envers moi. Je sais que je peux toujours compter sur toi, quoiqu'il arrive.

À toi mon frère Atif, malgré le père de famille que tu es devenu, je te considère toujours comme le « petit » frère de la famille, celui qui a précédé ma naissance et avec qui j'ai partagé tant de choses, et notamment poussé la chansonnette (ça fait du bien, ça fait du mal... 🎵🎵🎵)

À ma grand-mère, que j'aime de tout mon cœur.

## **A mes amis,**

Hassan, bien plus qu'un ami, tu fais parti de la famille. Déjà toute petite, tu as été comme un 4ème grand frère pour moi. Malheureusement, la vie a fait que nous nous sommes perdus de vue, mais quelle joie de t'avoir retrouvé. Un grand merci pour tout ce que tu as fait pour moi, pour nous.

À Mariam, mon amie d'enfance, ma « BFF-S », tu as toujours fait partie de ma vie et ce depuis le berceau déjà, alors il est évident que pour moi tu es bien plus qu'une amie. J'ai toujours pu compter sur toi, et pour cela je t'en suis infiniment reconnaissante.

À Asma Ro, ma petite Asma, mon acolyte de voyage ^^, on en a vu des vertes et des pas mûres ensembles. Je ne vais pas te faire un remake du moment au coin du feu, mais c'est un peu l'idée. J'ai réellement de la chance de te compter parmi mes amies.

À la team « nîmoise » : merci de m'avoir rendu du rêve tout au long de mon externat.

Milène, qui a toujours été bon public, j'affectionne nos fous rires ; Lara et ses punchlines collectors, Barbara en qui je retrouve beaucoup de points communs, Delphine et sa bonne humeur contagieuse. Même si nous sommes dispersées aux 4 coins de la France, nos retrouvailles sont toujours une fête.

À Audrey C, ma petite poppy, quelle joie de t'avoir rencontré. Le bout en train de la bande, co-internes au départ, et maintenant véritables amies. Encore toutes mes félicitations à Quentin et toi pour votre si belle union.

À Elamine, hâte de revoir après ton escapade dans le grand froid canadien, pour partager une énième glace en compagnie d'Aurèle ^^ . Merci d'avoir toujours été là pour moi.

À « OKLM », à toi « KL » qui m'a accueillie à bras ouverts, j'ai toujours apprécié ton naturel et ta sincérité. Et toi « M » avec ton sens de la repartie légendaire...Hâte de refaire une soirée « OKLM » aux sons des guitares en bord de mer.

À Asma Ri, tu es maintenant une épouse et une mère de famille épanouie. A chaque retrouvaille c'est comme si on ne s'était jamais séparé, et ça, ça n'a pas de prix. Ne change surtout pas. Hâte de te revoir pour fêter la bonne nouvelle.

À « ptit chat », la bonne surprise de l'année. Tu as su me percer à jour en si peu de temps. Merci d'avoir égayé mes journées avec ton tempérament de feu. Merci pour ton soutien tout au long de la rédaction de cette thèse. Malgré ton côté un peu « fêlé », tu sais bien toute l'affection que je te porte.

À Caroline, j'aime particulièrement ton humour, et ton sens de la repartie !! Qui aime bien châte bien ^^

À Edmond, parce que c'est tellement un régal de passer des soirées arrosées avec toi !!! Merci d'être qui tu es. Hâte de parcourir les sentiers de randonnée en ta compagnie !

À Yanis, merci pour ces moments de rigolade et pour ta serviabilité. Tu es en passe de devenir papa, je souhaite le meilleur à ta future famille.

À Wanda, nos chemins se sont recroisés cette année, merci pour ces pauses-café inopinées. C'est toujours agréable de partager un moment avec toi.

À Sana, Fatiha et toute la bande pour ces soirées plages rafraichissantes et hautes en couleurs ainsi que pour les soirées jeux de sociétés « exceptionnelles ».

## **Aux médecins,**

Au Docteur Laetitia Albano, pour ces précieux enseignements en matière de transplantation rénale.

À Alex et Thomas, pour m'avoir initié à l'hémodialyse et à l'art de piquer une fistule artérioveineuse.

À Marine, je te remercie pour tout ce que tu as pu m'enseigner et surtout pour ta patience lors de mes débuts au C3, notamment concernant une certaine kaliurèse...^^

À Barbara, je te remercie de m'avoir soutenu lors de mon projet de Master 2. J'ai eu l'occasion d'apprécier ton dynamisme en partageant ce projet avec toi. C'est un plaisir de travailler à tes côtés.

À toi Audrey L, un grand merci pour tes précieux conseils, ta bienveillance et ton oreille attentive. A quand la crémaillère ^^ ?

À Thibaut, pour avoir complété ma formation en dialyse et surtout égayé les longues heures de travail dans le bureau du CHD.

À Sonia, je te remercie d'avoir accepté d'embarquer dans l'aventure avec moi, c'était un réel plaisir d'avoir partagé ce projet avec toi.

À Florence, pour la sérénité que tu m'as toujours inspirée. Ne change surtout pas.

À Ahmed, merci pour ta bonne humeur perpétuelle. C'était un plaisir d'apprendre la transplantation rénale avec toi.

À Joel, mon co-interne de jadis au C3. C'était un sacré semestre, qui m'a permis d'apprécier ton humour au quotidien.

À Aimele, merci pour ton dynamisme et ton sens de l'humour incroyable.

À Fatimaezzahra, pour son dynamisme, sa disponibilité et sa motivation au quotidien.

À Sofiene, pour ta gentillesse à chaque fois que j'ai eu l'occasion de travailler avec toi.

À Karine, Elisa et Johan, pour m'avoir initié aux mystères des antibiogrammes. Je garde un très bon souvenir de ce semestre. Un grand merci à toute l'équipe d'infectiologie sans oublier les secrétaires.

Au Pr Fuzibet, Viviane et Nihal, pour m'avoir accompagné dans la découverte de ce vaste monde des maladies auto-immunes.

Au Pr Dellamonica, à Hervé, à Denis, Matthieu, Clément avec qui j'ai découvert le monde de la réanimation. Merci pour tous vos enseignements, votre bienveillance et votre bonne humeur

quotidienne. Merci également à la formidable équipe paramédicale, sans oublier Anne Marie la « maman » de l'équipe !

### **Aux co-internes,**

À Victoria, Lydia, Mona, Sébastien, Carla pour ce semestre en néphrologie. Vous formez une sacrée brochette. C'était agréable de passer ce dernier semestre en votre compagnie.

À Claire, encore félicitations pour l'arrivée du boutchou et à Jimmy, Alexandre, Marion, la relève de la néphrologie Niçoise.

À Sara et Cassandra, cet été à Bastia aurait été différent sans vous. Sara l'interne qui dégage l'écho plus vite que son ombre. Cassandra et ses « good vibes ».

À Romain, Thomas, Lucas, Etienne, Laura, Anne, Antoine pour avoir survécu à ce semestre en réanimation médicale en pleine crise du Covid-19.

Aux collègues de Master 2 : Manon, Alice, Idriss, Melchior, Lucas, Margot, Victoria, parce que comme une personne sage et avisée le dit si souvent « nous sommes des stars ». C'était un réel plaisir d'avoir fait mes premiers pas dans la recherche à vos côtés.

### **Aux équipes médicales et paramédicales :**

#### **Service de soins intensifs néphrologiques,**

Merci de veiller attentivement sur nos patients instables, mais pas que.... Je remercie toute l'équipe pour sa bonne humeur au quotidien, et tous les moments passés ensemble aussi bien en journée que lors des longues nuits de gardes...

Merci particulièrement à Tareq, pour sa bienveillance, et son esprit taquin que j'affectionne tant qui met à rude épreuve ma (soi-disant) susceptibilité ^^.... à William pour ses discussions sur des sujets divers et variés, toutes aussi passionnantes les unes que les autres.... Mais également et surtout pour tes réveils en douceur avec ta voix de crooner les lendemains de garde difficile.... à Pascale, pour ta gentillesse à toute épreuve. À Lise pour tes initiatives et ta bonne humeur au travail.... à Audrey qui me rappelle mes racines Corses.... à Mélanie pour son dynamisme et ses voyages à couper le souffle... à Cynthia et son heureux événement à venir... à Sébastien et son calme légendaire... à Sindy et son phlegme.. à Bernadette et son enthousiasme... à Véro et son flair incroyable.

### **Service de néphrologie conventionnelle,**

Merci à toute l'équipe (IDE, AS, ASH, diététicienne, assistante sociale) pour les nombreux soins que vous prodiguez aux patients au quotidien.

Merci à Carole d'être toujours parmi nous après tant d'année...à André alias Sergio Ramos d'avoir toujours été serviable dans la joie et la bonne humeur...à numéro dix pour son déhanché et ses cours de danse...à Marie-Aline, et sa joie communicative.

Merci à toi Aurélie, de nous chouchouter avec tes bons petits gâteaux et ta jovialité.

### **Service de transplantation rénale,**

Merci à toute l'équipe d'être toujours au taquet en cas d'appel de greffe, et d'accueillir chaleureusement nos patients parfois émus.

Merci à Sophie, c'est un plaisir de te revoir épanouie suite à l'agrandissement de ta famille, je vous souhaite le meilleur ...à Luisa malgré ton départ sache que ta bonne humeur est toujours dans les esprits... ..à Ludovic, la force tranquille et son efficacité à toute heure de la nuit...à Blandine pour sa fraîcheur...à Kevin toujours là, là où il faut, quand il le faut. Sans oublier toute l'équipe de coordination de greffe.

### **Centre d'hémodialyse,**

C'était un plaisir de passer mon dernier semestre au CHD. L'équipe est grande, mais vous avez tous à cœur de prendre soin de nos chers patients chroniques. Et pour cela je vous en remercie.

Aux secrétaires d'enfer : Dominique, Corinne et Sophie, vous formez une belle brochette !

### **Aux ARCs,**

Merci à Kevin pour ta grande aide en matière de statistiques, sans oublier Céline, Nadia et Mélodie.

## Sommaire

<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>16</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>17</b>
Valvulopathies chez les patients dialysés .....	17
Valvulopathies chez les patients transplantés rénaux .....	19
<b>Outcomes of kidney transplantation in patients with prosthetic heart valves</b> .....	<b>20</b>
Abstract.....	21
Introduction.....	22
Methods.....	22
Results.....	24
Discussion.....	26
References.....	29
Figure legends.....	32
Tables.....	33
Figures.....	36
<b>Discussion</b> .....	<b>39</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>41</b>
<b>References (article exclus)</b> .....	<b>42</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>45</b>
<b>Serment d’Hippocrate</b> .....	<b>46</b>



## Liste des abréviations

INR : international normalized ratio

MRCT : maladie rénale chronique terminale

PVC : prothèse valvulaire cardiaque

DFG : débit de filtration glomérulaire

TAVR : transcatheter aortic valve replacement

## Introduction

La maladie rénale chronique terminale (MRCT) est un problème majeur de santé publique. En 2016, son incidence était de 165 nouveaux patients par million d'habitants, avec une augmentation corrélée à l'âge jusqu'à 75 ans, tandis que la prévalence était de 1262 patients par million d'habitants (Rapport REIN 2016, Agence de la Biomédecine). D'après l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE), le vieillissement de la population se poursuit, et l'espérance de vie devrait s'allonger d'ici 2060. Pour cette raison, le nombre de personnes âgées nécessitant une suppléance rénale par dialyse et/ou transplantation rénale est en constante augmentation.

Le vieillissement combiné aux altérations du métabolisme phosphocalcique dans cette population, explique que les valvulopathies soient de plus en plus fréquentes et à l'origine d'une morbi-mortalité importante chez les patients dialysés et transplantés rénaux.

## Valvulopathies chez les patients dialysés

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale sont les deux modalités d'épuration extra-rénale dans la MRCT. La prévalence des valvulopathies chez les patients ayant une MRCT aux États-Unis en 2017, était de 14% en cas d'hémodialyse et de 12% en cas de dialyse péritonéale. La survie à 2 ans des patients ayant une valvulopathie et une maladie rénale chronique stade 4 ou 5 était de 62 % (1). Le rétrécissement aortique est la plus fréquente des valvulopathies chez les patients hémodialysés chroniques (2). Le *primum movens* de la valvulopathie aortique dans cette population est le phénomène de calcification excessive. L'augmentation des calcifications aortiques est inversement proportionnelle au débit de filtration glomérulaire (DFG) (3). La présence de calcification valvulaire aortique et/ou mitrale est associée à une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire et toutes causes confondues (4). Les mécanismes physiopathologiques des calcifications valvulaires aortiques chez le patient dialysé mettent en jeu des anomalies métaboliques (calcémie et phosphatémie anormalement élevées, taux de vitamine D abaissés), hémodynamiques (via le stress mécanique lié à la surcharge volémique) et inflammatoires (inflammation chronique habituelle chez le patient hémodialysé, production de cytokines pro-inflammatoires et promotion du phénotype M1 des macrophages). L'inflammation chronique des patients dialysés contribue au changement de phénotype des cellules interstitielles valvulaires en phénotype ostéoblastique, phénomène appelé « transition ostéogénique », ainsi qu'à la formation de corps apoptotiques qui favorisent la minéralisation des valves cardiaques (5). La

diminution de facteurs inhibiteurs des calcifications telle que la Fetuin A est également un facteur favorisant (6).

L'atteinte valvulaire aortique est caractérisée par la rapidité de son évolution vers une forme sévère. La vitesse de progression du rétrécissement aortique est estimée à 0,20 cm<sup>2</sup>/an contre 0,10 cm<sup>2</sup>/an chez les patients sans maladie rénale chronique (1). Il n'existe pas de mesures de préventions efficaces contre le développement des calcifications valvulaires dans cette population. La prise en charge de ces valvulopathies dans la population générale comprend des mesures médicales (déplétion hydrosodée, ultrafiltration, vasodilatateurs) plus ou moins associées à des mesures interventionnelles selon la sévérité (remplacement valvulaire par voie chirurgicale ou par voie percutanée appelée « transcatheter aortic valve replacement ou « TAVR » »).

Il existe deux catégories de prothèses valvulaires cardiaques (PVC) : les prothèses mécaniques et les bioprothèses. Le principal avantage des prothèses mécaniques est leur longévité, mais elles nécessitent une anticoagulation efficace à vie. Les bioprothèses quant à elles sont majoritairement des xéno greffes (valves porcines ou bovines) et moins fréquemment des allogreffes (valves humaines). Les bioprothèses peuvent être implantées par voie chirurgicale ou par voie percutanée en cas de TAVR et ont une durée de vie limitée due à un processus de dégénérescence structurelle. Elles présentent l'avantage de ne pas nécessiter d'anticoagulation efficace. Le meilleur choix de type de prothèse valvulaire chez les patients dialysés est toujours débattu.

La population dialysée est une population fragile à risque de complications post-opératoires, avec une mortalité péri-opératoire et à long terme importante (7). Les premières directives de l'AHA / ACC (1998) recommandaient de choisir les valves mécaniques chez tous les patients dialysés et le justifiaient par le risque accru de dégénérescence des bioprothèses (8). Cependant, sur la base d'études sur des faibles effectifs qui ont montré des résultats équivalents chez les patients ayant reçu les deux types de valves les recommandations ont été révisées en 2006 et ont cessées d'être explicites sur le choix du type de valve dans cette population (9) (10) (11). Actuellement, il n'y a pas de recommandations spécifiques concernant le type de valve à choisir chez les patients dialysés.

Parmi les études récentes, une étude multicentrique rétrospective publiée en 2019 a montré que la survie à 5 ans des patients dialysés porteurs de bioprothèse ou de prothèse mécanique était respectivement de 23% et 33%. Cependant, la survie globale du patient ajustée sur l'âge, l'antécédent de diabète et le stade NYHA était similaire entre les deux groupes (HR, 0.93 [0.66–1.29], p=0.8) (12). Une méta-analyse de 15 études rétrospectives a rapporté une médiane de survie après le remplacement valvulaire de 2.61 ans chez les patients hémodialysés, et a confirmé l'absence de différence significative selon le type de valve (HR, 0.87 [0.73-1.04], p=0.14). Les complications

hémorragiques étaient significativement plus fréquentes en cas de prothèse valvulaire mécanique (OR, 2.55 [1.53-4.26],  $p=0.0003$ ). Le pourcentage de dégénérescence de bioprothèse était seulement de 0.6% ( $n=1600$ ) après une durée de suivi moyenne des études variant de 1.6 à 15 ans (13). Ainsi les données récentes de la littérature, ne retrouvent pas de différence significative de mortalité entre les patients porteurs de bioprothèse et ceux porteurs de valve mécanique. Toutefois, la survie de ces patients étant faible et compte tenu du surrisque de complications hémorragiques en cas de présence de valve mécanique, plusieurs auteurs conseillent de choisir les bioprothèses (12) (13) (14). Néanmoins, ces conclusions ne prennent pas en compte le projet de transplantation rénale qui améliore la survie des patients dialysés.

### **Valvulopathies chez les patients transplantés rénaux**

La transplantation rénale est la meilleure méthode de suppléance rénale en termes de coûts (15), de qualité de vie (16) et de survie (17). La prévalence des valvulopathies chez les patients transplantés rénaux aux Etats-Unis était de 7.4% en 2017 (18). Les données de la littérature concernant les valvulopathies chez les patients transplantés rénaux sont rares, particulièrement celles relatives aux PVC. Une seule étude publiée en 2010 a spécifiquement analysé la survie des patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire après la transplantation rénale. Dans cette étude issue d'une base de données nationale américaine, la survie des patients transplantés après la pose d'une bioprothèse était meilleure qu'après la pose d'une valve mécanique (HR, 0.83 [0.70-0.99]). La survie globale à 3 et 5 ans des patients porteurs de PVC était respectivement de 52.8% et 38.4%. Celle des patients porteurs de valve mécanique était de 51.8% et 37.2% contre 55.3% et 41.7% en cas de bioprothèse. Si cette étude a décrit la mortalité des patients transplantés rénaux après la pose d'une PVC, aucune étude n'a analysé l'impact de la présence d'une prothèse valvulaire au moment de la transplantation sur l'évolution post-greffe. Or, lors de la décision d'inscription d'un patient sur liste d'attente de transplantation rénale, les risques spécifiquement liés à la présence d'une PVC doivent être pris en compte. La décision d'indiquer ou de contre-indiquer la transplantation rénale chez ces patients est rendue difficile par l'absence de données disponibles dans la littérature.

**L'objectif de mon travail de thèse** a été de fournir la première évaluation des résultats des transplantations rénales réalisées chez des patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque au moment de la transplantation. Nous présentons les résultats de cette étude sous forme d'un article soumis pour publication.

## Outcomes of kidney transplantation in patients with prosthetic heart valves

Hajar OUAHMI <sup>1</sup>, Kevin ZORZI <sup>1,12</sup>, Pamela MOCERI <sup>2</sup>, Laetitia ALBANO <sup>1</sup>, Matthieu DURAND <sup>3</sup>, Fatimaezzahra KARIMI <sup>1</sup>, Emmanuel MORELON <sup>4</sup>, Fanny BURON <sup>4</sup>, Moglie LEQUINTREC-DONNETTE <sup>5</sup>, Vincent PERNIN <sup>5</sup>, Marc LADRIERE <sup>6</sup>, Sophie GIRERD <sup>6</sup>, Jacques DANTAL <sup>7</sup>, Alexandre LOUPY <sup>8</sup>, Lionel COUZI <sup>9,10</sup>, Emile FERRARI <sup>2</sup>, Vincent ESNAULT <sup>1,12</sup>, Pierre MERVILLE <sup>9,10</sup>, Christophe LEGENDRE <sup>8</sup>, Magali GIRAL <sup>7,11</sup>, Antoine SICARD <sup>1,12</sup> \* ; DIVAT Consortium

### Affiliations

1 : Nephrology, Dialysis and Transplantation Department, Pasteur 2 Hospital, Nice University Hospital, Nice, France.

2 : Cardiology Department, Pasteur 2 Hospital, Nice University Hospital, Nice, France

3 : Urology Department, Pasteur 2 Hospital, Nice University Hospital, Nice, France

4 : Nephrology, Transplantation and Clinical Immunology Department, RTRS « Centaure », Edouard Herriot University Hospital, Hospices Civils, Lyon, France.

5 : Nephrology, Dialysis and Transplantation Department, Lapeyronie University Hospital, University of Montpellier, Montpellier, France.

6: Renal Transplantation Department, Brabois University Hospital, Nancy, France.

7 : CRTI UMR 1064, Inserm, Université de Nantes, ITUN, CHU Nantes, RTRS Centaure, Nantes, France.

8: Kidney Transplant Center, Necker University Hospital, APHP, RTRS «Centaure», Paris Descartes and Sorbonne Paris Cité Universities, Paris, France.

9: Department of Nephrology, Transplantation, Dialysis and Apheresis, Pellegrin Hospital, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France.

10 : UMR CNRS 5164, ImmunoConcEpT, Bordeaux University, Bordeaux, France.

11 : Centre d'Investigation Clinique en Biothérapie, Nantes, France.

12 : Clinical Research Unit of University of Côte d'Azur, (UR2CA) ; CNRS, UMR7370, LP2M, Nice, France.

### \*Corresponding author

Antoine SICARD, MD, PhD  
Nephrology, dialysis, transplantation department  
Nice University Hospital, Pasteur 2 Hospital  
30 voie Romaine, 06300, NICE, FRANCE  
+33 (0)4 92 03 79 10

## Abstract

**Introduction:** The number of kidney transplant candidates with prosthetic heart valves is increasing. Yet, outcomes of kidney transplantation in these patients are still unclear. We provide the first report of post-transplant outcomes in patients with a prosthetic heart valve at time of transplantation.

**Methods:** We conducted a matched cohort study among kidney transplant recipients from the French multicentric and prospective DIVAT cohort. All patients with a left-sided mechanical or bioprosthetic valve at time of transplantation were included and matched (3:1) with a control group regarding age, pre-transplant dialysis, recurrent renal disease, diabetes, cardiovascular events and pre-transplant donor-specific antibodies.

**Results:** Of 23018 kidney transplant recipients in the database, 368 were included in the study, 92 (0.4%) of whom had a prosthetic heart valve (PHV) and 276 were controls. More patients experienced delayed graft function in the PHV group (34.8% vs 14.1%,  $p < 0.0001$ ). Kidney graft survival was similar between groups. 5-year overall survival was 68.5% in the PHV group versus 87.9% in the control group (HR, 2.72 [1.57–4.70],  $p = 0.0004$  by log rank). In contrast with a bioprosthetic valve, a mechanical valve at time of transplantation was an independent risk factor for mortality (HR, 2.89 [1.68–4.97],  $p = 0.0001$ ) together with recipient age, pre-transplant dialysis time, history of diabetes and cardiac events. Deaths from bleeding were more frequent in patients with mechanical valves (14.2% of deaths vs 0% in the bioprosthetic and control groups,  $p = 0.03$ ).

**Conclusion:** The presence of a mechanical heart valve at time of kidney transplantation is a risk factor for post-transplant mortality. These data will help clinical teams to assess transplant-eligibility in patients with PHV. They suggest that bioprosthetic heart valves may be the best option for patients with end-stage kidney disease who can be candidates for transplantation.

**Key word:** kidney transplantation, kidney allograft, prosthetic heart valve, valve replacement, mechanical prosthesis, mechanical valve, biological prosthesis, biological valve.

**Words count :** 3680 words

Abstract : 308 words

Body : 2258 words

## **Introduction**

The prevalence of valvular heart disease (VHD) is increasing in patients with end-stage kidney disease (ESKD) (1). There is a corresponding increase in the number of ESKD patients who require heart valve replacement. Mortality is high in these patients, with only about half the patients younger than 65 years surviving beyond 2 years after heart valve surgery (2). There is currently no recommendation on the type of valve prosthesis to choose in ESKD patients because recent studies reported that mid-long term survival was similar after bioprosthetic or mechanical valve replacement in this population (3) (4) (5). As for renal replacement therapy, kidney transplantation is theoretically the best option (6) (7). If successful, it provides patients with the best possible quality of life and reduces the cardiovascular mortality as compared to dialysis (8) (9). However, patients with prosthetic heart valves (PHV) are high-risk kidney transplant recipients (10). Transplantation should only proceed in these patients if there is an expectation of the graft and patient surviving for a significant period of time. Given the risks of failure, transplantation from a living donor may also be problematic. Although the clinical team requires a realistic prediction of possible success and risks of failure to evaluate eligibility for transplantation and inform patients, there is currently no data regarding the incidence of complications, graft failures and deaths after transplantation in patients with a PHV. The aim of the present study was to assess post-transplant outcomes in patients with a PHV at time of transplantation. To this end, we conducted a matched cohort study among kidney transplant recipients from the French multicentric and prospective DIVAT cohort.

## **Methods**

### **Study type and data source**

An observational, multicenter, matched cohort study was conducted in kidney transplant recipients of the French DIVAT (Données Informatisées et VALidées en Transplantation) database, which is a prospectively maintained database including transplant and follow-up data of all adult kidney and/or pancreas transplant recipients from French university hospitals including Lyon, Montpellier, Nancy, Nantes, Necker (Paris) and Nice. Prospectively collected data of 22 patients from Bordeaux University Hospital were also analyzed.

## **Patients**

The study included all adult patients ( $\geq 18$  years old) who underwent left-sided cardiac valvular replacement before kidney transplantation and received transplantation between March 9, 2000 and August 21, 2019. Each recipient with PHV was matched with three kidney transplant recipients without PHV according to the recipient age ( $\pm 10$  years), pre-transplant dialysis (no dialysis or dialysis time  $\leq 6$  months versus dialysis time  $> 6$  months), the presence of an initial recurrent nephropathy, the history of diabetes, the history of cardiovascular events and preformed donor-specific antibodies (DSA).

An appropriate written informed consent for data collection was obtained from all the participants at time of transplantation. The consent form contained information on the possibility of later anonymous use of the data for research purposes. All the procedures are carried out in accordance with the ethical standards of the institutional review boards, national research committees and the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

## **Data collection**

### *Characteristics of the study population*

Variables analyzed included: i) recipient characteristics : age at time of transplantation, sex, duration of dialysis before kidney transplantation, initial nephropathy, history of diabetes and malignancies, history of cardiac events with or without PHV (cardiac arrest, heart failure, coronary events, conduction disorders, rhythm disorders, pulmonary arterial hypertension), history of cerebrovascular events or peripheral vascular events (stroke, peripheral artery disease, venous thromboembolic disease), history of cardiovascular events (i.e history of cardiac events, cerebrovascular and/or peripheral vascular events as defined above) and the type of PHV and location, ii) donor characteristics : age and deceased status, iii) transplant characteristics : cold ischemic time, HLA mismatches, induction agent and immunosuppressive treatments at transplantation.

### *Outcomes*

The onset of the following events was retrieved: delayed graft function ( defined as the need for dialysis within the first week after kidney transplantation), endocarditis, hemorrhagic complications, biopsy-proven rejection, graft loss, deaths with and without a functioning graft. Graft survival was calculated from the date of transplantation until the beginning of hemodialysis. Patient survival was calculated from the date of transplantation to death. Causes of death were ascertained from the Centers.



## **Statistics**

Categorical variables were expressed as percentages and compared with the chi-square test or Fisher exact test whenever appropriate. Continuous variables were expressed as mean  $\pm$  SD and compared using the Mann-Whitney U test. Survival curves were constructed with the Kaplan–Meier method and compared with the log-rank test. The Cox proportional hazards regression model was used in both univariate and multivariate models. All significant variables in the univariate analysis with a level set at  $P < 0.1$  were incorporated into multivariate cox models considering the number of events. All tests were two sided, and P values  $< 0.05$  were considered to represent statistically significant differences. Analyses were performed with GraphPad Prism, version 5 and SAS 9.4 Software.

## **Results**

### **Baseline characteristics of the study population**

Twenty-three thousand eighteen patients who received kidney transplantation between 2000 and 2019 were screened. Ninety-two (0.4%) of them had left-sided prosthetic heart valves at time of transplantation and were compared to 276 control patients without PHV. Baseline characteristics of the groups are shown Table 1. Patients with PHV remained longer on dialysis before transplantation than patients without PHV (14.6 months more on average). Fifty-nine patients had mechanical prosthesis and 33 biological prosthesis (Table 1, right columns). As expected, patients with mechanical prosthesis were younger than patients with biological prosthesis ( $52 \pm 12$  vs  $62 \pm 13$  years old,  $p = 0.0002$ ). Vascular nephropathies were more frequent in patients with bioprosthetic valves than in patients with mechanical valves and controls (36.4% vs 13.6% and 8.7% respectively) whereas glomerulopathies were more frequent in patients with mechanical valves than in those with biological valves.

### **Renal allograft outcomes**

Recipients with PHV exhibited a significantly higher percentage of delayed graft function (DGF) than recipients from the control group (34.8% vs 14.1% respectively,  $p < 0.0001$ , Table 2). Similarly, a higher percentage of perioperative hemorrhagic complications was observed in patients with prosthetic heart valves (47.8% vs 11.6%,  $p < 0.0001$ , Table 2). Incidences of de novo DSAs (26.1% vs 29.0% in PHV and controls groups respectively), cellular rejections (8.7% vs 11.2% in PHV and controls groups respectively) and humoral rejections (8.7% vs 4.7% in PHV and controls groups respectively) were not significantly different in the PHV and control groups (Table 2). Proteinuria and estimated glomerular

filtration rate at 1 and 5 years post-transplant were also similar between groups (Table 2) as was kidney allograft survival (HR, 1.50 [0.82-2.74],  $p=0.19$  by log rank, Supplemental Figure 1).

### **Post-transplant overall survival**

After a mean follow-up of  $4.6 \pm 4.3$  years in the PHV group and  $4.2 \pm 1.2$  years in the control group ( $p=0.20$ ), 30 (32.6%) patients died in the PHV group (median survival time, 9.7 years) and 36 (13.0%) patients died in the control group. The 5-year survival was 68.5 % in the PHV group and 87.9 % in the control group. Patient survival was lower in the PHV group than in the control group (HR, 2.72 [1.57 – 4.70],  $p=0.0004$  by log rank, Figure 1).

### **Independent risk factors for post-transplant mortality**

Exploratory univariate analysis identified seven risk factors for mortality (Table 3): recipient age (HR, 1.06 [1.03-1.09],  $p<0.0001$ ), biological prosthesis (HR, 2.90 [1.42 – 5.94],  $p=0.002$ ), mechanical prosthesis (HR, 2.35 [1.40–3.96],  $p=0.0009$ ), pre-transplant dialysis time (HR, 1.05(1.00-1.11),  $p=0.07$ ) history of diabetes (HR, 2.59 [1.51–4.44],  $p=0.0003$ ), history of cerebrovascular and/or peripheral vascular event (HR, 1.62 [0.99–2.65],  $p=0.05$ ) and history of cardiac event (HR, 1.81 [1.02-3.23],  $p=0.04$ ). These seven variables were integrated in a multivariate analysis (Table 3), which identified five independent predictors for mortality. In contrast with the presence of a bioprosthetic valve, the presence of a mechanical valve was an independent risk factor for mortality (HR, 2.89 [1.68-4.97];  $p=0.0001$ ). Other independent predictors of mortality were recipient age (HR, 1.06 [1.04-1.09],  $p<0.0001$ ), pre-transplant dialysis time (HR, 1.07 [1.02-1.13],  $p=0.01$ ), history of diabetes (HR, 1.99 [1.13 - 3.53],  $p=0.02$ ), and history of cardiac event (HR, 1.88 [1.04-3.40],  $p=0.04$ ).

### **Causes of deaths**

Infection was the first cause of death in patients with biological prosthesis (56%), mechanical prosthesis (38%) and controls (36%) (Figure 2). However, more patients died from infection in the PHV groups than in the control group (15.2% and 13.6% vs 4.7% of patients died from infection in the biological, mechanical and control groups respectively,  $p=0.11009$ , not shown). Endocarditis was not a more frequent cause of death in the groups of patients with biological or mechanical prosthesis (3.3%, 6.6%, and 0.4% in the biological, mechanical and control group respectively,  $p=0.47$ ). The proportion of deaths from cardiovascular origin was similar between groups (11.1%, 14.3%, and 1.8% in the biological, mechanical and control group respectively,  $p=0.97$ ) but deaths from bleeding were more frequent in the mechanical valve group (14.2% of deaths vs 0% in the bioprosthetic and control groups,  $p=0.03$ ). The mean time to death from bleeding causes was 4.6 years.

## Discussion

Due to the aging of the population, an increasing number of patients with end-stage kidney disease requires cardiac valve replacement (11) (12). ESKD patients who recover from heart surgery without sequelae can be candidates for kidney transplantation. However, transplantation is a risky procedure in these patients with multiple comorbidities and assessing their eligibility is difficult (13) (14). This is all the more challenging given that no information is available in the literature on outcomes of kidney transplantation in these patients. This case-control study is the first to evaluate the results of kidney transplantation in recipients with left-sided prosthetic heart valves. We found that mechanical valves were associated with a 3-fold increased risk of post-transplant mortality.

An important finding of the study was that biological valves were not associated with any risk of kidney allograft dysfunction or mortality. This observation suggests that the presence of a biological valve in a kidney transplant candidate should not, or only marginally, influence the medical decision to allow or not registration on the transplant waiting list. Mostly classical criteria like age, overall condition, cardiac function or cardiovascular status should be taken into account in these patients. In contrast, the presence of a mechanical valve should be considered as an additional risk factor of post-transplant mortality. A clear information should be given to patients about the specific risk related to their mechanical valve and anticoagulant treatment. Deceased-donor and/or living-donor kidney transplantation should be contraindicated if patients present with others of the independent risk factors of mortality identified in the study: advanced age, diabetes, cardiac dysfunction and prolonged pre-transplant dialysis time. Eligible patients, for their part, should be referred for transplantation as soon as possible to anticipate and limit dialysis time. In our study population, patients with a PHV remained for a longer period of time on dialysis before transplantation than controls, which may reflect some hesitation in referring these high-risk patients to transplantation centers.

It is likely that anticoagulant therapy with high target INR is a key explanation for poorer outcomes in patients with mechanical valves. Indeed, post-operative hemorrhage at the surgical sites occurred in almost half of these patients, which was higher than in the other groups as was the number of deaths from bleeding. Perioperative management of anticoagulation in these patients vary according to the transplant teams. A limit of this study is the lack of information on the perioperative management of anticoagulation by the different centers. There is no doubt that standardized protocols for anticoagulation management in kidney transplant recipients with mechanical valves would benefit to patients and improve evaluation of outcomes. Outcomes could also be improved by the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants that represent a possibly safer alternative to vitamin K

antagonists. However, non-inferiority of these recent agents in the prevention of thromboembolic events in patients with mechanical valves has not been demonstrated yet. An attractive alternative could also be the use in kidney transplant candidates of new generation mechanical valves with lower anticoagulation requirements (15), but no analysis of these valves have been performed in ESKD patients yet (16).

There has been much debate on the choice of prosthesis in patients with ESKD, especially in dialysis patients. Mid-long term survival was similar after bioprosthetic or mechanical valve replacement and, despite a lower rate of bleeding and thromboembolic events in the bioprosthetic groups, there is currently no guideline on the type of valve prosthesis to choose in ESKD patients (17) (18) (16) . The choice is currently based on an individual risk assessment. To our knowledge, none of the above mentioned studies have analyzed long-term outcomes of valve replacement in ESKD patients separately in those who did or did not receive subsequent kidney transplantation. We believe that the potential eligibility of patients to kidney transplantation has to be taken into account when choosing the type of prosthetic heart valves in ESKD patients. The correction of abnormal calcium and phosphate metabolism, chronic inflammation or malnutrition after transplantation may decrease the risk of accelerated calcification and degeneration of bioprosthetic valves that is observed in dialysis patients (19) (20). The increased risks of post-transplant bleeding and post-transplant mortality associated with mechanical valves argue in favor of biological valves and will be important to consider when choosing valves of ESKD patients potentially eligible for transplantation.

In conclusion, the first report of outcomes in patients with a prosthetic heart valve at time of transplantation reveals that, in contrast with biological valves, mechanical valves are independent risk factors of post-transplant mortality. These data will help clinical teams in i) assessing eligibility of PHV patients for transplantation and ii) choosing the type of valve in ESKD patients potentially eligible for subsequent kidney transplantation.

### **Acknowledgements**

The authors would like to thank the members of the DIVAT consortium for their involvement in the study, the physicians who helped recruit patients (please see the list of collaborators below), and all patients who participated in this study. We also thank the clinical research associates who participated in the data collection. Data were collected from the French DIVAT multicentric prospective cohort of kidney and/or pancreatic transplant recipients ([www.divat.fr](http://www.divat.fr), N° CNIL 914184). The analysis and interpretation of these data are the responsibility of the authors.

**DIVAT (Données Informatisées et VALIDées en Transplantation) Consortium, DIVAT Cohort Collaborators (Medical Doctors, Surgeons, HLA Biologists):**

**Lyon E. Hériot** : Lionel Badet, Maria Brunet, Fanny Buron, Rémi Cahen, Ricardo Cudas, Sameh Daoud, Valérie Dubois, Coralie Fournie, Arnaud Grégoire, Alice Koenig, Charlène Lévi, Emmanuel Morelon, Claire Pouteil-Noble, Maud Rabeyrin, Thomas Rimmelé, Olivier Thauinat ; **Montpellier** : Nicolas Abdo, Sylvie Delmas, Moglie Le Quintrec, Vincent Pernin, Hélène Perrochia, Jean-Emmanuel Serre, Ilan Szwarc ; **Nancy** : Alice Aarnink, Asma Alla, Pascal Eschwege, Luc Frimat, Sophie Girerd, Jacques Hubert, Raphaël Kormann, Marc Ladriere, François Lagrange, Emmanuelle Laurain, Pierre Lecoanet, Jean-Louis Lemelle ; Anthony Mannuguerra, Charles Mazeaud, Michael Peres ; **Nantes** : Gilles Blancho, Julien Branchereau, Diego Cantarovich, Agnès Chapelet, Jacques Dantal, Clément Deltombe, Lucile Fi gueres, Claire Garandeau, Magali Giral, Caroline Gourraud-Vercel, Maryvonne Hourmant, Georges Karam, Clarisse Kerleau, Aurélie Meurette, Simon Ville, Christine Kandell, Anne Moreau, Karine Renaudin, Anne Cesbron, Florent Delbos, Alexandre Walencik, Anne Devis ; **Nice** : Laetitia Albano, Fatimaezzahra Karimi, Antoine Sicard, Thierry Wine ; Daniel Chevallier, Brannwel Tibi, Matthieu Durand, Younes Ahallal ; **Paris-Necker** : Lucile Amrouche, Dany Anglicheau, Olivier Aubert, Lynda Bererhi, Christophe Legendre, Alexandre Loupy, Frank Martinez, Rébecca Sberro-Soussan, Anne Scemla, Claire Tinel, Julien Zuber ; **Paris-Saint-Louis** : Denis Glotz, Carmen Lefaucheur.

**Funding**

We thank the Roche Pharma, Novartis, and Sanofi laboratories for supporting the DIVAT Cohort as the CENTAURE Foundation (<http://www.fondation-centaure.org>).

**Declaration of conflicting interests**

The autor(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

## References

1. Samad Z, Sivak JA, Phelan M, Schulte PJ, Patel U, Velazquez EJ. Prevalence and Outcomes of Left-Sided Valvular Heart Disease Associated With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* [Internet]. 11 oct 2017 [cité 24 sept 2020];6(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5721834/>
2. Williams ML, Bavaria JE, Acker MA, Desai ND, Vallabhajosyula P, Hargrove WC, et al. Valve Selection in End-Stage Renal Disease: Should It Always Be Biological? *Ann Thorac Surg*. 1 nov 2016;102(5):1531-5.
3. Phan K, Zhao DF, Zhou JJ, Karagaratnam A, Phan S, Yan TD. Bioprosthetic versus mechanical prostheses for valve replacement in end-stage renal disease patients: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 9 mars 2016;8(5):769-777-777.
4. Brinkman WT, Williams WH, Guyton RA, Jones EL, Craver JM. Valve replacement in patients on chronic renal dialysis: implications for valve prosthesis selection. *Ann Thorac Surg*. juill 2002;74(1):37-42; discussion 42.
5. Böning A, Boedeker RH, Rosendahl UP, Niemann B, Haberer S, Roth P, et al. Long-term results of mechanical and biological heart valves in dialysis and non-dialysis patients. *Thorac Cardiovasc Surg*. déc 2011;59(8):454-9.
6. Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Current Status of Kidney Transplant Outcomes: Dying to Survive. *Adv Chronic Kidney Dis*. sept 2016;23(5):281-6.
7. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. oct 2011;11(10):2093-109.
8. Maglakelidze N, Pantsulaia T, Tchokhoniidze I, Managadze L, Chkhotua A. Assessment of health-related quality of life in renal transplant recipients and dialysis patients. *Transplant Proc*. févr 2011;43(1):376-9.
9. Neale J, Smith AC. Cardiovascular risk factors following renal transplant. *World J Transplant*. 24 déc 2015;5(4):183-95.

10. Ahmad T, Kishore KS, Maheshwarappa NN, Pasarad AK. Challenges of valve surgeries in post-renal transplant patients. *Ann Card Anaesth*. 2015;18(4):603-5.
11. Kuźma Ł, Małyszko J, Bachórzewska-Gajewska H, Niwińska MM, Kurasz A, Zalewska-Adamiec M, et al. Impact of chronic kidney disease on long-term outcome of patients with valvular heart defects. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 14 juill 2020 [cité 24 sept 2020]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02561-4>
12. Rong S, Qiu X, Jin X, Shang M, Huang Y, Tang Z, et al. Risk factors for heart valve calcification in chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2 févr 2018 [cité 24 sept 2020];97(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5805452/>
13. Ius F, Moscalenco D, Boethig D, Tudorache I, Haverich A, Warnecke G, et al. Cardiac valve operations after solid organ transplantation: A single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 21 oct 2019 [cité 24 sept 2020];0(0). Disponible sur: [https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223\(19\)32243-3/abstract](https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223(19)32243-3/abstract)
14. Rocha RV, Zaldonis D, Badhwar V, Wei LM, Bhamra JK, Shapiro R, et al. Long-term patient and allograft outcomes of renal transplant recipients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1 janv 2014;147(1):270-5.
15. Puskas JD, Gerdisch M, Nichols D, Fermin L, Rhenman B, Kapoor D, et al. Anticoagulation and Antiplatelet Strategies After On-X Mechanical Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 19 2018;71(24):2717-26.
16. Marwick TH, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic kidney disease and valvular heart disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;96(4):836-49.
17. Manghelli JL, Carter DI, Khiabani AJ, Gauthier JM, Moon MR, Munfakh NA, et al. A 20-year multicenter analysis of dialysis-dependent patients who had aortic or mitral valve replacement: Implications for valve selection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158(3):805-813.e2.
18. Altarabsheh SE, Deo SV, Dunlay SM, Obeidat YM, Erwin PJ, Rababa'h A, et al. Tissue valves are preferable for patients with end-stage renal disease: an aggregate meta-analysis. *J Card Surg*. août 2016;31(8):507-14.

19. Chevarria J, Sexton DJ, Murray SL, Adeel CE, O'Kelly P, Williams YE, et al. Calcium and phosphate levels after kidney transplantation and long-term patient and allograft survival. *Clin Kidney J* [Internet]. [cité 24 sept 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/ckj/advance-article/doi/10.1093/ckj/sfaa061/5842236>
20. Temimović R, Rašić S, Džubur A. Cardiovascular remodelling in patients with pre-dialysis chronic kidney disease and renal transplant recipients. *Med Glas Off Publ Med Assoc Zenica-Doboj Cant Bosnia Herzeg.* 1 août 2019;16(2).



## Figure legends

**Figure 1:** The presence of prosthetic heart valve is associated with poorer overall survival. Kaplan-Meier curves for overall survival are shown for patients with PHV and for controls.

**Figure 2:** Distribution of causes of death in patients with biological or mechanical prosthesis and control group. The proportion of causes of death is indicated for patients and the control group. Proportions were compared with Chi2 test.

## Tables

**Tableau 1 : Baseline characteristics at time of transplantation.**

Variables	PHV group (n=92)	Control group (n=276)	p value	Mechanical	Biological	p value
				prosthesis (n=59)	prosthesis (n=33)	
<b>Recipient characteristics</b>						
Age (yr)*	56 ± 13	56 ± 13	0.97	52 ± 12	62 ± 13	0.0002
Men	61 (66.3)	202 (73.2)	0.29	39 (66.1)	22 (66.7)	1
Retransplantation (yes/no)	27 (29.3)	56 (20.3)	0.08	21 (35.6)	6 (18.2)	0.10
Time since dialysis, (mo)*	62.7 ± 53.2	48.1 ± 46.1	0.006	68.4 ± 54.5	52.4 ± 49.9	0.13
<b>Initial nephropathy</b>						
Diabetic	7 (7.6)	34 (12.3)	0.25	4 (6.8)	3 (9.1)	0.70
Vascular	20 (21.7)	24 (8.7)	0.002	8 (13.6)	12 (36.4)	0.02
Glomerulopathies	38 (41.3)	99 (35.9)	0.38	29 (49.2)	9 (27.3)	0.048
Other primary renal disease	30 (32.6)	119 (43.1)	0.09	19 (32.2)	11 (33.3)	1
<b>Cardiovascular events*</b>						
Cardiovascular events*	79 (85.9)	237 (85.9)	1	48 (81.4)	31 (93.9)	0.13
Diabetic history*	17 (18.5)	51 (18.5)	1	8 (13.6)	9 (27.3)	0.16
Neoplasia history	11 (12.0)	38 (13.8)	0.73	7 (11.9)	4 (12.1)	1
<b>Valve location</b>						
Aortic	72 (78.3)	-	-	42 (71.2)	30 (90.9)	0.04
Mitral	13 (14.1)	-	-	10 (16.9)	3 (9.1)	0.36
Aortic and mitral	7 (7.6)	-	-	7 (11.9)	0 (0.0)	0.047
<b>Donor characteristics</b>						
Age (yr)	56 ± 17	57 ± 16	0.65	51 ± 17	65 ± 15	0.001
Deceased	84 (91.3)	248 (89.9)	0.84	53 (89.8)	31 (93.9)	0.71
<b>Transplant data</b>						
Preformed DSA*	23 (25.0)	69 (25)	1	15 (25.4)	8 (24.2)	1
Cold ischemia time (min)	1059 ± 501	1045 ± 541	0.62	1134 ± 544	926 ± 384	0.06
Msimatches	3.6 ± 1.3	3.2 ± 1.4	0.01	3.4 ± 1.3	4 ± 1.3	0.02
<b>Immunosuppression (a)</b>						
Anti ILR2	35 (38.0)	91 (33.0)	0.31	20 (33.9)	16 (48.5)	0.19
Thymoglobulin	53 (57.6)	175 (63.4)	0.32	36 (61.0)	17 (51.5)	0.39
Tacrolimus	78 (84.8)	209 (75.7)	0.08	48 (81.4)	30 (90.9)	0.36
Ciclosporine	14 (15.2)	64 (23.2)	0.14	10 (16.9)	4 (12.1)	0.76
MMF/MPA	89 (96.7)	258 (93.5)	0.31	57 (96.6)	32 (97.0)	1
Prednisone	90 (97.8)	263 (95.3)	0.37	57 (96.6)	33 (100.0)	0.53
Sirolimus/Everolimus	4 (4.3)	13 (4.7)	1	3 (5.1)	1 (3.0)	1

\*Matching criteria between the PHV and control groups.  
Data are No. (%) of patients unless otherwise indicated.  
Continuous variable are reported as mean ± SD.  
(a) Data missing for 3 patients in control group.

DSA, donor specific antibodies.

MMF, Mycophenolate mofetil; MPA : Mycophenolic acid.

Anti-ILR2: anti-interleukin receptor 2.

**Table 2 : Renal prognosis in patients with prosthetic heart valve and control group.**

<b>Variables</b>	<b>PHV group (n=92)</b>	<b>Control group (n = 276)</b>	<b>p value</b>
<b>Delay graft function, yes/no</b>	32 (34.8)	39 (14.1)	<0.0001
<b>Bleeding complications</b>	44 (47.8)	32 (11.6)	<0.0001
<b>Immunological outcome</b>			
DSA de novo	24 (26.1)	80 (29.0)	0.69
Rejection, yes/no	16 (17.4)	51 (18.5)	0.88
Cellular rejection	8 (8.7)	31 (11.2)	0.56
Humoral rejection	8 (8.7)	13 (4.7)	0.19
Humoral and cellular rejection	0 (0.0)	7 (2.5)	0.20
<b>Kidney graft function at 12 months</b>			
Proteinuria (g/g)	0.47 ± 1.10	0.36 ± 0.62	0.50
eGFR	53 ± 29	48 ± 18	0.48
<b>Kidney graft function at 60 months</b>			
Proteinuria (g/g)	0.82 ± 2.61	0.40 ± 0.68	0.89
eGFR	50 ± 22	47 ± 17	0.60

Data are No. (%) of patients, unless otherwise indicated.

Continuous variable are reported as mean ± SD.

DGF, Delay Graft Function

eGFR, estimate glomerular filtration rate was calculated with the Modification of Diet Renal Disease formula

**Tableau 3: Univariate and multivariate analyses of risk factors for death in the study population**

Variable	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	<i>p value</i>	HR (95% CI)	<i>p value</i>
Recipient age (per 1 year increment)	1.06 (1.03-1.09)	<0.0001	1.06 (1.04 - 1.09)	<0.0001
Biological prosthesis	2.90 (1.42 – 5.94)	0.002	-	NS
Mechanical prosthesis	2.35 (1.40 – 3.96)	0.0009	2.89 (1.68-4.97)	0.0001
Time since dialysis (per 1-day increment)	1.05 (1.00-1.11)	0.07	1.07 (1.02-1.13)	0.01
History of Diabetes	2.59 (1.51 – 4.44)	0.0003	1.99 (1.13 - 3.53)	0.02
Cerebrovascular and peripheral event	1.62 (0.99 – 2.65)	0.05	-	NS
Cardiac event	1.81 (1.02-3.23)	0.04	1.88 (1.04-3.40)	0.04

Data are No. (%) of patients, unless otherwise indicated.

a The variables that were not tested in multivariate model.

## Figures

Figure 1.

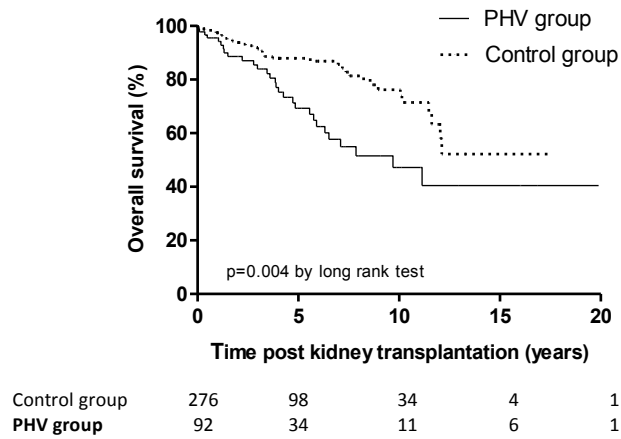
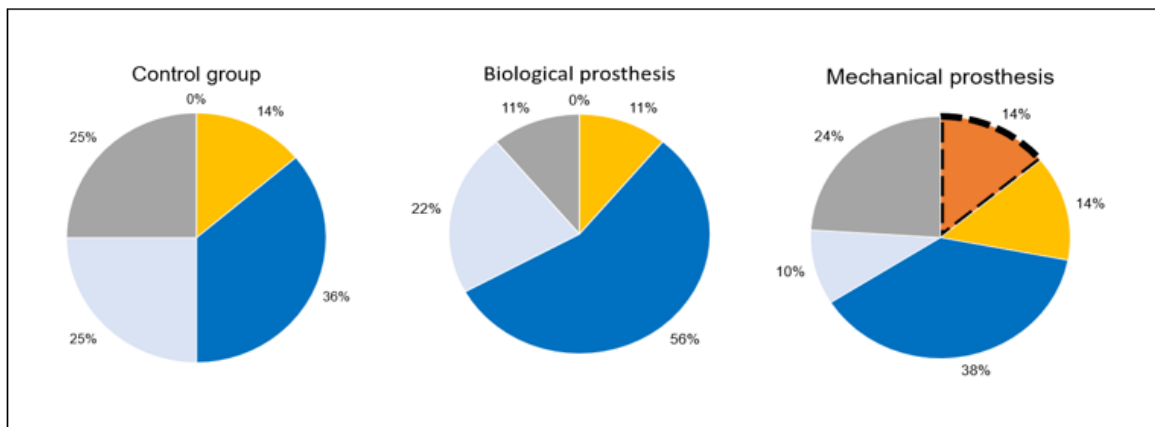


Figure 2.



■ Hemorrhagic ■ Cardiovascular ■ Infectious ■ Cancer ■ Other

⊞ p < 0.05 comparison between control, bioprosthesis and mechanical prosthesis groups

## SUPPLEMENTAL INFORMATION

### Outcomes of kidney transplantation in patients with prosthetic heart valves

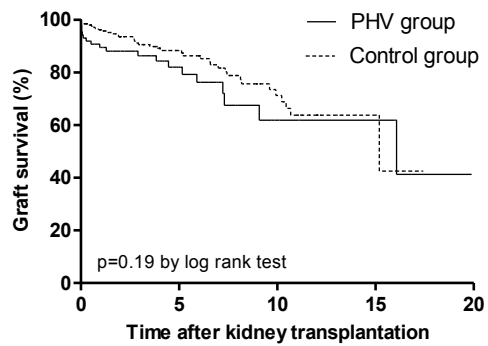
Hajar OUAHMI <sup>1</sup>, Kevin ZORZI <sup>1,12</sup>, Pamela MOCERI <sup>2</sup>, Laetitia ALBANO <sup>1</sup>, Matthieu DURAND <sup>3</sup>, Fatimaezzahra KARIMI <sup>1</sup>, Emmanuel MORELON <sup>4</sup>, Fanny BURON <sup>4</sup>, Moglie LEQUINTREC-DONNETTE <sup>5</sup>, Vincent PERNIN <sup>5</sup>, Marc LADRIERE <sup>6</sup>, Sophie GIRERD <sup>6</sup>, Jacques DANTAL <sup>7</sup>, Alexandre LOUPY <sup>8</sup>, Lionel COUZI <sup>9,10</sup>, Emile FERRARI <sup>2</sup>, Vincent ESNAULT <sup>1,12</sup>, Pierre MERVILLE <sup>9,10</sup>, Christophe LEGENDRE <sup>8</sup>, Magali GIRAL <sup>7,11</sup>, Antoine SICARD <sup>1,12</sup> \* ; DIVAT Consortium

#### Affiliations

- 1 : Nephrology, Dialysis and Transplantation Department, Pasteur 2 Hospital, Nice University Hospital, Nice, France.
- 2 : Cardiology Department, Pasteur 2 Hospital, Nice University Hospital, Nice, France
- 3 : Urology Department, Pasteur 2 Hospital, Nice University Hospital, Nice, France
- 4 : Nephrology, Transplantation and Clinical Immunology Department, RTRS « Centaure », Edouard Herriot University Hospital, Hospices Civils, Lyon, France.
- 5 : Nephrology, Dialysis and Transplantation Department, Lapeyronie University Hospital, University of Montpellier, Montpellier, France.
- 6: Renal Transplantation Department, Brabois University Hospital, Nancy, France.
- 7 : CRTI UMR 1064, Inserm, Université de Nantes, ITUN, CHU Nantes, RTRS Centaure, Nantes, France.
- 8: Kidney Transplant Center, Necker University Hospital, APHP, RTRS «Centaure», Paris Descartes and Sorbonne Paris Cité Universities, Paris, France.
- 9: Department of Nephrology, Transplantation, Dialysis and Apheresis, Pellegrin Hospital, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France.
- 10 : UMR CNRS 5164, ImmunoConcEpT, Bordeaux University, Bordeaux, France.
- 11 : Centre d'Investigation Clinique en Biothérapie, Nantes, France.
- 12 : Clinical Research Unit of University of Côte d'Azur, (UR2CA) ; CNRS, UMR7370, LP2M, Nice, France.

#### \*Corresponding author

Antoine SICARD, MD, PhD  
Nephrology, dialysis, transplantation department  
Nice University Hospital, Pasteur 2 Hospital  
30 voie Romaine, 06300, NICE, FRANCE  
+33 (0)4 92 03 79 10



Control group	276	98	33	4	1
<b>PHV group</b>	92	32	10	6	1

**Figure S1:** Graft survival is similar between PHV group and control group. Kaplan-Meier curves for graft survival are shown for patients with PHV and for controls.

## Discussion

A notre connaissance, cette étude est la première à avoir évalué l'impact de la présence d'une PVC au moment de la transplantation rénale sur la survie du greffon et la survie globale des receveurs. Les patients hémodialysés porteurs de PVC sont une population fragile dont la médiane de survie après remplacement valvulaire est estimée à 2.61 ans (13). La question du service rendu par la transplantation rénale dans cette population à l'espérance de vie limitée est donc légitime. Ainsi, nous avons pu montrer que la survie globale de ces patients était significativement moins bonne que celle d'un groupe contrôle apparié (HR, 2.72 [1.57–4.70],  $p=0.0004$ ), cependant la médiane de survie de 9.69 ans était satisfaisante dans le groupe PVC. La présence d'une PVC ne devrait pas constituer un obstacle à l'inscription des patients éligibles sur liste d'attente de transplantation rénale.

L'analyse multivariée de la survie globale de l'ensemble de la population étudiée a déterminé cinq facteurs de risques indépendants de mortalité. La présence d'une prothèse mécanique était le facteur de risque de mortalité le plus significatif avec un HR estimé à 2.89 [1.68-4.97],  $p=0.0001$ . À notre connaissance, il s'agit de la première étude identifiant la présence d'une valve mécanique au moment de la transplantation rénale comme étant un FDR de mortalité indépendant. De manière intéressante, la présence d'une bioprothèse ne constituait pas un FDR indépendant de mortalité. Les autres FDR indépendants de mortalité identifiés étaient l'âge du receveur, la durée de dialyse pré-transplantation, les antécédents de diabètes et cardiaques. La présence d'une valve mécanique et de ces FDR doivent être pris en compte lors de la décision d'inscrire un patient sur liste d'attente de transplantation rénale.

Les principales causes de mortalités identifiées chez tous les receveurs étaient les infections. Il existait une surmortalité significative de cause hémorragique chez les patients porteurs de valves mécaniques par rapport aux receveurs porteurs de bioprothèses et ceux sans PVC. L'ensemble des patients porteurs de valves mécaniques étaient sous anti-vitamines K. Aucune recommandation concernant l'utilisation des anticoagulants oraux directs chez les patients porteurs de PVC n'est actuellement disponible, et de surcroît chez les patients transplantés rénaux. Si des études sont actuellement en cours sur des patients porteurs de valves mécanique sans maladie rénale chronique, l'étude de la non-infériorité et de la sûreté de l'utilisation des anticoagulants oraux chez les patients dialysés et transplantés rénaux serait intéressante, afin de proposer une alternative potentiellement moins iatrogène. De plus l'utilisation de valves mécaniques de nouvelles générations (permettant des cibles d'International Normalized Ratio (INR) plus basses qu'avec des valves mécaniques « standards »), pas encore étudiée chez les insuffisants rénaux pourrait être intéressante (19).



Nous avons pu constater que la durée de dialyse avant la transplantation rénale était en moyenne significativement plus élevée de 14.6 mois chez les patients porteurs de PVC par rapport au groupe contrôle. Or, nous savons que plus cette durée est longue, moins la survie du greffon et du patient sont bonnes après transplantation rénale (20). Nous émettons l'hypothèse que ce constat est possiblement la conséquence d'une certaine appréhension à inscrire ces patients fragiles à risque de complications post-opératoires sur liste d'attente de greffe. C'est pourquoi, afin d'améliorer leur pronostic rénal et global, nous encourageons une inscription rapide sur la liste d'attente de transplantation rénale des patients éligibles.

Aucune différence significative de survie du greffon entre le groupe PVC et le groupe contrôle n'a été observée malgré une fréquence plus élevée de reprise retardée de fonction rénale dans le groupe PVC. Les caractéristiques du donneur (âge moyen, donneur décédé ou vivant), la durée d'ischémie froide, la présence de DSA préformés, les traitements immunosuppresseurs d'induction et d'entretien étaient similaires. La fréquence plus élevée de reprise retardée de fonction rénale dans le groupe PVC pourrait être expliquée par l'augmentation significative des complications hémorragiques péri-opératoires chez les patients porteurs de PVC pouvant altérer la reprise de fonction du greffon. La gestion des anticoagulants en période péri-opératoire était propre à chaque centre. L'intérêt d'un protocole standardisé encadrant la transplantation rénale afin de limiter les complications hémorragiques est à discuter. Malgré une moyenne des mismatches HLA dans le groupe PHV significativement plus élevée que dans le groupe contrôle, le pourcentage de rejet du greffon était statistiquement similaire entre le groupe PVC et le groupe contrôle. À notre connaissance, il s'agit du premier rapport concernant la survie du greffon chez les patients porteurs de PVC au moment de la transplantation rénale. Ces résultats associés aux données de survie chez ces patients, sont des arguments supplémentaires pour promouvoir la transplantation rénale dans cette population.

Notre étude présente plusieurs limites. Il s'agit d'une cas-témoins basée sur un registre dont l'acquisition des données a été prospective mais l'analyse rétrospective. Les limites inhérentes à ce type d'étude sont donc opposables. De plus, nous n'avons pas d'informations précises sur les protocoles d'anticoagulation utilisés en périopératoire ni sur des données cardiologiques initiales comme la fraction d'éjection ventriculaire gauche, la présence d'une insuffisance cardiaque et son stade NYHA

Les points forts de notre étude résident dans son caractère innovant et son intérêt potentielle en pratique clinique. Il s'agit de la plus grande cohorte décrite de patients porteurs de PVC au moment de la transplantation rénale. Nous avons pu montrer que la survie globale des patients porteurs de PVC était satisfaisante, mais que la présence d'une prothèse mécanique constituait un facteur indépendant

de mortalité. L'augmentation du risque de décès et de complications de causes hémorragiques en cas de prothèse mécanique est un argument en faveur du choix des bioprothèses chez les patients dialysés avec un projet de transplantation rénale. D'autre part, la présence d'un ou plusieurs FDR de mortalité identifiés, doivent être soigneusement pris en compte dans la décision d'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale de ces patients à haut risque.

## **Conclusion**

En conclusion, notre étude a permis d'évaluer la survie globale des patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques au moment de la transplantation rénale et d'identifier plusieurs FDR indépendants de mortalité, dont la présence d'une prothèse mécanique avant la transplantation rénale. A contrario, la présence d'une bioprothèse n'était pas un FDR indépendant de mortalité. De plus, les patients porteurs de valves mécaniques décédaient davantage de complications hémorragiques. Nous n'avons pas mis en évidence de lien délétère entre la présence de PVC avant la transplantation rénale et la survie du greffon. Au total, l'ensemble de ces résultats apportent des éléments de réponse quant à la décision d'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale qui semble être bénéfique pour un certain profil de patient dans cette population. La décision du type de valve cardiaque chez les patients en insuffisance rénale chronique terminale, doit être prise au cas par cas selon un faisceau d'arguments qui doit intégrer le projet de transplantation rénale et les données de notre étude.

## References (article exclus)

1. Marwick TH, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic kidney disease and valvular heart disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019;96(4):836-49.
2. Rattazzi M, Bertacco E, Del Vecchio A, Puato M, Faggin E, Pauletto P. Aortic valve calcification in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1 déc 2013;28(12):2968-76.
3. Guerraty MA, Chai B, Hsu JY, Ojo AO, Gao Y, Yang W, et al. Relation of Aortic Valve Calcium to Chronic Kidney Disease (from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study). *Am J Cardiol.* 1 mai 2015;115(9):1281-6.
4. Wang AY-M, Wang M, Woo J, Lam CW-K, Li PK-T, Lui S-F, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol JASN.* janv 2003;14(1):159-68.
5. Li G, Qiao W, Zhang W, Li F, Shi J, Dong N. The shift of macrophages toward M1 phenotype promotes aortic valvular calcification. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 9 févr 2017;153(6):1318-1327.e1.
6. Candellier A, Hénaut L, Morelle J, Choukroun G, Jadoul M, Brazier M, et al. Aortic stenosis in patients with kidney failure: Is there an advantage for a PD-first policy? *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial.* 20 juill 2020;896860820941371.
7. Thourani VH, Keeling WB, Sarin EL, Guyton RA, Kilgo PD, Dara AB, et al. Impact of preoperative renal dysfunction on long-term survival for patients undergoing aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* juin 2011;91(6):1798-806; discussion 1806-1807.
8. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, Edmunds LH, Fedderly BJ, Freed MD, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *J Heart Valve Dis.* nov 1998;7(6):672-707.

9. Lucke JC, Samy RN, Atkins BZ, Silvestry SC, Douglas JM, Schwab SJ, et al. Results of valve replacement with mechanical and biological prostheses in chronic renal dialysis patients. *Ann Thorac Surg.* juill 1997;64(1):129-32; discussion 132-133.
10. Kaplon RJ, Cosgrove DM, Gillinov AM, Lytle BW, Blackstone EH, Smedira NG. Cardiac valve replacement in patients on dialysis: influence of prosthesis on survival. *Ann Thorac Surg.* août 2000;70(2):438-41.
11. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term survival of dialysis patients in the United States with prosthetic heart valves: should ACC/AHA practice guidelines on valve selection be modified? *Circulation.* 19 mars 2002;105(11):1336-41.
12. Manghelli JL, Carter DI, Khiabani AJ, Gauthier JM, Moon MR, Munfakh NA, et al. A 20-year multicenter analysis of dialysis-dependent patients who had aortic or mitral valve replacement: Implications for valve selection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158(3):805-813.e2.
13. Altarabsheh SE, Deo SV, Dunlay SM, Obeidat YM, Erwin PJ, Rababa'h A, et al. Tissue valves are preferable for patients with end-stage renal disease: an aggregate meta-analysis. *J Card Surg.* août 2016;31(8):507-14.
14. Ikeno Y, Mukohara N, Fukumura Y, Tobe S, Gan K, Obo H, et al. Outcomes of valve replacement with mechanical prosthesis versus bioprosthesis in dialysis patients: A 16-year multicenter experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158(1):48-56.e4.
15. Blotière P-O, Tuppin P, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. [The cost of dialysis and kidney transplantation in France in 2007, impact of an increase of peritoneal dialysis and transplantation]. *Nephrol Ther.* juill 2010;6(4):240-7.
16. Maglakelidze N, Pantsulaia T, Tchokhonieli I, Managadze L, Chkhotua A. Assessment of health-related quality of life in renal transplant recipients and dialysis patients. *Transplant Proc.* févr 2011;43(1):376-9.
17. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* oct 2011;11(10):2093-109.

18. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bhave N, Bragg-Gresham J, et al. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2018;71(3 Suppl 1):A7.
19. Puskas JD, Gerdisch M, Nichols D, Fermin L, Rhenman B, Kapoor D, et al. Anticoagulation and Antiplatelet Strategies After On-X Mechanical Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 19 2018;71(24):2717-26.
20. Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, Wang Z, Baird B, Barenbaum L, et al. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 1 janv 2005;20(1):167-75.

## Résumé

**Introduction:** Le nombre de candidats à une transplantation rénale ayant une prothèse valvulaire cardiaque augmente. Pourtant, les résultats de la transplantation rénale chez ces patients ne sont toujours pas clairs. Nous fournissons le premier rapport sur les résultats des transplantations rénales chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque.

**Méthodes:** Nous avons mené une étude de cohorte appariée parmi les receveurs de transplantation rénale de la cohorte nationale française multicentrique et prospective DIVAT. Tous les patients avec une valve mécanique ou biologique aortique et/ou mitrale au moment de la transplantation ont été inclus et appariés (3:1) avec un groupe témoin sur l'âge, la dialyse pré-transplantation, la présence d'une maladie rénale initiale récidivant sur le greffon, le diabète, les événements cardiovasculaires et la présence d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (DSA) avant la transplantation.

**Résultats:** Sur les 23018 receveurs de transplantation rénale dans la base de données, 368 ont été inclus dans l'étude, 92 (0.4%) d'entre eux avaient une prothèse valvulaire cardiaque (PVC) et 276 étaient des témoins. Plus de patients ont présenté une reprise retardée de fonction rénale dans le groupe PVC (34.8% vs 14.1%,  $p < 0.0001$ ). La survie des greffons rénaux était similaire entre les groupes. La survie globale à 5 ans était de 68.5% dans le groupe PVC contre 87.9% dans le groupe témoin (HR, 2.72 [1.57–4.70],  $p = 0.0004$  by log rank). Contrairement à la présence d'une valve biologique, la présence d'une valve mécanique au moment de la transplantation était un facteur de risque indépendant de mortalité (HR, 2.89 [1.68-4.97],  $p = 0.0001$ ) avec l'âge du receveur, le temps de dialyse avant la transplantation, les antécédents de diabète et les événements cardiaques. Les décès par hémorragie étaient plus fréquents chez les patients porteurs de valve mécanique (14.2% des décès vs 0% dans les groupes bioprothèse et témoin,  $p = 0.03$ ).

**Conclusion:** La présence d'une valve cardiaque mécanique au moment de la transplantation rénale est un facteur de risque de mortalité post-transplantation. Ces données aideront les cliniciens à évaluer les possibilités de transplantation rénale chez les patients porteurs de PVC. Elles suggèrent que les bioprothèses sont la meilleure option pour les patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale candidats à une transplantation rénale.

## Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette École et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

## Résumé

---

**Introduction:** Le nombre de candidats à une transplantation rénale ayant une prothèse valvulaire cardiaque augmente. Pourtant, les résultats de la transplantation rénale chez ces patients ne sont toujours pas clairs. Nous fournissons le premier rapport sur les résultats des transplantations rénales chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque.

**Méthodes:** Nous avons mené une étude de cohorte appariée parmi les receveurs de transplantation rénale de la cohorte nationale française multicentrique et prospective DIVAT. Tous les patients avec une valve mécanique ou biologique aortique et/ou mitrale au moment de la transplantation ont été inclus et appariés (3:1) avec un groupe témoin sur l'âge, la dialyse pré-transplantation, la présence d'une maladie rénale initiale récidivant sur le greffon, le diabète, les événements cardiovasculaires et la présence d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (DSA) avant la transplantation.

**Résultats:** Sur les 23018 receveurs de transplantation rénale dans la base de données, 368 ont été inclus dans l'étude, 92 (0.4%) d'entre eux avaient une prothèse valvulaire cardiaque (PVC) et 276 étaient des témoins. Plus de patients ont présenté une reprise retardée de fonction rénale dans le groupe PVC (34.8% vs 14.1%,  $p < 0.0001$ ). La survie des greffons rénaux était similaire entre les groupes. La survie globale à 5 ans était de 68.5% dans le groupe PVC contre 87.9% dans le groupe témoin (HR, 2.72 [1.57–4.70],  $p = 0.0004$  by log rank). Contrairement à la présence d'une valve biologique, la présence d'une valve mécanique au moment de la transplantation était un facteur de risque indépendant de mortalité (HR, 2.89 [1.68–4.97],  $p = 0.0001$ ) avec l'âge du receveur, le temps de dialyse avant la transplantation, les antécédents de diabète et les événements cardiaques. Les décès par hémorragie étaient plus fréquents chez les patients porteurs de valve mécanique (14.2% des décès vs 0% dans les groupes bioprothèse et témoin,  $p = 0.03$ ).

**Conclusion:** La présence d'une valve cardiaque mécanique au moment de la transplantation rénale est un facteur de risque de mortalité post-transplantation. Ces données aideront les cliniciens à évaluer les possibilités de transplantation rénale chez les patients porteurs de PVC. Elles suggèrent que les bioprothèses sont la meilleure option pour les patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale candidats à une transplantation rénale.