



HAL
open science

Syndrome cardio-rénal chez le patient transplanté rénal : épidémiologie, bilan cardiaque pré-greffe et évolution

Eloïse Grenon

► **To cite this version:**

Eloïse Grenon. Syndrome cardio-rénal chez le patient transplanté rénal : épidémiologie, bilan cardiaque pré-greffe et évolution. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03867359

HAL Id: dumas-03867359

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03867359>

Submitted on 23 Nov 2022

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

NEPHROLOGIE

par

Eloïse GRENON

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2022

**SYNDROME CARDIO-RENAL CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTE RENAL :
EPIDEMIOLOGIE, BILAN CARDIAQUE PRE-GREFFE ET EVOLUTION**

Président : Monsieur le Professeur Gilles BLANCHO

Directeur de thèse : Madame le Docteur Caroline GOURRAUD-VERCEL

Membres du jury : Madame le Professeur Magali GIRAL, Madame le Docteur Sabine
PATTIER, Monsieur le Docteur Christophe MASSET

Remerciements

A Madame le **Docteur Caroline GOURRAUD-VERCEL**, directrice de thèse,

Merci de m'avoir proposé ce travail et accompagné tout au long des étapes.

Merci pour ton soutien, ta bienveillance et ton enseignement au cours de ces 4 années d'internat,

C'est toujours un plaisir de travailler à tes côtés, dans le sourire et la bonne humeur.

A Monsieur le **Professeur Gilles BLANCHO**, président du jury,

Pour votre disponibilité et votre implication dans l'enseignement et la transmission des connaissances,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse,

Vous trouverez ici le témoignage de mon profond respect et de ma gratitude.

A Madame le **Professeur GIRAL Magali**,

Pour votre bienveillance et votre accompagnement au cours de mon internat,

Pour avoir accepté de participer à ce jury,

Recevez toute ma reconnaissance et ma gratitude.

A Madame le **Docteur Sabine PATTIER**,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury.

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail et de l'aide que vous m'avez fournie aux différentes étapes de ce projet.

Recevez ici toute ma reconnaissance et mon respect.

A Monsieur le **Docteur Christophe MASSET**,

Merci pour l'expérience et les connaissances que tu m'as transmises, et de la confiance que tu m'as accordée,

Merci de l'attention que tu as portée à ce travail et pour tes conseils,

Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury.

A tous les membres, médicaux et paramédicaux, du service de Néphrologie, Immunologie et Transplantation du CHU de Nantes, pour m'avoir accueillie et guidée tout au long de ma formation, recevez toute ma gratitude.

A mes co-internes de néphrologie, Clémence, Thibault, Jérôme, Léo, Manuel et Pierre, pour votre bonne humeur, votre humour et pour votre soutien durant ces 4 années d'internat.

A mes parents ; pour les valeurs que vous m'avez transmises et l'entourage que vous m'avez offert, pour vos encouragements en toutes circonstances, votre écoute et votre soutien sans faille depuis 28 ans, merci.

A Timothée et Julien, mes frères ; à vos côtés mon enfance fut des plus heureuses, merci de continuer à me soutenir et m'encourager.

A mon cousin et confrère Lucas, toi qui m'as montré la voie et qui as su allier avec brio, médecine, viticulture et famille, tu forces mon admiration.

Merci à mes très chers amies, Margaux, Adèle, Pauline et Héroïse, ainsi que Estelle et Marie, pour votre soutien, vos marques d'amitié et votre présence malgré la distance, votre écoute et vos conseils tout au long de ces années.

A Bénédicte ; pour les moments de détente et d'évasion que nous avons partagés au cours de ces 4 années, merci de m'avoir toujours encouragée et conseillée.

A Hugo,

Merci d'être à mes côtés et de me soutenir jours après jours,

Merci pour le bonheur et la joie que tu m'apportes au quotidien,

Merci d'avoir foi en moi.

Table des matières

1. Introduction	6
2. Matériels et méthodes	15
3. Résultats	19
3.1. Caractéristiques des patients avant transplantation rénale	20
3.1.1. Bilan cardiaque pré-transplantation	22
3.2. Caractéristiques des donneurs et données per- et post-transplantation rénale	24
3.3. Caractéristiques des patients et des paramètres cardiaques au moment du premier épisode de syndrome cardio-rénal.....	28
3.4. Evolution des patients transplantés ayant présenté un syndrome cardio-rénal	31
3.5. Evolution et prise en charge en cas de facteur déclenchant ou aggravant réversible.....	34
3.6. Survie globale, fonction et survie de greffon dans la population de patients ayant présenté un syndrome cardio-rénal au cours du suivi post-transplantation	37
3.7. Résultats des biopsies de transplants rénaux au moment du syndrome cardio-rénal	42
4. Discussion	46
4.2. Syndrome cardio-rénal post-transplantation : quel est l'impact de la qualité du greffon ? ..	48
4.3. Syndrome cardio-rénal post-transplantation rénale : facteur de mauvais pronostic ?	49
4.4. Bilan cardiovasculaire pré-transplantation rénale : peut-on améliorer la détection des patients à risque avant la greffe ?.....	51
4.5. Quelle place pour les IEC/ARA2 en transplantation rénale ?	52
4.6. Impact du traitement immunosuppresseur sur le risque cardio-vasculaire et le SCR post-transplantation rénale	53
4.7. Limites de l'étude	54
5. Conclusion	55
6. Bibliographie	56
7. Données supplémentaires	60

Liste des abréviations

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration

DCE : donneur à critères élargis

DCS : donneur à critères standards

DVG : dilatation ventriculaire gauche

ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine II

ETT : échocardiographie transthoracique

FAV : fistule artério-veineuse

FE Urée : fraction d'excrétion de l'urée

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

HVG : hypertrophie ventriculaire gauche

IC : insuffisance cardiaque

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II

IMC : indice de masse corporelle

IRC : insuffisance rénale chronique

IRCT : insuffisance rénale chronique terminale

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation

MMF : Mycophénolate mofétil

NODAT : new Onset diabet after transplantation

PVC : pression veineuse centrale

RA : rétrécissement aortique

RFG : reprise de la fonction du greffon

RRF : reprise retardée de la fonction du greffon

SCR : syndrome cardio-rénal

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

TAVI : transcatheter aortic valve implantation

1. Introduction

La pathologie cardiovasculaire est la principale cause de décès chez les patients en insuffisance rénale chronique (IRC) (1). Même s'il est communément admis que l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) accélère l'athérosclérose et, de ce fait, le risque de coronaropathie et d'ischémie myocardique, il apparaît à ce jour que d'autres processus contribuent au développement de la pathologie cardiovasculaire chez les patients en IRCT.

La prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire, incluant hypertension artérielle (HTA), diabète et hyperlipidémie, chez les patients en IRCT est importante, mais elle n'explique pas entièrement le risque cardiovasculaire dans cette population (2). En effet, d'autres facteurs, tels que l'hypervolémie, l'anémie, la présence d'une fistule artério-veineuse (FAV), le remodelage artériel mais aussi l'hyper-homocystéinémie, les anomalies du bilan phosphocalcique, l'hyperparathyroïdie et surtout les toxines urémiques peuvent également être impliqués dans le développement d'une insuffisance cardiaque (IC) chez les patients hémodialysés (3,4).

Le milieu urémique en lui-même est probablement pathogénique ; il y'a de plus en plus de preuves que l'accumulation des toxines urémiques exerce un impact négatif sur les performances cardiaques (5,6). Ainsi, a émergé la notion de cardiomyopathie urémique, modèle dans lequel la toxicité chronique de l'urée conduit à un remodelage du myocarde, un remodelage artériel (athérosclérose et médiocalcose) ainsi qu'à des calcifications valvulaires accélérées. Sur le plan de l'imagerie, l'échocardiographie transthoracique (ETT) étant l'examen de référence, la cardiomyopathie urémique se caractérise le plus souvent par une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), ainsi qu'une dilatation du ventricule gauche (DVG), parfois associée à une insuffisance ventriculaire gauche, systolique ou diastolique. L'hypertrophie ventriculaire gauche représente l'altération cardiaque la plus commune, détectée chez approximativement 74% des patients au début de la dialyse (7).

La dysfonction diastolique est également très fréquente chez les patients en insuffisance rénale chronique terminale, hémodialysés, et résulte de l'HVG, de la fibrose myocardique et de l'altération de la relaxation des cardiomyocytes. Du fait de la réduction de la compliance du ventricule gauche, des pressions de remplissage plus importantes sont nécessaires pour maintenir le volume cardiaque, avec comme résultante une augmentation du risque d'œdème aigu pulmonaire (OAP) chez ces patients (8).

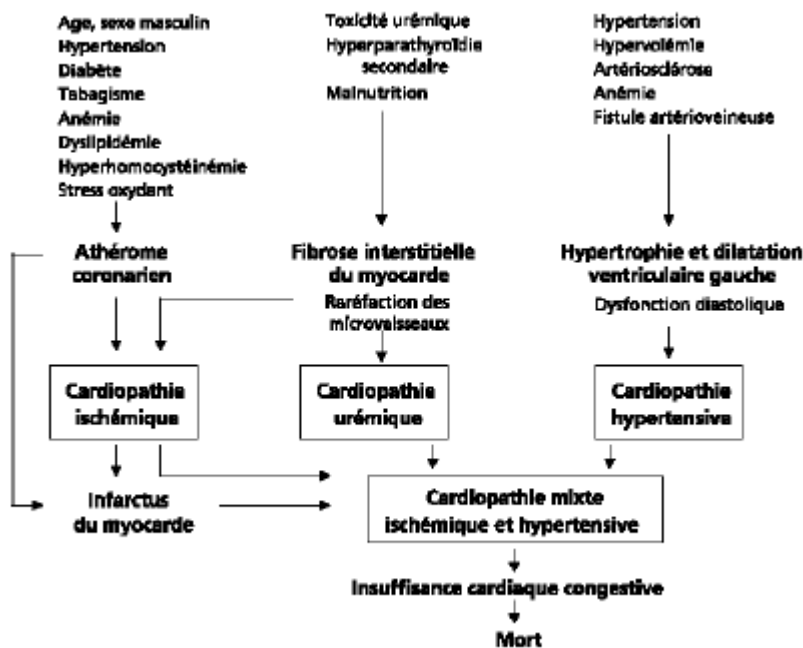


Figure 1 : Mécanisme de l'atteinte cardiaque dans l'urémie chronique, P Jungers et al, La cardioprotection: une composante essentielle du traitement de l'insuffisance rénale chronique dès le stade pré-dialytique, Néphrologie Vol 24 n°2, 2003 (9)

Ainsi, l'ensemble de ces données suggèrent des interactions complexes entre l'insuffisance rénale et l'insuffisance cardiaque. Cette confluence d'insuffisance cardiaque et rénale peut conduire à un cycle progressif de déclin fonctionnel concomitant : le développement d'une insuffisance rénale peut causer une dysfonction ventriculaire gauche, qui à son tour peut mener à un déclin plus important de la fonction rénale, entretenant un cercle vicieux.

Les patients en insuffisance rénale chronique présentant une insuffisance ventriculaire gauche sont souvent considérés comme à trop haut risque opératoire et per-opératoire pour pouvoir accéder à une transplantation rénale. Comme démontré par Harnett et al, la probabilité de survie en cas d'insuffisance rénale chronique diminue d'environ 50% après le diagnostic d'insuffisance cardiaque associée (8).

Pourtant, la transplantation rénale, qui permet d'améliorer un de ces deux systèmes d'organes, serait susceptible d'interrompre ce cycle, en corrigeant les facteurs en lien avec l'IRC, à l'origine des anomalies cardiaques cités antérieurement. Un certain nombre de données suggèrent qu'améliorer la fonction rénale par la transplantation rénale chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique ne permet pas seulement de rompre ce cercle vicieux mais également d'améliorer la fonction cardiaque (10–12).

En 2001, Sahagun-Sanchez et al. (12) ont examiné les résultats des échocardiographies transthoraciques de 13 patients transplantés rénaux, 1 à 3 mois avant l'intervention puis 3 à 4 mois après transplantation. Quatre mois après la transplantation, la majorité des patients présentait une régression de l'HVG, une diminution de l'épaisseur du septum inter-ventriculaire, et dans certains cas, une diminution du volume téléstolique moyen et du diamètre télédiastolique moyen associé à une amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).

En 2011, Karthikeyan et al. (13), décrivait un taux plus important d'hospitalisation pour OAP chez les patients transplantés rénaux présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 50% avant transplantation comparé à un groupe contrôle de patients avec une FEVG normale. Concernant les autres paramètres étudiés (survie du greffon, survie globale, fonction du greffon), les 2 groupes étaient comparables.

Plus récemment, Kute et al. (14), ont comparé de manière rétrospective le devenir de 63 patients transplantés rénaux avec une FEVG inférieure à 45% à un groupe contrôle. 98% des patients greffés présentant une dysfonction ventriculaire gauche pré-transplantation ont vu leur FEVG se normaliser en post-transplantation. Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes en termes de survie du greffon, de survie du patient, de rejet, de créatininémie et d'évènements cardiaques, après un suivi moyen de 1,3 ans.

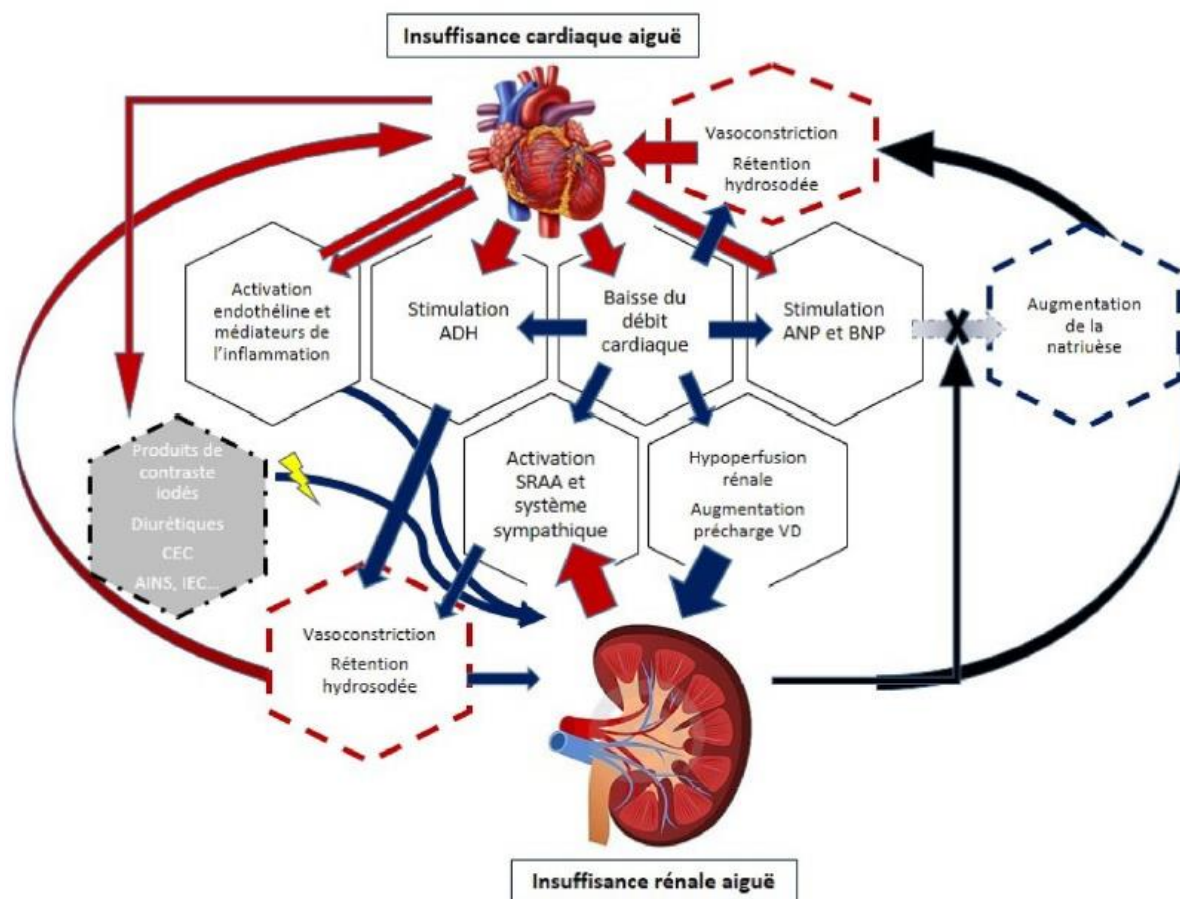
L'ensemble de ces données suggèrent que la dysfonction ventriculaire gauche ne devrait pas être une contre-indication à la transplantation rénale, et qu'au contraire, la transplantation rénale pourrait être bénéfique sur le plan cardiaque.

Cependant, dans notre centre de transplantation rénale nantais, nous avons constaté un nombre non négligeable de dysfonction de greffon après transplantation, en lien avec un syndrome cardio-rénal (SCR), le plus souvent réfractaire aux diurétiques.

Ces dernières années, la littérature concernant le syndrome cardio-rénal s'est considérablement enrichie. Ce syndrome a été défini par Claudio Ronco comme : « une entité physiopathologique complexe touchant le cœur et les reins dans laquelle la dysfonction aiguë ou chronique d'un des organes peut induire une dysfonction aiguë ou chronique de l'autre organe » (15). La mise au point de Claudio Ronco en 2008 a également permis de proposer une nouvelle classification du SCR, basée sur un rationnel physiopathologique et

chronologique, définissant cinq types de SCR, et améliorant ainsi la compréhension et la prise en charge du SCR (16).

Le syndrome cardio-rénal de type 1, dit « aigu », est caractérisé par une insuffisance cardiaque aiguë (choc cardiogénique, décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque congestive) responsable d'une insuffisance rénale aiguë (IRA). Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont à l'origine du SCR de type 1. En premier lieu, la baisse de la pression de perfusion rénale, secondaire à la baisse du débit cardiaque, va entraîner une hypoperfusion rénale responsable d'une insuffisance rénale aiguë initialement fonctionnelle, évoluant secondairement vers une nécrose tubulaire aiguë (17). Cependant, d'autres phénomènes d'adaptation rénale consécutifs à la baisse du débit cardiaque ont été rapportés comme participant à l'agression rénale (18). L'élévation de la pression veineuse centrale (PVC) joue un rôle majeur dans la physiopathologie du SCR de type 1 en participant à la congestion veineuse rénale, conduisant à une augmentation de la pression interstitielle parenchymateuse rénale responsable d'une baisse de la pression de perfusion rénale et d'une diminution du débit de filtration glomérulaire (19–23). Par ailleurs, le système rénine–angiotensine–aldostérone (SRAA) ainsi que l'hyperactivité sympathique jouent un rôle central dans les interactions cœur – reins. L'activation du SRAA secondaire à l'hypoperfusion rénale va majorer un phénomène de rétention hydrosodée préexistant, et activer des médiateurs tels que l'endothéline (médiateur pro-inflammatoire) et les macrophages (activité pro-apoptotique) (24,25).



Physiopathologie du syndrome cardiorenal de type 1 (SCR 1). ADH : hormone antidiurétique ; ANP : *atrial natriuretic peptide* ; BNP : *brain natriuretic peptide* ; SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone ; VD : ventricule droit ; CEC : circulation extracorporelle ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

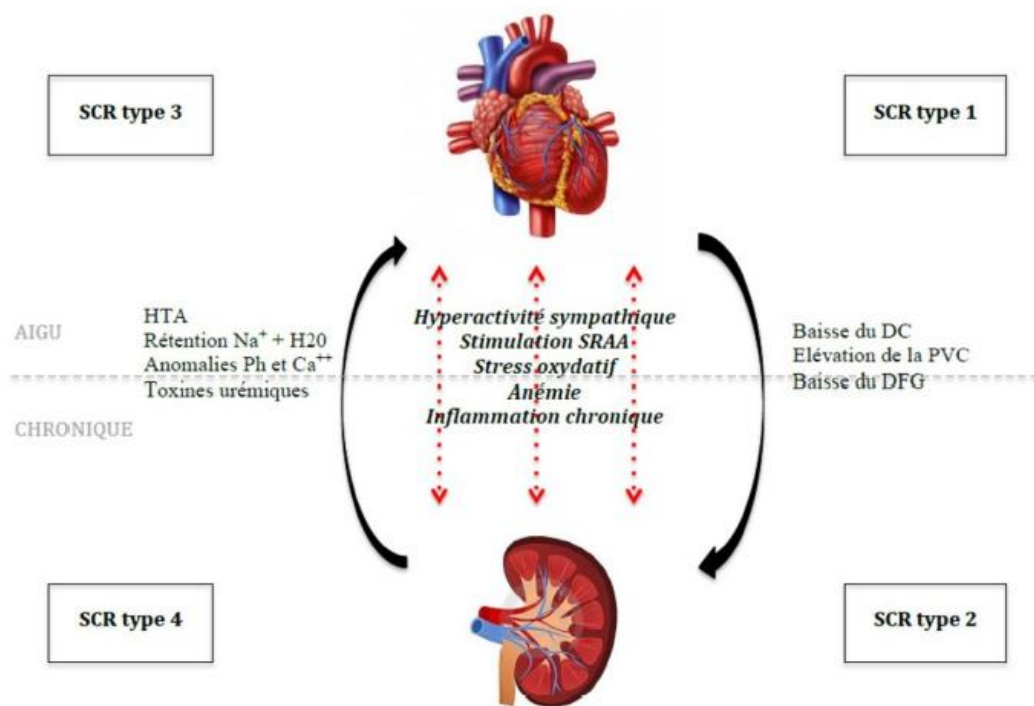
Figure 2 : Physiopathologie du syndrome cardio-rénal de type 1 (SCR 1), Goursaud S et al, Le syndrome cardio-rénal : diagnostic, physiopathologie et prise en charge, Réanimation, 2014 (26)

Le syndrome cardio-rénal de type 2, dit « chronique », se présente comme une insuffisance cardiaque chronique, menant à une insuffisance rénale chronique secondaire, progressive, voire permanente. Cette insuffisance rénale chronique est le résultat d'une hypoperfusion rénale prolongée secondaire à la cardiopathie chronique préexistante. Comme dans le SCR de type 1, l'association d'une baisse du débit cardiaque à l'augmentation de la PVC va conduire à une réduction de la perfusion rénale, aboutissant à des lésions de microangiopathie par l'intermédiaire de l'activation du SRAA à plus long terme (27). Une production excessive de médiateurs neuro-hormonaux, tels que l'épinéphrine, l'endothéline et l'angiotensine II, concoure à un phénomène de vasoconstriction systémique en inhibant la production de médiateur vasodilatateur. Ce phénomène neuro-hormonal conduit à une nécrose et fibrose rénale, responsable d'une insuffisance rénale chronique évoluant vers le stade terminal (28).

Le SCR de type 3 ou syndrome réno-cardiaque aigu est défini par une défaillance rénale, d'origine fonctionnelle ou organique, primitive, conduisant à une défaillance cardiaque aiguë secondaire. L'atteinte cardiaque aiguë découle des complications de l'IRA : œdème aigu pulmonaire en lien avec une surcharge hydrosodée majeure, augmentation brutale de la post-charge ventricule gauche sur une poussée d'hypertension artérielle, troubles du rythme (supra-)ventriculaire résultant des désordres hydro-électrolytiques, souffrance ischémique résultant de la vasoconstriction systémique par activation du SRAA ou en lien avec des anomalies du métabolisme phosphocalcique responsable de calcifications vasculaires. La libération de cytokines pro-inflammatoires, comme décrit dans le SCR de type 1 et 2, est également responsable de phénomènes apoptotiques ciblant les cellules endothéliales et les cardiomyocytes. La prévalence du SCR de type 3 est mal connue, conséquence d'un défaut de diagnostic (26).

Le SCR de type 4, également nommé syndrome réno-cardiaque chronique, correspond à une insuffisance rénale chronique primitive avec, pour résultante, une cardiopathie chronique en lien avec une hypertrophie ventriculaire gauche, une cardiopathie diastolique et/ou un risque accru de survenue d'évènement cardiovasculaire. Les mécanismes conduisant à l'atteinte cardiaque correspondent à l'évolution prolongée du SCR de type 3, concourant à un remodelage ventriculaire gauche (26).

Le SCR de type 5 est caractérisé par l'association d'une insuffisance rénale et d'une insuffisance cardiaque secondaires à une pathologie systémique aiguë ou chronique, et ne sera pas détaillé par la suite car peu observé en transplantation rénale.



Résumé des mécanismes physiopathologiques des différents syndromes cardio-rénaux (SCR). HTA : hypertension artérielle ; SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone ; DC : débit cardiaque ; PVC : pression veineuse centrale ; DFG : débit de filtration glomérulaire

Figure 3 : Résumé des mécanismes physiopathologiques des différents syndromes cardio-rénaux, Goursaud S et al, Le syndrome cardio-rénal : diagnostic, physiopathologie et prise en charge, Réanimation, 2014 (26)

Comme évoqué plus haut, l'insuffisance rénale chronique est associée à une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque. Par conséquent, un nombre important de patients inscrits sur la liste d'attente de greffe rénale souffrent d'une pathologie cardiaque, et sont donc à risque de développer un syndrome cardio-rénal post-transplantation.

Concordant avec nos constatations, Waiser et al (29) ont reporté, en 2015, 7 cas de perte de greffon rénal secondaire à un syndrome cardio-rénal post-transplantation, de janvier 2006 à décembre 2011. La proportion de perte de greffon causée par un SCR était de 4,6% (7/152). Dans la majorité des cas (6/7), il s'agissait de syndromes cardio-rénaux de type 2, diagnostiqués en moyenne dans les 25 mois (2 ans) après transplantation. La survie médiane du greffon après le diagnostic de syndrome cardio-rénal était d'environ 6 mois. La mortalité était très élevée, 6 patients sur 7 sont décédés avec une médiane de 31 mois après le diagnostic et de 4,5 mois après la perte du greffon rénal. Avant la transplantation rénale, aucun de ces patients n'avait présenté de syndrome cardio-rénal. Cliniquement, tous les patients souffraient d'épisodes répétés associant déclin de la fonction rénale et hypervolémie sévère, conduisant à de multiples hospitalisations et nécessitant un traitement par ultrafiltration. Chez 5 patients sur 6 ayant présentés un SCR de type 2, les explorations

cardiaques ont révélé une dysfonction ventriculaire gauche, associée à une dysfonction ventriculaire droite et une régurgitation tricuspide modérée à sévère et une hypertension artérielle pulmonaire. Sur le plan histologique, les biopsies de greffon ont montré majoritairement des lésions tubulaires avec vacuolisation cytoplasmique des cellules épithéliales tubulaires, associées à une dilatation luminale avec aplatissement de l'épithélium.

Par ailleurs, en 2020, une équipe de néphrologues bordelais a étudié l'incidence du SCR comme cause de reprise retardée de fonction du greffon (RRF) : 11 patients sur 126 patients ont présenté une RRF secondaire à un SCR (8,7%). Tous présentaient un antécédent d'HTA et de cardiopathie, et l'évolution a été favorable sous traitement diurétique pour 6 patients. Trois patients sont décédés (27%) (30).

Enfin, en juillet 2020, Basic-Jukic et al ont mis en évidence, rétrospectivement, 9 cas de SCR en post-transplantation rénale, sur 1160 patients greffés de décembre 2009 à décembre 2019 (0,56%), avec une médiane de survenue de 11 années après transplantation. Le pronostic était mauvais puisque 2 patients sur 9 sont décédés (22,2%) et 2 patients ont nécessité la reprise de l'hémodialyse (31).

D'autres cas de syndromes cardio-rénaux en contexte d'hyperdébit de fistule artério-veineuse ont été décrits (15). En effet, l'hyperdébit de FAV peut avoir pour conséquence une insuffisance cardiaque congestive voire une hypertension pulmonaire, et être alors responsable d'un syndrome cardio-rénal après transplantation. La question de la fermeture ou réduction de la FAV en post-transplantation prend alors toute sa place dans ces conditions.

Le rôle du greffon et du caractère marginal du donneur (donneur à critères élargis) dans le SCR post-transplantation est également une des questions sous-tendue par le sujet. En effet, il a été constaté que les patients présentant un SCR post-transplantation étaient plutôt âgés et comorbides au moment de la transplantation. Il est, de fait, légitime de supposer que l'attribution de greffons marginaux peut être plus fréquente chez ces patients avec, comme résultante, une fonction de greffon sub-optimale qui pourrait contribuer, au moins en partie, au développement du syndrome cardio-rénal.

Ainsi, le SCR semble être un évènement non négligeable en post-transplantation rénale, responsable d'hospitalisations à répétition et venant grever le pronostic vital et du greffon. Pourtant, la littérature scientifique reste assez peu abondante sur le sujet.

Nous avons mené une étude rétrospective reprenant les cas de SCR post-transplantation dans le centre de transplantation rénale de Nantes, afin de dresser un tableau de son épidémiologie, d'identifier d'éventuels indicateurs de risque, notamment via le bilan cardiaque pré-transplantation et d'étudier, entre autres, ses conséquences sur la survie globale du patient et du greffon.

2. Matériels et méthodes

Nous avons mené une étude épidémiologique monocentrique observationnelle, rétrospective à partir de la base de données DIVAT Integralis (Données Informatisées et VALidées en Transplantation) dans laquelle la totalité des patients transplantés dans le service de Néphrologie, Immunologie et Transplantation du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes sont inclus. Les données clinico-biologiques concernant la transplantation sont recueillies de manière rétrospective et incluses dans cette base (bilan pré-transplantation, données lors de la greffe, suivi et hospitalisations post-transplantation). La cohorte DIVAT étant déclarée à la CNIL (N° 914184) et l'ensemble des patients inclus dans la cohorte ayant donné leur accord pour le recueil de données les concernant, leur consentement n'a donc pas été recueilli de manière spécifique pour cette étude.

2.1. Population étudiée et critère d'inclusion

L'ensemble des dossiers des patients greffés rénaux au CHU de Nantes de janvier 2000 à décembre 2020, majeurs (âge ≥ 18 ans), quel que soit le rang de greffe préalable et le type de donneur (vivant, décédé de mort encéphalique ou décédé à cœur arrêté Maastricht III), et ayant présenté au moins une complication cardiaque ou un épisode d'insuffisance cardiaque au cours de leur suivi post-transplantation a été revu rétrospectivement. Parmi ces patients, ceux ayant présenté au moins un épisode de syndrome cardio-rénal au cours de leur suivi ont été inclus dans la cohorte.

Le syndrome cardio-rénal était défini par le fait d'avoir présenté, au cours du suivi post-transplantation et de manière concomitante, une dysfonction cardiaque et une dysfonction rénale, qu'elles soient aiguës ou chroniques, associées une inflation hydro-sodée sévère (16,32).

Le critère rénal était retenu en cas de dégradation de la fonction rénale, soit aiguë et répondant au critère KDIGO (augmentation de la créatininémie d'au moins $26,5 \mu\text{mol/l}$ ou créatininémie multipliée par au moins 1,5 par rapport à la valeur de base), soit chronique avec une dégradation progressive de la fonction rénale.

Le critère cardiaque était retenu en cas de mise en évidence d'une cardiopathie fonctionnellement pertinente à l'échographie (insuffisance cardiaque gauche systolique ou diastolique, insuffisance cardiaque droite...).

2.2. Critère d'exclusion

Les patients ayant présenté une complication cardiaque (infarctus du myocarde, trouble du rythme cardiaque, valvulopathie) ainsi que ceux ayant présenté un épisode d'insuffisance cardiaque sans dysfonction rénale ont été exclus de l'analyse. En cas de données manquantes avec persistance d'une incertitude concernant le diagnostic de syndrome cardio-rénal, les patients étaient également exclus de l'analyse.

Les patients transplantés rein-pancréas n'ont pas été inclus dans l'analyse.

2.3. Recueil des données pré et per-transplantation

Les caractéristiques pré-transplantation des patients inclus ont été recueillies, notamment l'âge, le sexe, les principaux antécédents et facteurs de risque cardio-vasculaires (diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle, antécédents d'infarctus du myocarde, de valvulopathie, d'insuffisance cardiaque ou de trouble du rythme cardiaque), la néphropathie initiale, l'indice de masse corporelle (IMC), la technique d'épuration extra-rénale ainsi que le temps passé en dialyse avant transplantation et le nombre de greffe préalable. Les données concernant le donneur ont également été consignées (type de donneur, IMC, âge, sexe, facteurs de risque et antécédents cardiovasculaires) ainsi que les informations concernant le post-greffe immédiat (durée d'ischémie froide, utilisation d'une machine de perfusion, durée avant la reprise de la fonction du greffon, reprise retardée de la fonction du greffon et nombre de dialyse(s) post-opératoire).

Selon la classification de Maastricht de 1995 (révisée en 2013), les donneurs décédés à cœur arrêté de la catégorie Maastricht III étaient les donneurs décédés d'un arrêt circulatoire contrôlé, survenu dans les suites d'une décision de limitation ou d'arrêt programmé des thérapeutiques en raison du pronostic des pathologies ayant amené la prise en charge en réanimation (33).

Le terme donneur à critères élargis était utilisé pour les donneurs décédés dont l'âge était supérieur à 60 ans, ou les donneurs décédés âgés de 50 à 59 ans avec au moins 2 critères parmi : antécédents d'hypertension artérielle, créatininémie > 133 $\mu\text{mol/l}$, cause de décès cérébro-vasculaire (34). Les donneurs ne répondant pas à ces critères étaient des donneurs à critères standards.

La reprise retardée de la fonction du greffon était définie par la nécessité de réalisation d'au moins une séance d'hémodialyse au cours de la première semaine post-transplantation ou par un taux de créatininémie $> 250 \mu\text{mol/l}$ à 5 jours de la transplantation en l'absence d'épuration extra-rénale (35,36).

Les données des échocardiographies transthoraciques pré-greffe ont été récupérées grâce au logiciel DIVAT. Quand les données informatiques n'étaient pas disponibles, le dossier papier du patient était récupéré via les archives du CHU de Nantes et les données échographiques en étaient extraites.

2.4. Recueil des données post-transplantation

Concernant le diagnostic du syndrome cardio-rénal, la protéinurie, les résultats du ionogramme urinaire et des NT-pro-BNP étaient rapportés quand ils étaient disponibles. Les données de l'échocardiographie au moment du diagnostic ou à la date la plus proche du diagnostic ont également été recueillies. En cas de réalisation d'une ponction biopsie de greffon au moment du diagnostic de SCR, les résultats de celle-ci étaient rapportés.

Le syndrome cardio-rénal était classé en 4 catégories selon la définition de Ronco et al (32). De même, en fonction du délai de survenue du premier épisode de SCR après la transplantation, les patients étaient classés en 3 groupes : SCR très précoce (< 3 mois après transplantation), précoce (entre 3 et 12 mois), et tardif (> 12 mois).

En cas de facteur déclenchant clairement identifié de l'épisode de syndrome cardio-rénal (infarctus du myocarde, trouble du rythme cardiaque, valvulopathie sévère, hyperdébit de fistule artério-veineuse), celui-ci était également rapporté.

Le diagnostic d'hyperdébit de FAV était retenu en cas d'hyperdébit absolu ($> 2 \text{ L/min}$) ou d'hyperdébit relatif ($> 1 \text{ L/min}$ avec un ratio débit FAV sur débit cœur $> 20\%$) (37–39).

Nous avons également colligé le nombre de jours d'hospitalisation en lien avec le syndrome cardio-rénal.

L'évolution des patients inclus était rapportée, et classée en 4 catégories : stabilisation ou amélioration de la fonction du greffon, détérioration de la fonction du greffon sans recours à l'épuration extra-rénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale), retour à la dialyse et décès.

La survie globale du patient et la survie de greffon à 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans ainsi que le débit de filtration glomérulaire à 1 an et 3 ans, selon la formule MDRD, dont l'utilisation est préférable chez le patient transplanté rénal, par rapport à la formule CKD-EPI (40–43).

En cas de décès, la cause du décès était rapportée.

2.5. Analyses statistiques

Les données descriptives sont présentées sous forme de moyenne (intervalle) ou de médiane (écart interquartile : IQR) pour les variables continues et sous forme de nombre d'évènement (pourcentage) pour les variables catégorielles.

Le test exact de Fisher a été utilisé pour la comparaison des variables qualitatives. Les valeurs de $p < 0,05$ étaient considérées comme statistiquement significatives.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du Logiciel GraphPad Prism 6.

3. Résultats

De janvier 2000 à décembre 2020, 2985 transplantations rénales seules ont été réalisées au CHU de Nantes, chez des receveurs majeurs. Parmi ces patients, 662 ont présenté au moins une complication cardiaque au cours de leur suivi. Après révision de l'ensemble de ces dossiers, nous avons identifié 55 patients (1,84%) ayant présenté au moins un épisode de syndrome cardio-rénal au cours du suivi post-transplantation.

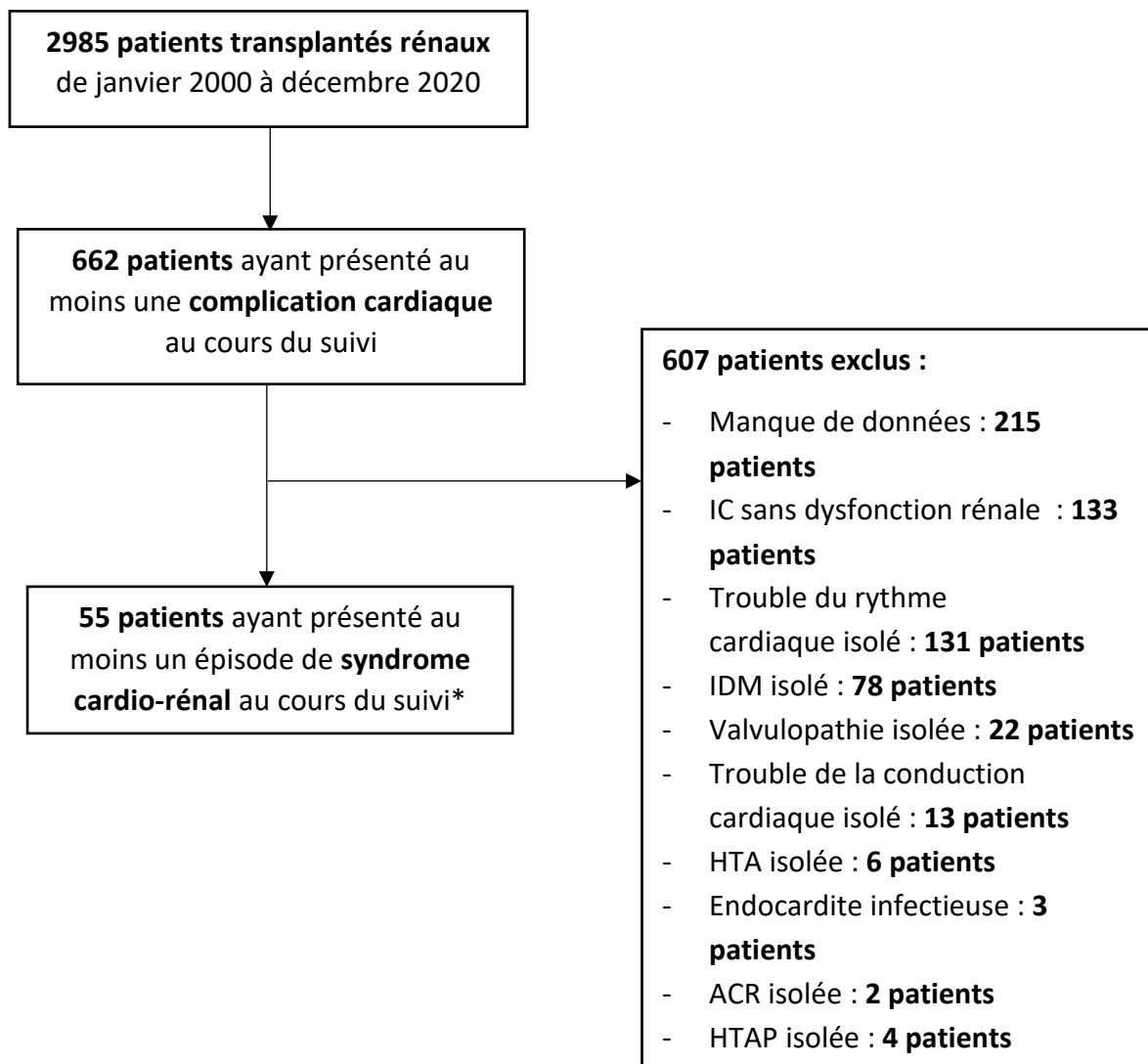


Figure 4 : procédure de sélection et d'inclusion des patients

Abréviations : IC : insuffisance cardiaque, IDM : infarctus du myocarde, ACR : arrêt cardio-respiratoire, HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

* Patients ayant présenté de manière concomitante une insuffisance cardiaque associée à une insuffisance rénale, aiguës ou chroniques, avec inflation hydrosodée et anomalies échocardiographique compatibles, sans autre étiologie retrouvée pour l'insuffisance rénale, au cours du suivi post-transplantation

3.1. Caractéristiques des patients avant transplantation rénale

Les caractéristiques des patients avant transplantation rénale sont représentées dans le tableau 1. L'âge médian des patients au moment de la transplantation était de 65 ans [IQR 56-70], et 72,7% d'entre eux étaient des hommes (40/55 patients). Cinquante-deux patients (94,5%) avaient au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaire et 41 patients (74,5%) avaient au moins un antécédent cardiaque préalablement à la transplantation rénale. Vingt-quatre patients (43,6%) étaient connus pour un diabète, la quasi-totalité des patients étaient hypertendus (n = 51, 92,7%), et 54,5% des patients avaient un antécédent de tabagisme (n = 30). Vingt-quatre patients (43,6%) avaient un antécédent de maladie coronarienne, 19 patients (34,5%) étaient connus pour avoir un trouble du rythme cardiaque (fibrillation atriale), 23,6% des patients avaient une valvulopathie (n = 13) et enfin 10 patients (18,1%) avaient déjà présenté un épisode d'insuffisance cardiaque avant transplantation.

Treize patients (23,6%) avaient un IMC supérieur à 30 kg/m².

La néphropathie chronique d'origine vasculaire était la néphropathie initiale la plus fréquente (n = 18, 32,7%), suivi de la néphropathie tubulo-interstitielle et malformative (n = 15, 27,3%). La néphropathie diabétique et la néphropathie glomérulaire chronique représentaient respectivement 14,5% des patients (n = 8) et 16,1% des patients (n = 9). Six patients (9%) avaient une insuffisance rénale chronique d'étiologie indéterminée.

Quarante-quatre patients (80%) étaient en hémodialyse avant transplantation, 5 patients (9,1%) étaient en dialyse péritonéale et 6 patients (10,9%) n'avaient pas encore initié de traitement de suppléance rénale. 95,5% des patients (n = 42) en hémodialyse avaient une fistule artérioveineuse. La durée médiane en dialyse avant transplantation rénale était de 816 jours (2,2 ans). Dix patients seulement (20,4%) avaient passé moins d'une année en dialyse avant transplantation, 22 patients (44,9%) avaient passé entre 1 et 4 ans en dialyse et 17 patients (34,7%) avaient passé plus de 4 ans en dialyse avant transplantation.

Tableau 1. Caractéristiques générales des patients au moment de la transplantation rénale

Caractéristiques	N = 56
Age	
Médiane (rang) – années	65 [56-70]
Distribution – no. (%)	
18 – 59 ans	21 (38,2)
≥ 60 ans	34 (61,8)
Sexe – no. (%)	
Homme	40 (72,7)
Femme	15 (27,2)
Indice de masse corporelle – no. (%)	
< 18 kg/m ²	2 (3,6)
18 – 30 kg/m ²	40 (72,8)
> 30 kg/m ²	13 (23,6)
Néphropathie initiale – no. (%)	
Inconnue	5 (9)
Glomérulonéphrite chronique	9 (16,3)
Néphrite tubulo-interstitielle, malformations et autres	15 (27,3)
Maladie vasculaire	18 (32,7)
Néphropathie diabétique	8 (14,5)
Antécédents et facteurs de risque cardiovasculaire – no. (%)	
Choc (hors septique), collapsus, défaillance multiviscérale ou arrêt cardiorespiratoire	0 (0)
Coronaropathie	24 (43,6)
Valvulopathie et/ou prothèse valvulaire	13 (23,6)
Insuffisance cardiaque	10 (18,1)
Troubles du rythme cardiaque	19 (34,5)
Antécédents vasculaires hors HTA	29 (52,7)
HTA	51 (92,7)
Diabète	24 (43,6)
Dyslipidémie	38 (69,1)
Antécédent de tabagisme	30 (54,5)
BPCO	7 (12,7)
Au moins un antécédent cardiovasculaire	41 (74,5)
Au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaire	52 (94,5)
Patients transplantés avant initiation du traitement de suppléance – no. (%)	6 (10,9)
Technique d'épuration extra-rénale* – no. (%)	
Hémodialyse	44 (80)
Dialyse péritonéale	5 (9,1)
Délai entre le début de l'EER et la transplantation rénale (N = 49)	
Médiane – jours	819 [431-1881]
Distribution – no. (%)	
< 1 an	10 (20,4)
1 – 4 ans	22 (44,9)
> 4 ans	17 (34,7)
Fistule artérioveineuse – no. (%) (N = 44)	42 (95,5)
Transplantation préalable – no. (%)	12 (21,8)
Type de transplantation préalable – no. (%)	
Transplantation rénale	10 (18,1)
Transplantation cardiaque	1 (1,8)
Transplantation pulmonaire	1 (1,8)
Nombre de transplantation(s) rénale(s) préalable(s) (N = 10) – no (%)	
1	7 (12,7)
2	2 (3,6)
3	0 (0)
4	1 (1,8)

* Pour les patients ayant débuté la dialyse avant transplantation

Abréviations : BPCO : bronchopneumopathie obstructive chronique, EER : épuration extra-rénale, HTA : hypertension artérielle

3.1.1. Bilan cardiaque pré-transplantation

Les caractéristiques du bilan cardiaque pré-transplantation sont représentées dans le tableau 2. Le délai médian entre la greffe et la réalisation de l'échocardiographie transthoracique dans le cadre du bilan pré-transplantation rénale était de 287 jours [IQR 141-409]. Une seule patiente n'avait pas eu d'échocardiographie dans le cadre de son bilan pré-transplantation, parce qu'elle était âgée de 47 ans lors de la transplantation rénale et qu'elle n'avait pas de facteur de risque cardiovasculaire, en dehors de l'insuffisance rénale chronique.

La majorité des patients avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure à 50% avant transplantation (n = 42, 77,7%), 10 patients (18,5%) avaient une FEVG comprise entre 40 et 50% et 2 patients (3,8%) avaient une FEVG inférieure à 40%. Vingt-six patients (48,1%) présentaient une hypertrophie ventriculaire gauche, le diamètre télé-diastolique ventriculaire gauche médian était de 53,25 mm (n = 34 patients) (normale < 55 mm). 11 patients (20,3%) présentaient une dilatation ventriculaire gauche. Une dysfonction diastolique de grade supérieur ou égal à 2 était présente chez plus de la moitié des patients (n = 28, 51,9%). 28 patients (51,9%) présentaient une dilatation de l'oreillette gauche et 22,2% des patients avaient des anomalies de la contraction cardiaque (n = 12). Seul un patient (1,8%) présentait une dysfonction ventriculaire droite et 13 patients (24,1%) avaient une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Concernant les valvulopathies, un rétrécissement aortique non serré était présent chez 6 patients (11,1%), une insuffisance aortique chez 5 patients (9,2%), une insuffisance mitrale chez 9 patients (16,6%) et une insuffisance tricuspide chez 3 patients (5,6%).

Les données concernant la recherche d'une coronaropathie en pré-transplantation étaient disponibles pour 44 patients (80% de la cohorte). Deux patients (4,5%) n'avaient pas eu de recherche de coronaropathie avant transplantation, 2 patients (4,5%) avaient eu une épreuve d'effort simple, 14 patients (31,8%) avaient eu une échographie de stress à la Dobutamine et 19 patients (43,2%) avaient eu une scintigraphie myocardique. Deux patients avaient eu à la fois une échographie de stress à la Dobutamine et une scintigraphie myocardique. Onze patients avaient eu une coronarographie avant transplantation (25%).

Tableau 2. Bilan cardiaque pré-transplantation rénale

Caractéristiques	N = 54*
Délais entre ETT pré-transplantation et transplantation rénale – médiane (jours)	287 [141-409]
Données ETT pré-transplantation – no (%) (N = 54)	
FEVG	
> 50%	42 (77,7)
40 -50%	10 (18,5)
< 40%	2 (3,8)
HVG	26 (48,1)
Diamètre télé-diastolique ventricule gauche – médiane (mm) (N = 34)	53,25 [50-56,75]
DVG	11 (20,3)
Dysfonction diastolique ≥ grade 2	28 (51,9)
Dilatation atriale gauche	28 (51,9)
Surface oreillette gauche – médiane (cm ²) (N = 21)	24 [21-30]
Anomalie(s) de la contraction myocardique	12 (22,2)
Dysfonction ventriculaire droite	1 (1,9)
HTAP	13 (24,1)
Au moins une valvulopathie**	18 (33,3)
Insuffisance tricuspide	3 (5,6)
Insuffisance mitrale	9 (16,6)
Rétrécissement aortique	6 (11,1)
Insuffisance aortique	5 (9,2)
Recherche d'une coronaropathie en pré-transplantation – no (%) (N = 44)	
Aucune	2 (4,5)
Epreuve d'effort	2 (4,5)
Echographie de stress à la Dobutamine	14 (31,8)
Scintigraphie myocardique	19 (43,2)
Coronarographie	11 (25)

* ETT pré-transplantation non réalisée chez une patiente

** Valvulopathie ≥ grade 2

Abréviations : DVG : dilatation du ventricule gauche, ETT : échocardiographie transthoracique, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, HVG : hypertrophie ventriculaire gauche, HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

3.2. Caractéristiques des donneurs et données per- et post-transplantation rénale

Les caractéristiques des donneurs et les données per- et post-transplantation rénale sont représentées dans le tableau 3. L'âge médian des donneurs était de 64 ans [IQR 55,5-72]. Vingt donneurs (36,3%) avaient plus de 70 ans, 14 donneurs (25,6%) avaient entre 60 et 70 ans et 21 donneurs (38,1%) avaient moins de 60 ans. Les hommes représentaient 56,4% de donneurs (n = 31). Sur les 55 patients, seulement 3 (5,4%) avaient eu une greffe avec un donneur vivant, les autres donneurs étaient décédés de mort encéphalique (n = 52, 94,6%) et il n'y avait pas de donneur décédé après arrêt circulatoire. Parmi les donneurs décédés, 38 (73,1%) étaient des donneurs à critères élargis (soit 69,1% des donneurs). Au total, 36 donneurs sur 52 sont décédés de cause vasculaire (69,2%). Quatre donneurs (7,2%) avaient une créatininémie supérieure à 132,75 $\mu\text{mol/l}$ avant le prélèvement. Treize donneurs (23,6%) avaient un IMC supérieur à 30 kg/m^2 . Vingt-cinq donneurs (45,4%) avaient un antécédent d'hypertension artérielle, 8 donneurs (14,5%) étaient diabétiques et 16 donneurs (29,1%) avaient une dyslipidémie.

Sur les 52 greffons rénaux provenant de donneurs décédés, 20 (38,4%) ont été mis sur une machine de perfusion rénale avant transplantation. La durée médiane d'ischémie froide était de 15,38 heures [IQR 12-22] et pour 18 patients (32,7%) la durée d'ischémie froide était supérieure à 20 heures.

Vingt-cinq patients (45,4%) ont nécessité une ou plusieurs séances d'hémodialyse en post-transplantation. Le nombre moyen de séance d'hémodialyse après transplantation était de 2,34 [IC 0,77-3,99]. Le nombre de jours médian pour la reprise de la fonction du greffon était de 5,5 jours [IQR 2-12]. Vingt-neuf patients (52,7%) avaient une reprise retardée de la fonction du greffon.

Plus de la moitié des patients (n = 32, 58,2%) avaient eu un traitement d'induction par Basiliximab, 21 patients (38,2%) avaient reçu un traitement par Thymoglobuline et 2 patients (3,6%) n'avaient pas eu de traitement d'induction.

Pour l'ensemble des patients, le traitement immunosuppresseur d'entretien initial consistait en un anti-calcineurine (Ciclosporine A ou Tacrolimus) associé à du Mycophénolate Mofétil (MMF). Quarante-cinq patients avaient une corticothérapie (81,8%). Une patiente avec un antécédent de carcinome basocellulaire avait une association de faible dose d'inhibiteur de mTor et de Tacrolimus.

Au cours du suivi post-transplantation, 13 patients (23,6%) avaient un nadir de créatininémie inférieur à 150 $\mu\text{mol/l}$, 22 patients (40%) avait un nadir de créatininémie entre 150 et 200 $\mu\text{mol/l}$ et enfin, 20 patients (36,4%) avait un nadir de créatininémie supérieur à 200 $\mu\text{mol/l}$.

Tableau 3. Caractéristiques des donneurs et paramètres de transplantation rénale

Caractéristiques des donneurs	N = 55
Age	
Médiane – années	64 [55,5-72]
Distribution – no. (%)	
< 60 ans	21 (38,1)
60 – 70 ans	14 (25,6)
> 70 ans	20 (36,3)
Sexe (masculin) – no. (%)	31 (56,4)
Type donneur – no. (%)	
Donneurs vivants	3 (5,5)
Donneurs décédés de mort encéphalique	52 (94,6)
Donneur décédé d'un arrêt circulatoire contrôlé (Maastricht III)	0 (0)
Type de donneur décédé – no (%)	
DCS	14 (25,4)
DCE	38 (69,1)
Donneurs décédés de cause vasculaire – no (%) (N = 52)	36 (69,2)
Taux de créatininémie avant transplantation > 132,75 µmol/l	4 (7,3)
IMC – no (%)	
< 18 kg/m ²	2 (3,6)
18 – 30 kg/m ²	40 (72,7)
> 30 kg/m ²	13 (23,6)
Facteurs de risque cardiovasculaire – no (%)	
Hypertension artérielle	25 (45,4)
Diabète	8 (14,5)
Dyslipidémie	16 (29,1)
Paramètres per et post-transplantation	N = 55
Utilisation machine de perfusion rénale – no (%) (N = 52)	20 (38,4)
Durée d'ischémie froide	
Médiane – heures	15,38 [12-22]
Distribution – no. (%)	
< 10 heures	10 (18,1)
10 – 20 heures	27 (49,1)
> 20 heures	18 (32,7)
EER post-transplantation	
Nombre de patients – no. (%)	25 (45,4)
Nombre de sessions d'EER – moyenne	2,34 (± 1,61)
Récupération de la fonction du greffon	
Médiane – jours	5,5 [2-12]
Distribution – no. (%)	
≤ 7 jours	31 (56,3)
7 - 15 jours	13 (23,6)
> 15 jours	11 (20)
Reprise retardée de la fonction du greffon*	29 (52,7)
Traitement d'induction – no. (%)	
Aucune	2 (3,6)
Basiliximab	32 (58,2)
Thymoglobuline	21 (38,2)
Traitement immunosuppresseur de maintenance – no. (%)	
Corticostéroïde	45 (81,8)
MMF	55 (100)
Cyclosporine A ou Tacrolimus	55 (100)
Inhibiteur de mTOR	1 (1,8)
Nadir de créatininémie** – no. (%)	
< 150 µmol/l	13 (23,6)
150 – 200 µmol/l	22 (40)
> 200 µmol/l	20 (36,4)

* Nécessité de réaliser au moins une séance d'EER pendant la première semaine post-transplantation ou taux de créatininémie > 250 µmol/l à 5 jours de la transplantation rénale en l'absence d'EER

** Au cours du suivi post-transplantation

Abréviations : DCE : donneur à critères élargis, DCS : donneur à critères standards, IMC : indice de masse corporelle, MMF : mycophénolate mofétil

3.3. Caractéristiques des patients et des paramètres cardiaques au moment du premier épisode de syndrome cardio-rénal

Le tableau 4 représente les caractéristiques et les paramètres cardiaques des patients lors du premier épisode de syndrome cardio-rénal.

La durée médiane entre la transplantation rénale et le premier épisode de syndrome cardio-rénal était de 1706 jours (4 ans et demi) [IQR 146,5-3263]. Trente-neuf patients (70,9%) avaient présenté leur premier épisode de syndrome cardio-rénal tardivement, après le 12^{ème} mois de transplantation, 9 patients (16,4%) avaient présenté un SCR précoce, entre le 3^{ème} et le 12^{ème} mois post-transplantation et 7 patients (12,7%) avaient présenté un SCR très précoce avant le 3^{ème} mois post-transplantation.

L'âge médian des patients au moment du premier épisode de SCR était de 69,2 ans [IQR 62,4-73,5].

Les données de l'échocardiographie transthoracique au moment du diagnostic de SCR étaient disponibles pour 54 patients. Seize patients (29,6%) avaient une FEVG inférieure à 40%, et 8 patients (14,9%) avaient une FEVG comprise entre 40 et 50%. Vingt-cinq patients (46,3%) présentaient une hypertrophie ventriculaire gauche, 13 patients (24,1%) présentaient une dilatation ventriculaire gauche. Trente-deux patients (59,6%) avaient une dysfonction diastolique de grade égal ou supérieur à 2. Le rapport médian E/e', disponible pour 31 patients, était de 13 [IQR 11-17] (un rapport < 8 est en faveur de pressions de remplissage gauche normales, un rapport > 13 en cas de FEVG normale ou > 15 en cas de FEVG altérée, est en faveur de pression de remplissage gauche élevées, entre 8 et 13 il est difficile de porter une interprétation). Trente patients (55,5%) avaient une dilatation de l'oreillette gauche, 24 patients (44,4%) présentaient des anomalies de la contractilité myocardique. Huit patients (14,8%) présentaient une insuffisance ventriculaire droite et 35 patients (64,8%) avaient une HTAP. Trente-deux patients présentaient au moins une valvulopathie (59,3%) : 4 patients (7,4%) avaient une insuffisance tricuspide, 22 patients (40,7%) avaient une insuffisance mitrale, 9 patients (16,6%) présentaient un rétrécissement aortique et 2 patients (3,6%) présentaient une insuffisance aortique.

Parmi les 55 patients, 26 (47,2%) présentaient au moins un facteur ayant déclenché ou aggravé une décompensation cardiaque : 22 patients étaient en fibrillation atriale au moment du diagnostic de syndrome cardio-rénal (40%), 4 patients avaient fait un infarctus du

myocarde récent. Un diagnostic d'hyperdébit de fistule avait été porté chez 10 patients (18,2%), 2 patients avaient une sténose de l'artère du greffon et 3 patients avaient un rétrécissement aortique serré.

Le diagnostic de syndrome cardio-rénal de type 1 a été retenu chez 37 patients (67,3%), 10 patients (18,2%) présentaient un SCR de type 2, les 2 patients (3,6%) ayant une sténose de l'artère du greffon ont présenté un SCR de type 3. Enfin, un SCR de type 4 a été retenu chez 6 patients (10,9%).

Tableau 4. Caractéristiques des patients et paramètres cardiaques lors du premier épisode de SCR

Caractéristiques/paramètres cardiaques	N = 55
Délai entre transplantation rénale et premier épisode de SCR	
Médiane (jours)	1706 [146,5-3263,5]
Distribution – no. (%)	
< 3 mois	7 (12,7)
3 -12 mois	9 (16,4)
> 12 mois	39 (70,9)
Age patient lors du premier épisode de SCR – médiane (années)	69,2 [62,4-73,5]
Données ETT (N = 54) ¹	
FEVG	
> 50%	30 (55,5)
40 -50%	8 (14,9)
< 40%	16 (29,6)
HVG	25 (46,3)
DVG	13 (24,1)
Dysfonction diastolique ≥ grade 2	32 (59,6)
Rapport E/e' – médiane (N = 31) ²	13 [11-17]
Dilatation atriale gauche	30 (55,5)
Anomalie de la contraction myocardique	24 (44,4)
Dysfonction ventriculaire droite	8 (14,8)
HTAP	35 (64,8)
Au moins une valvulopathie ³	32 (59,3)
Insuffisance tricuspide	4 (7,4)
Insuffisance mitrale	22 (40,7)
Rétrécissement aortique	9 (16,6)
Insuffisance aortique	2 (3,6)
Facteur déclenchant ou aggravant – no. (%)	
ACFA	22 (40)
Trouble de la conduction cardiaque	2 (3,6)
Infarctus du myocarde	4 (7,3)
Hyperdébit de FAV ⁴	10 (18,2)
Sténose de l'artère du greffon	2 (3,6)
Rétrécissement aortique serré	3 (5,5)
Type de SCR – no. (%)	
Type 1	37 (67,3)
Type 2	10 (18,2)
Type 3	2 (3,6)
Type 4	6 (10,9)

¹ Données ETT manquantes pour 1 patient² Rapport E/e' : rapport entre l'onde E mitrale et la moyenne des ondes e' septales et latérales, un résultat > 13 est évocateur de pressions de remplissage élevées si la FEVG est normale.³ Valvulopathie ≥ grade 2⁴ Débit de FAV ≥ 2000 ml/min ou ≥ 1000 ml/min avec un ratio débit FAV/débit cardiaque ≥ 20%

Abréviations : ACFA : arythmie cardiaque par fibrillation atriale, FAV : fistule artérioveineuse, HTAP : hypertension artérielle pulmonaire, SCR : syndrome cardio-rénal

3.4. Evolution des patients transplantés ayant présenté un syndrome cardio-rénal

Le tableau 5 présente l'évolution des patients après le premier épisode de SCR.

Le nombre médian de jours d'hospitalisation pour syndrome cardio-rénal était de 22 jours [IQR 12-30].

Un retour à la dialyse a été nécessaire pour 19 patients (34,5%) dans les suites du syndrome cardio-rénal et 9 de ces patients sont décédés par la suite. Le délai médian entre la transplantation et le retour à l'hémodialyse était de 2553 jours (7 ans) [IQR 1476-3522]. La mortalité globale était de 50,9% (n = 28), dont 19 patients (67,9%) décédés avec un greffon fonctionnel. Le délai médian entre le premier épisode de syndrome cardio-rénal et le décès était de 403 jours (1 ans et 1 mois) [IQR 188-952]. Un quart des patients ayant présenté un syndrome cardio-rénal sont décédés dans l'année suivant le premier épisode (n = 14, 25,4%). Chez 6 patients, on a constaté une stabilisation ou une amélioration de la fonction rénale et 11 patients ont vu leur fonction rénale se détériorer sans nécessité de recours à l'EER (Tableau 5).

Parmi les patients décédés, 13 (46,4%) sont décédés de cause cardiaque : 11 patients sont décédés d'insuffisance cardiaque et 1 patient est décédé dans les suites d'un infarctus du myocarde, 1 patient est décédé du fait d'une endocardite infectieuse. Six patients sont décédés dans les suites d'une infection bactérienne (bactériémie/sepsis ou pneumopathie). Un patient est décédé dans les suites d'une hémorragie chirurgicale, 1 patient est décédé des suites de complications péri-opératoire et 1 patient est décédé d'une péritonite. Enfin, pour 6 patients, la cause de décès n'est pas spécifiée dans le dossier (décès dans un hôpital hors de la région ou à domicile sans cause retrouvée) (Figure 5, Données supplémentaires : tableau S1).

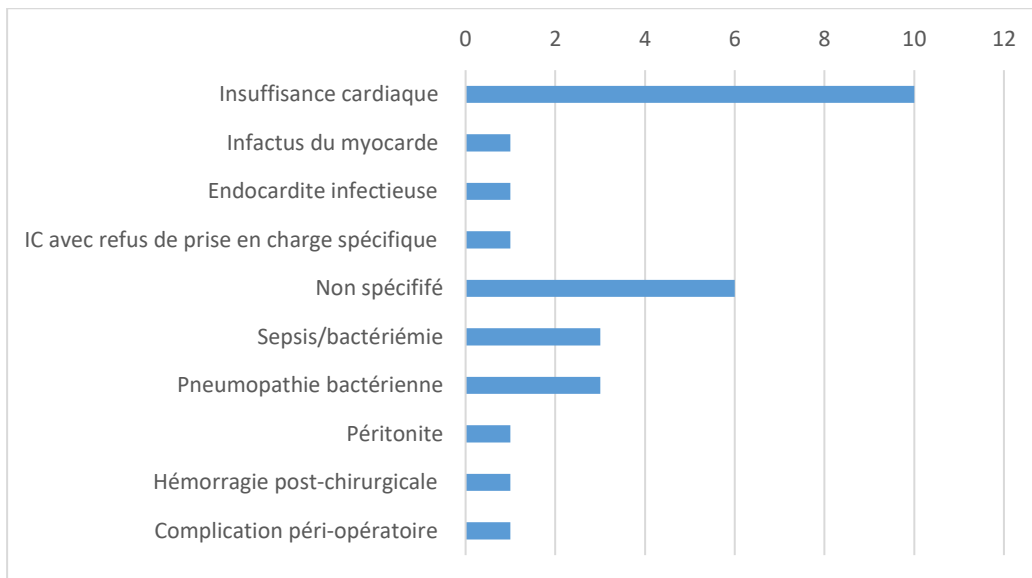


Figure 5 : Causes du décès chez les patients transplantés rénaux ayant présenté un SCR (n = 28)

Abréviations : IC : insuffisance cardiaque, SCR : syndrome cardio-rénal

Axe des abscisses : nombre de patients (valeurs exactes)

La figure 6 présente l'évolution des patients (décédés ou vivants) selon le type de donneur (donneur à critères élargis : DCE, donneur à critère standard : DCS, donneur vivant). Dans le groupe des DCE (n = 38), 18 receveurs sont décédés (47,3%), 7 receveurs sur 14 sont décédés dans le groupe DCS (50%) et les 3 patients transplantés avec un donneur vivant sont décédés (100%). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre ces 3 groupes ($p = 0,2135$) (Données supplémentaires : tableau S2).

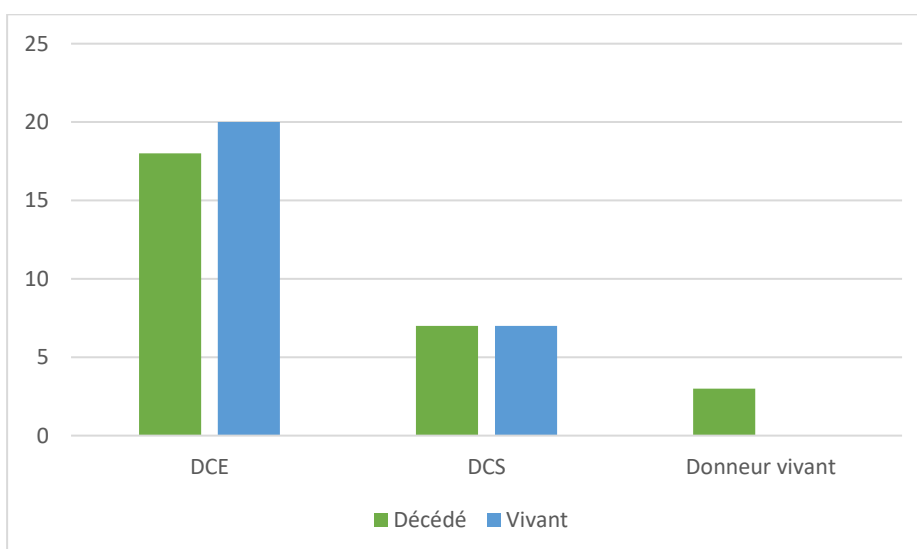


Figure 6 : Devenir des patients transplantés rénaux ayant présenté un SCR (décès ou non) en fonction du type de donneur (donneur à critères élargis, donneur à critères standards, donneur vivant)

Abréviations : DCE : donneur à critères élargis, DCS : donneur à critères standards, SCR : syndrome cardio-rénal

Axe des ordonnées : nombre de patients (valeurs exactes)

Il n'a pas été mis évidence de différence significative en ce qui concerne l'évolution vers le décès, en fonction de l'âge du donneur (< 60 ans, entre 60 et 70 ans, > 70 ans) (**p = 0,8916**). (Figure 7, Données supplémentaires : tableau S3)

De même, il n'a pas été montré de différence significative concernant l'évolution vers le décès en fonction du délai de survenue du premier épisode de SCR par rapport à la transplantation. Néanmoins, on constate un pourcentage de décès un peu moins important dans le groupe SCR très précoce (28,6%, n = 2) mais qui représente seulement 7 patients, par rapport aux patients ayant présenté un SCR précoce ou tardif (55,6% et 53,8% respectivement, **p = 0,4471**). (Figure 8, Données supplémentaires : tableau S4).

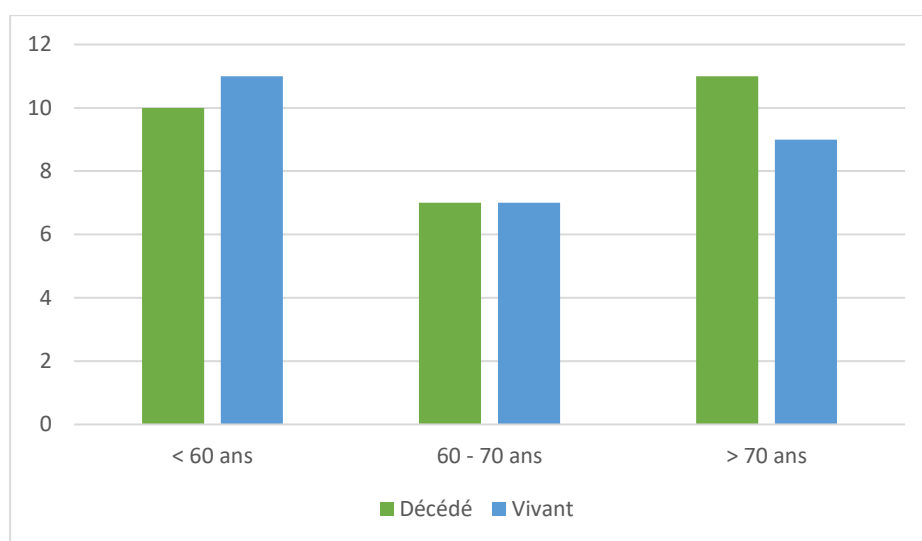


Figure 7 : Devenir des patients transplantés rénaux ayant présenté un SCR (décès ou non), en fonction de l'âge du donneur (< 60 ans, entre 60 et 70 ans, > 70 ans)

Abréviation : SCR : syndrome cardio-rénal

Axe des ordonnées : nombre de patients (valeurs exactes)

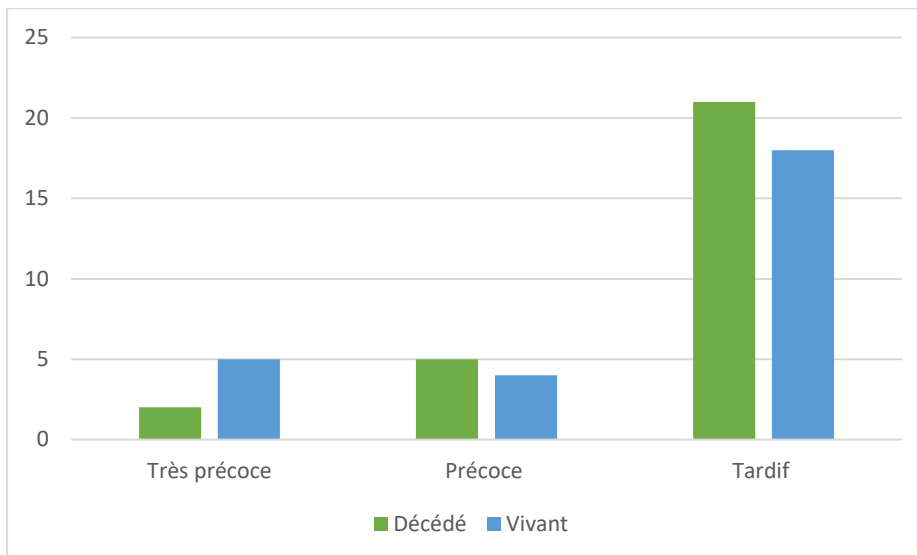


Figure 8 : Devenir des patients transplantés rénaux ayant présenté un SCR (décès ou non) en fonction du délai de survenu du SCR à après la transplantation

Abréviation : SCR : syndrome cardio-rénal

Axe des ordonnées : nombre de patients (valeurs exactes)

3.5. Evolution et prise en charge en cas de facteur déclenchant ou aggravant réversible

La figure 9 représente le devenir des patients selon la présence ou non d'un facteur déclenchant ou aggravant l'insuffisance cardiaque. Il n'a pas été constaté de différence significative entre les deux groupes. Parmi les patients présentant un facteur déclenchant ou aggravant (n = 26), 15 sont décédés, contre 13 dans le groupe sans facteur aggravant ou déclenchant (n = 29) (55,7% vs 44,8%, **p = 0,4218**), 8 patients sont retournés en hémodialyse dans le groupe sans facteur déclenchant versus seulement 2 dans le groupe avec facteur déclenchant (27,8% vs 7,7, **p = 0,0882**). Six patients et 2 patients ont respectivement dégradé leur fonction de greffon sans recours à l'EER et stabilisé ou amélioré leur fonction de greffon dans le groupe sans facteur déclenchant ; contre respectivement 5 patients et 4 patients dans le groupe avec facteur déclenchant (20,7% vs 19,2%, **p = 1** ; 6,9% vs 15,4%, **p = 0,460**) (Données supplémentaires, tableau S5).

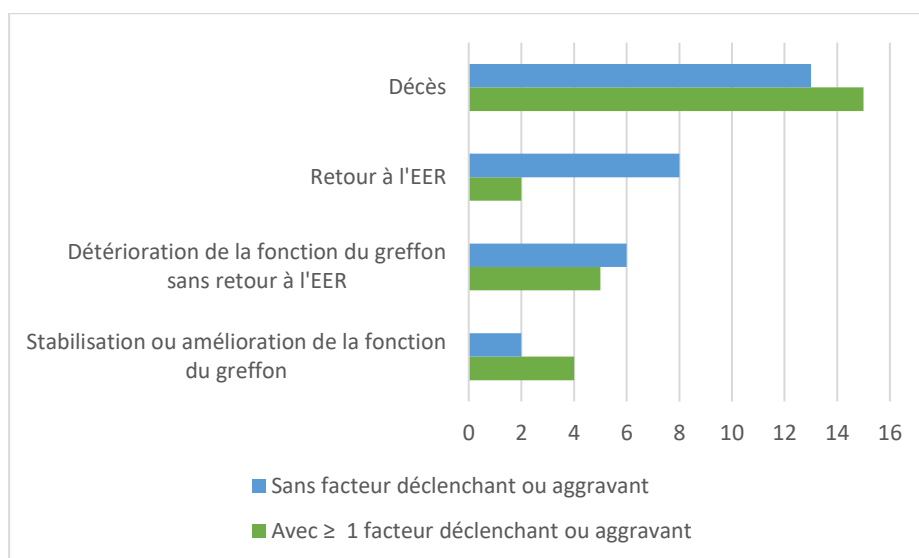


Figure 9 : Devenir des patients transplantés rénaux ayant présenté un syndrome cardio-rénal, en fonction de la présence ou non d'un facteur déclenchant ou aggravant l'épisode de SCR.

Abréviation : EER : épuration extra-rénale

Axe des abscisses : nombre de patients (valeurs exactes)

La prise en charge des patients en cas de facteur déclenchant ou aggravant réversible – hors fibrillation atriale et trouble de la conduction cardiaque – est détaillée dans le tableau 6.

Hyperdébit de FAV

Parmi les 10 patients pour lesquels un hyperdébit de fistule artériovoineuse avait été mis en évidence, 6 ont eu une prise en charge chirurgicale par réduction ou fermeture de FAV. Trois de ces patients ont vu leur fonction rénale s'améliorer après le geste, 2 patients ont dégradé leur fonction rénale sans nécessité de recours à l'épuration extra-rénale et une patiente est décédée après avoir repris l'hémodialyse (décès de cause inconnue). Deux patients, sur les 4 n'ayant pas eu de geste chirurgical, ont vu leur fonction rénale se détériorer au cours du suivi, sans nécessité de recours à l'EER, 1 patient est décédé après être retourné en hémodialyse (décès de causes multiples). La fonction rénale du dernier patient s'est améliorée en l'absence de toute prise en charge chirurgicale, après l'arrêt du Tacrolimus, remplacé par du Belatacept.

Infarctus du myocarde

Concernant les patients ayant fait un infarctus du myocarde, au nombre de 4, seul un patient a eu une coronarographie avec implantation d'un stent actif. Les 4 patients sont décédés.

Rétrécissement aortique serré

Sur les 3 patients présentant un rétrécissement aortique serré, un seul a eu une prise en charge par TAVI (transcatheter aortic valve implantation), les 2 autres ayant été récusé au vu de leur gravité et de leurs comorbidités. Deux patients - dont celui qui avait pu avoir un TAVI – sont décédés. La fonction rénale du 3^{ème} patient, qui n'avait pas eu de prise en charge spécifique de sa valvulopathie, s'est améliorée.

On peut noter que sur ces 3 patients, seul un avait un rétrécissement aortique non serré connu avant transplantation.

Sténose de l'artère du greffon

Un patient a eu une angioplastie de l'artère du greffon pour sténose, l'indication n'a pas été retenue chez le deuxième patient. La fonction de greffon du premier patient s'est détériorée sans retour à l'hémodialyse, le deuxième patient est décédé.

3.6. Survie globale, fonction et survie de greffon dans la population de patients ayant présenté un syndrome cardio-rénal au cours du suivi post-transplantation

La survie de greffon pour ces 55 patients ayant présenté un SCR était de 87% à 1 an (48/55 patients), de 74,4% à 5 ans (35 patients sur 47 ayant atteint 5 ans de greffe) et de 65,2% à 10 ans (15/23 patients ayant atteint 10 ans de greffe). (Tableau 5)

La survie globale était de 96,4% à un an (53 patients sur 55), 83% à 5 ans (39/47 patients) et 82,6% à 10 ans (19/23 patients ayant atteint 10 ans de greffe) (Tableau 5).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant la survie globale à 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans, en fonction de l'âge du donneur : inférieur à 60 ans, entre 60 et 70 ans, supérieur à 70 ans (respectivement, $p = 0,4394$, $p = 0,4857$, $p = 0,0803$, $p = 0,5916$ à 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans) (Figure 10, Données supplémentaires : Tableau S6).

De même, aucune différence significative n'a été retrouvée concernant la survie globale en fonction du type de donneur : donneur vivant, DCS, DCE (respectivement, $p = 0,6998$, $p = 0,8734$, $p = 0,0948$, $p = 0,4758$ à 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans) (Figure 11, Données supplémentaires : Tableau S7).

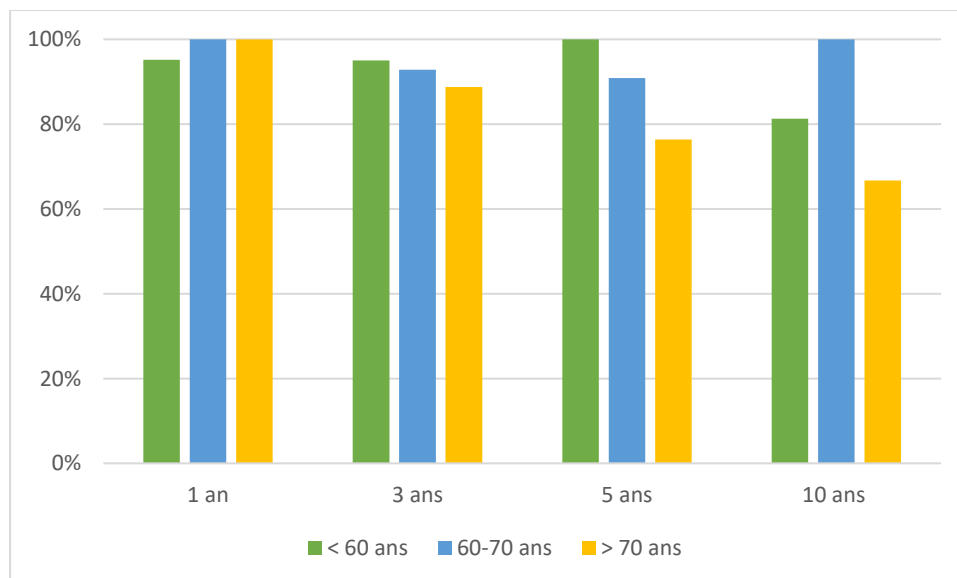


Figure 10 : Survie globale à 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans post-transplantation rénale, en fonction de l'âge du donneur : < 60 ans, entre 60 et 70 ans, > 70 ans
Axe des ordonnées : pourcentage de patients en vie

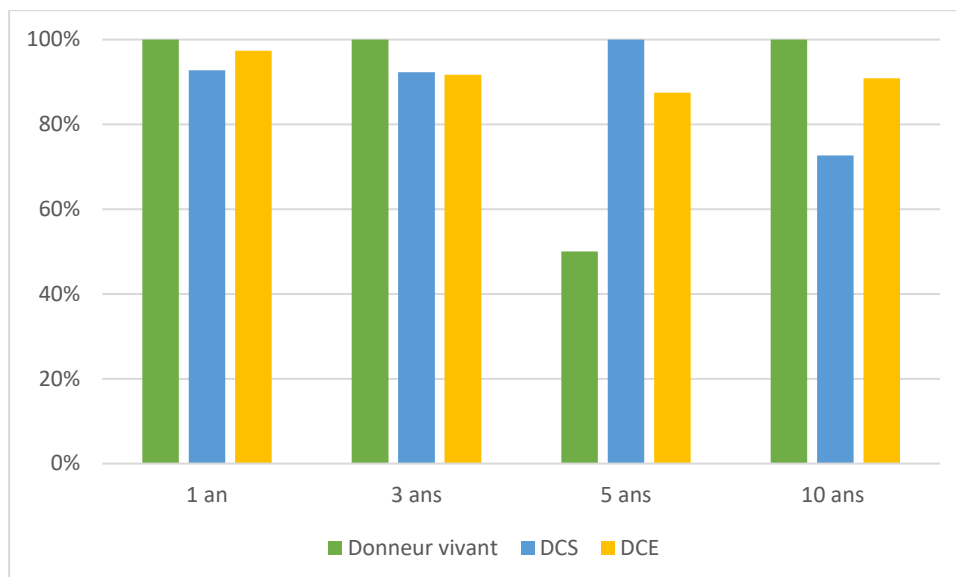


Figure 11 : Survie globale à 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans post-transplantation rénale, en fonction du type de donneur : vivant, DCS, DCE

Abréviations : DCE : donneur à critères élargis, DCS : donneur à critères standards

Axe des ordonnées : pourcentage de patients en vie

Concernant la survie du greffon à 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans en fonction de l'âge du donneur, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les 3 groupes de patients : inférieur à 60 ans, entre 60 et 70 ans et supérieur à 70 ans (respectivement, $p = 0,1162$, $p = 0,205$, $p = 0,0645$, $p = 0,2125$ à 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans) (Figure 12, Données supplémentaires : Tableau S8).

La figure 13 représente la survie de greffon à 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans, en fonction du type de donneur : donneur vivant, donneur décédé à critères standards, donneur décédé à critères élargis. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en fonction du type de donneur (respectivement, $p = 0,6807$, $p = 0,3726$, $p = 0,2644$, $p = 0,7567$ à 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans) (Données supplémentaires : Tableau S9).

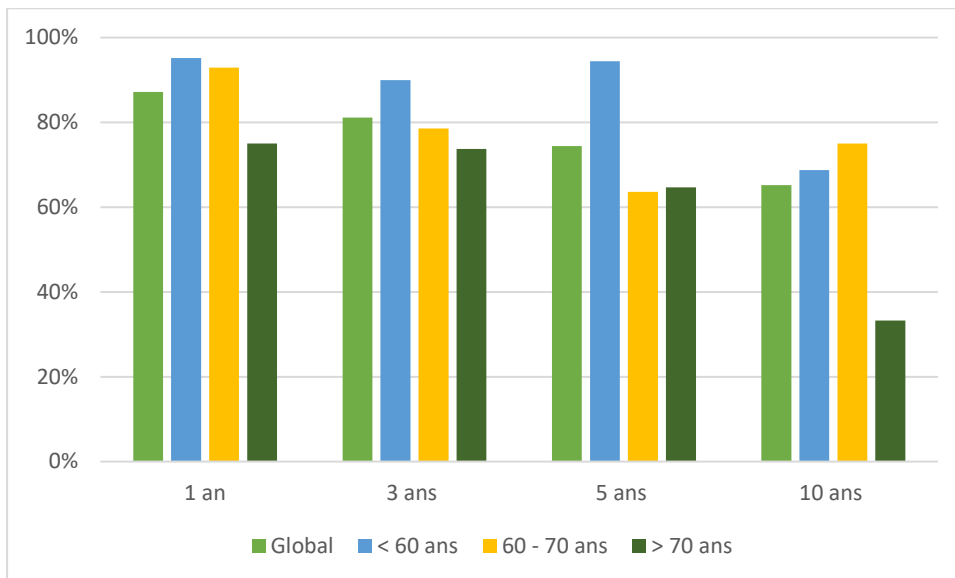


Figure 12 : Survie du greffon à 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans post-transplantation rénale, globale et en fonction de l'âge du donneur : < 60 ans, entre 60 et 70 ans, > 70 ans

Axe des ordonnées : pourcentage de greffons fonctionnels

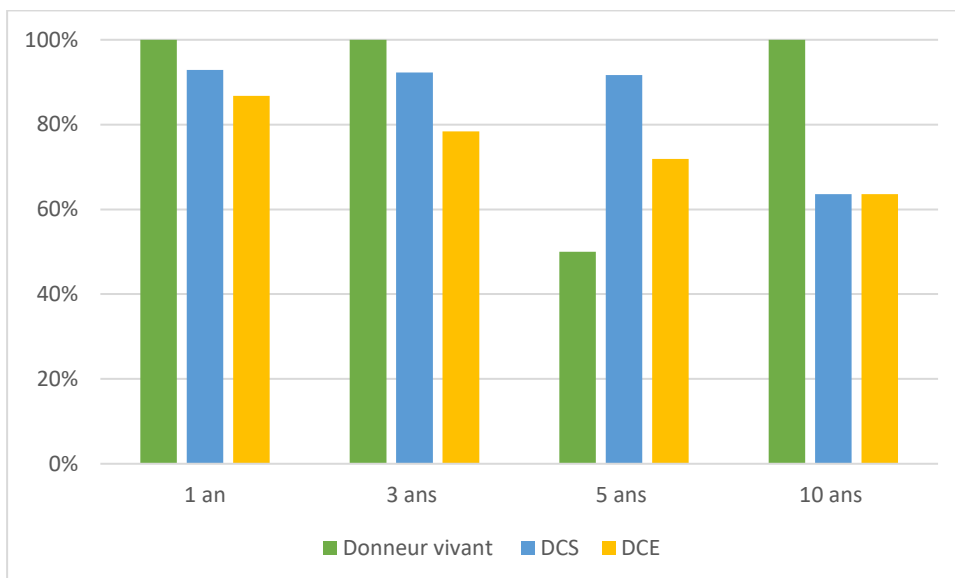


Figure 13 : Survie du greffon à 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans post-transplantation rénale, en fonction du type de donneur : vivant, DCS, DCE

Abréviations : DCE : donneur à critères élargis, DCS : donneur à critères standards

Axe des ordonnées : pourcentage de greffons fonctionnels

La figure 14 montre le débit de filtration glomérulaire des patients à 1 an et 3 ans post-transplantation. Le DFG médian à 1 an selon la formule MDRD est de 43,5 ml/min/1,73m² [IQR 30,25 – 53,75] et de 41,5 ml/min/1,73m² [IQR 29 – 51,25] à 3 ans.

A 1 an, sur les 48 patients ayant encore un greffon fonctionnel, la majorité avait un DFG compris entre 30 et 45 ml/min/1,73m² (n = 18, 37,5%) ou entre 45 et 60 ml/min/1,73m² (n = 15, 31,3%). Six patients avaient un DFG entre 15 et 30 ml/min/1,73m² (12,5%) et seulement un patient avait un DFG inférieur à 15 ml/min/1,73m².

A 3 ans, sur les 43 patients ayant encore un greffon fonctionnel, 12 avaient un DFG entre 15 et 30 ml/min/1,73m² (27,9%), 32,6% avaient un DFG entre 30 et 45 ml/min/1,73m². Cinq patients avaient un DFG supérieur à 60 ml/min après 3 ans de greffe. (Tableau 5)

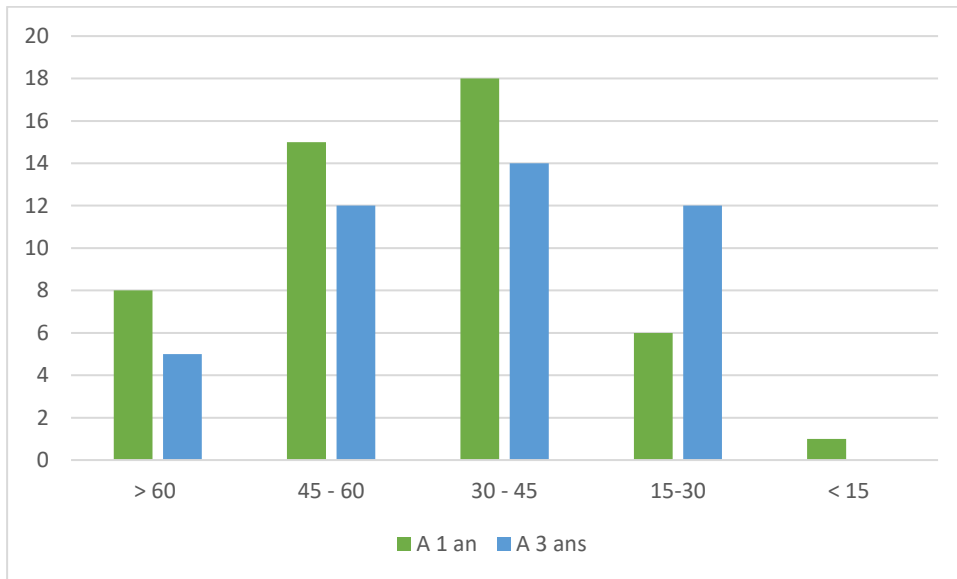


Figure 14 : Analyse du débit DFG (en ml/min/1,73 m² selon la formule MDRD) à 1 an et 3 ans post-transplantation (exclusion des patients retournés à l'EER ou décédés dans l'année suivant la transplantation et des patients n'ayant pas atteint 3 ans de greffe) [n = 48 à 1 an, n = 43 à 3 ans]

Abréviations : DFG : débit de filtration glomérulaire, EER : épuration extra-rénale

Axe des ordonnées : nombre de patients (valeur exacte)

Tableau 5. Devenir des patients transplantés rénaux ayant présenté un syndrome cardio-rénal

Devenir	N = 55
Nombre d'hospitalisation pour SCR – médiane	2 [1-3]
Nombre de jours d'hospitalisation pour SCR – médiane (jours)	22 [12-30]
Retour à la dialyse – no (%)	19 (34,5)
Délais entre transplantation et recours à l'EER – médiane (jours) (N = 19)	2553 [1476-3522]
Mortalité	
Globale – no (%)	28 (50,9)
Décès avec greffon fonctionnel – no (%) (N = 28)	19 (67,9)
Délais entre transplantation et décès – médiane (jours) (N = 28)	2522 [1262-4429]
Délais entre premier épisode de SCR et décès – médiane (jours) (N = 28)	403 [188-952]
Décès dans l'année suivant le premier épisode de SCR (N = 55)	14 (25,4)
Décès dans les 5 ans suivant la transplantation (N= 55)	9 (16,4)
Décès dans les 5 à 10 ans suivant la transplantation (N = 55)	10 (18,1)
Décès après plus de 10 ans de transplantation (N = 55)	9 (16,4)
Stabilisation ou amélioration de la fonction rénale – no (%)	6 (10,9)
Détérioration de la fonction du greffon sans recours à l'EER	11 (20)
Survie de greffon – no (%)	
A 1 an (n = 55)	48 (87)
A 3 ans (n = 53)	43 (81,1)
A 5 ans (n = 47)	35 (74,4)
A 10 ans (n = 23)	15 (65,2)
Evolution de la fonction du greffon – no (%)	
DFG à 1 an - ml/min/1,73 m ² (MDRD) (n = 48)	
Médiane	43,5 [30,25 – 53,75]
< 15	1 (2)
15 – 30	6 (12,5)
30 – 45	18 (37,5)
45 – 60	15 (31,3)
> 60	8 (16,7)
DFG à 3 ans - ml/min/1,73 m ² (MDRD) (n = 43)	
Médiane	41,5 [29 – 51,25]
< 15	0
15 – 30	12 (27,9)
30 – 45	14 (32,6)
45 – 60	12 (27,9)
> 60	5 (11,6)
Survie des receveurs – no (%)	
A 1 an (n = 55)	53 (96,4)
A 3 ans (n = 53)	48 (90,6)
A 5 ans (n = 47)	39 (83)
A 10 ans (n = 23)	19 (82,6)
Abréviations : DFG : débit de filtration glomérulaire, EER : épuration extra-rénale, SCR : syndrome cardio-rénal	

3.7. Résultats des biopsies de transplants rénaux au moment du syndrome cardio-rénal

Quatre patients ont été biopsiés au moment où ils ont présenté un syndrome cardio-rénal. Le tableau S11 (données supplémentaires) présente les résultats de ces 4 biopsies de greffon.

Sur ces 4 patients, seul le patient numéro 1 avait des lésions histologiques compatibles avec un syndrome cardio-rénal (tubulopathie aiguë, lésion de néphrose osmotique).

Le patient 2 présentait des glomérules d'aspect ischémique, le patient 3 des lésions d'endothélite isolée difficile à caractériser. La biopsie de greffon du patient numéro 4 a montré des lésions de tubulopathie diffuse et d'endartérite fibreuse, ainsi qu'un infiltrat interstitiel.

Tableau 6 : Evolution et prise en charge des patients avec un facteur déclenchant ou aggravant le SCR, avec possibilité de prise en charge médicale ou chirurgicale*

	Age au moment de la transplantation - années	Sexe	Année de transplantation	Bilan cardiaque pré-transplantation	Facteur(s) déclenchant(s) ou aggravant(s)	Prise en charge chirurgicale	Récidive SCR (oui/non)	Evolution
Patient 1	70	Homme	2020	Echographie de stress dobutamine	Hyperdébit de FAV (AF/CO ratio 33%)	Pas de fermeture ou réduction de la FAV	Non	Amélioration de la fonction du greffon
Patient 2	59	Homme	2019	Echographie de stress dobutamine	Hyperdébit de FAV (AF/CO ratio 40%) Sténose de l'artère du greffon	Réduction de FAV Angioplastie de l'artère du greffon	Non	Détérioration de la fonction du greffon sans recours à l'EER
Patient 3	69	Femme	2019	Echographie de stress dobutamine	Hyperdébit de FAV (AF/CO ratio 44%)	Reduction de FAV	Non	Détérioration de la fonction du greffon sans recours à l'EER
Patient 4	53	Homme	2019	Scintigraphie myocardique Coronarographie	Hyperdébit de FAV (> 2000 ml/min, AF/CO ratio 22%)	Pas de fermeture ou réduction de la FAV ¹	Non	Détérioration de la fonction du greffon Décès
Patient 5	66	Homme	2017	Coronarographie	Rétrécissement aortique serré Infarctus du myocarde	TAVI Refus coronarographie et angioplastie	Non	Décès

Patient 7	Homme	69	2015	Echographie de stress dobutamine Coronarographie	Sténose de l'artère du greffon	Pas d'angioplastie de l'artère du greffon ²	Oui	Décès
Patient 8	Femme	57	2015	Scintigraphie myocardique	Hyperdébit de FAV (> 2000 ml/min)	Fermeture de FAV	Non	Amélioration de la fonction du greffon
Patient 9	Homme	71	2014	Scintigraphie myocardique	Hyperdébit de FAV (1800 ml/min, AF/CO 20%)	Réduction de FAV	Non	Amélioration de la fonction du greffon
Patient 10	Homme	71	2014	Echographie de stress dobutamine	Infarctus du myocarde	Pas de coronarographie ni angioplastie ³	Oui	Décès
Patient 11	Homme	78	2014	Inconnu	Hyperdébit de FAV (> 2000 ml/min) Rétrécissement aortique	Réduction de FAV Pas de prise en charge du rétrécissement aortique	Non	Amélioration de la fonction du greffon
Patient 12	Homme	58	2011	Aucun	Hyperdébit de fistule artérioveineuse (1800 ml/min, AF/CO 38%)	Reduction de FAV	Non	Retour à l'EER Décès ⁴
Patient 13	Femme	67	2008	Echographie de stress dobutamine	Rétrécissement aortique serré	Pas de prise en charge du rétrécissement aortique ⁵	Non	Retour à l'EER Décès

Patient 14	Homme	52	2007	Inconnu	Hyperdébit de FAV (1800 ml/min, AF/CO non connu)	Pas de fermeture ou réduction de la FAV	Oui	Retour à l'EER Décès ⁶
Patient 15	Femme	48	2006	Scintigraphie myocardique	Infarctus du myocarde	Pas de coronarographie ni angioplastie ⁷	Oui	Décès
Patient 16	Homme	45	2005	Inconnu	Infarctus du myocarde	Angioplastie avec implantation d'un stent actif	Non	Décès ⁸

* Les patients avec une fibrillation atriale et des troubles de la conduction ne sont pas présentés dans ce tableau

¹ Indication non retenue, ² Indication non retenue, ³ Etat du patient jugé trop grave, ⁴ Cause de décès inconnue, ⁵ Patient contre-indiqué par l'équipe de gériatrie, ⁶ Décès de causes multiples (sepsis, insuffisance cardiaque terminale), ⁷ Décision de soins palliatifs basé sur la gravité de la situation, ⁸ Décès de sepsis

Abréviation : EER : épuration extra-rénale, FAV : fistule artério-veineuse, SCR : syndrome artério-rénal, TAVI : transcatheter aortic valve implantation

4. Discussion

A ce jour, très peu d'études se sont intéressées au syndrome cardio-rénal en transplantation rénale : en 2015, Waiser et al ont décrit les cas de 7 patients ayant perdu leur greffon à cause d'un syndrome cardio-rénal (29) ; en 2020, Orioux et al ont analysé 11 patients ayant présenté en retard de reprise de fonction du greffon en lien avec un SCR (30) ; enfin, en juillet 2020, une équipe de néphrologues croates a publié une série de 9 patients ayant présenté un syndrome cardio-rénal après transplantation rénale (31). Par ailleurs, 2 cas de SCR post-transplantation en lien avec un hyperdébit de fistule artério-veineuse ont été rapportés (15,44).

Notre étude, bien que rétrospective et monocentrique, rapporte la plus grande série de cas de patients transplantés rénaux ayant présenté un syndrome cardio-rénal après transplantation.

Le syndrome cardio-rénal est un évènement non négligeable en post-transplantation rénale, dans notre étude, il concerne 1,84% des patients transplantés. Dans la cohorte allemande de Waiser et al, la proportion de greffons rénaux perdus à cause d'un syndrome cardio-rénal était plus importante car d'environ 5% (7/152) (29). Cette différence peut s'expliquer par le fait que dans notre étude, un grand nombre de patients ont été exclus à cause d'un manque de données permettant d'affirmer avec certitude le diagnostic de syndrome cardio-rénal (absence de compte-rendu d'hospitalisation ou de consultation, ou compte-rendu incomplet, patients perdus de vu...). Ainsi, on peut imaginer que la proportion réelle de syndromes cardio-rénaux après transplantation rénale entre 2000 et 2020 à Nantes est plus importante que celle mise en évidence dans cette cohorte. Notons cependant qu'en 2020, Basic-Jukic et al n'ont mis en évidence que 9 cas de SCR post-transplantation rénale sur 1610 patients transplantés rénaux entre décembre 2009 et décembre 2019 (0,56%) (31).

Compte tenu du caractère peu étudié de la pathologie cible (SCR post transplantation), nous nous sommes attachés, dans un premier temps, à réaliser un état des lieux rétrospectif et descriptif ; afin de faire émerger des données qui pourraient donner lieu à une seconde étude incluant cette fois un groupe contrôle.

Afin de pouvoir analyser les données de notre cohorte et de répondre aux interrogations qui précédaient ces investigations, nous avons confronté nos données aux rapports de l'agence de la Biomédecine de 2018, 2019 et 2020, dont les données sont issues du registre REIN (Réseau Epidémiologie Information en Néphrologie) et de Cristal, et qui s'attachent, entre autres, à

décrire les caractéristiques des patients transplantés rénaux et des donneurs, l'évolution de l'activité de greffe rénale ainsi que le fonctionnement et la survie des greffons sur les 20 dernières années (45).

4.1. Syndrome cardio-rénal post-transplantation rénale : est-il possible de définir une population à risque ?

4.1.1. Age

Les patients transplantés rénaux de notre cohorte étaient plus âgés que l'ensemble des patients greffés rénaux de janvier 2000 à décembre 2020 au CHU de Nantes et que l'ensemble des patients greffés rénaux en France sur les 15 dernières années (45) (âge médian 53 ans à Nantes, âge moyen 52,4 ans pour la population de patients greffés en France, contre un âge médian de 65 ans au moment de la transplantation pour les patients ayant présenté un SCR dans notre étude).

4.1.2. Terrain cardio-vasculaire et comorbidités cardiaques

Ces patients étaient également plus comorbides, notamment sur le plan cardiovasculaire, puisque 74,5% de nos patients avaient au moins une comorbidité cardiaque, alors qu'on constate que seuls 30% des patients âgés de plus de 66 ans et inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale en 2020 présentent au moins une comorbidité cardiaque (Données supplémentaires : tableau R6) (45).

4.1.3. Anomalies échocardiographiques pré-transplantation

Les données précises des échocardiographies pré-transplantation rénale sont rarement disponibles dans la littérature.

En 2015, Hawwa N et al, décrivaient les échocardiographies pré- et post-transplantation de 232 patients greffés rénaux entre 2003 et 2013. Parmi ces patients, 65% présentaient une hypertrophie ventriculaire gauche avant transplantation, soit un peu plus que dans notre population (48,1%). Cependant, la proportion de patients présentant une dysfonction diastolique de grade supérieur ou égal à 2 était bien plus importante dans notre population de patients ayant présenté un SCR, puisqu'elle était de 51,9% contre seulement 24,5% dans leur étude. Le nombre de patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG inférieure à 50%) était de 28% dans cette étude, ce qui est relativement comparable à notre population (22,3%). L'objectif de cette étude américaine étant de décrire les modifications des paramètres de

l'échocardiographie avant et après transplantation rénale, les événements cardiovasculaires post-transplantation ne sont pas décrits (46).

4.1.4. Temps passé en dialyse avant transplantation

Dans l'étude d'Hawwa N et al, la durée moyenne en dialyse avant transplantation était de 778 jours (environ 2 ans), ce qui est comparable à notre population (durée médiane 819 jours, 2,2 ans) (pour mémoire, complications cardiovasculaire post-transplantation non rapportées dans cette étude). Toutefois, dans la cohorte de 7 patients transplantés rénaux ayant perdu leur greffon à cause d'un syndrome cardio-rénal de Waiser et al, le temps médian passé en dialyse avant transplantation pour ces patients était de 44 mois (3,6 ans), et donc plus important que pour notre population (29). Le temps médian passé en dialyse, pour les 9 patients ayant présenté un SCR post-transplantation et décrit dans l'étude de Basic-Jucik et al était encore plus important puisque de 72 mois (6 ans). Cependant, ces deux dernières études prennent en compte un nombre limité de patients.

Ces données permettent donc de faire émerger une population qui semble plus à risque de développer un syndrome cardio-rénal après transplantation rénale : les patients âgés, présentant de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire et des comorbidités cardiaques, notamment une dysfonction diastolique préalable à la transplantation rénale.

4.2. Syndrome cardio-rénal post-transplantation : quel est l'impact de la qualité du greffon ?

L'âge médian des donneurs dans notre population était de 65 ans, et plus d'un tiers d'entre eux avaient plus de 70 ans (36,3%), soit 10% de plus que la cohorte nationale (27% de donneurs âgés de plus de 70 ans) (45).

Les données concernant les facteurs de risque cardiovasculaires des donneurs ne sont malheureusement pas disponibles sur les rapports de l'agence de la biomédecine. En revanche, on constate qu'un plus grand nombre de patients dans notre cohorte a reçu un greffon d'un donneur à critères élargis (73,1% des donneurs décédés de mort encéphalique), par rapport à la population de patients transplantés française (43,6% des donneurs décédés de mort encéphalique en 2020) (45).

Il ne semble pas y avoir d'allongement de la durée d'ischémie froide pour nos patients ayant présenté un SCR post-transplantation. Selon les données de l'agence de la Biomédecine, la durée

d'ischémie froide moyenne pour l'ensemble des patients transplantés rénaux varie de 17,7h en 2010 à 15,1h en 2020, ce qui n'est pas différent de notre cohorte de patients (durée moyenne 17,1h, durée médiane 15,38h). Le nombre de greffons mis sur machine de perfusion est de 32,7% entre 2011 et 2020 sur la population de greffés français contre 38,4% notre population (45) (Données supplémentaires : tableau R24 et R27).

Dans notre cohorte, 52,7% des patients avaient une reprise retardée de la fonction du greffon, ce qui est bien supérieur aux chiffres nationaux, puisqu'on rapporte seulement 22,6 à 26,2% de retard à la reprise de la fonction du greffon chez les patients transplantés (2008-2019) (Données supplémentaires : tableau R48) (45). De la même manière, notons que 4 patients sur 7 dans l'étude de Waiser et al présentaient un retard à la reprise de la fonction du greffon (57,1%) (29).

Le DFG à 1 an des patients ayant présenté un SCR est globalement comparable à la cohorte nationale à la seule différence qu'une plus faible proportion des patients de notre cohorte avait un DFG estimé à 1 an supérieur à 60 ml/min/1,73m² (31,5% pour la cohorte nationale, vs 16,7% pour notre cohorte) (DFG exprimé en ml/min/1,73m² selon la formule CKD-EPI pour les données provenant de la cohorte nationale) (Données supplémentaires : tableau R49) (45).

Ainsi, comme attendu, il semble que les patients de notre cohorte aient reçus des greffons provenant majoritairement de donneurs âgés et comorbides (donneurs à critères élargis). Même s'il n'est pas possible de conclure définitivement sur le rôle du greffon dans le SCR post-transplantation rénale, il émerge tout de même une proportion importante de retard à la reprise de fonction du greffon dans notre population. Dans ce contexte, la problématique du management de la volémie des patients comorbides sur le plan cardiaque et ayant reçu un greffon d'un donneur marginal (donneur à critères élargis) dans les jours suivant la transplantation prend toute sa signification.

4.3. Syndrome cardio-rénal post-transplantation rénale : facteur de mauvais pronostic ?

Le taux de décès dans notre cohorte était de 50,9%, et survenait avant la dixième année de greffe dans 67,8% des cas (19 patients sur 28 décédés avant d'avoir atteint 10 ans post-transplantation).

Le fait de présenter un syndrome cardio-rénal après transplantation rénale semble effectivement être un événement de mauvais pronostic puisqu'un quart des patients de notre cohorte sont décédés dans l'année suivant le premier épisode de SCR (14 patients sur 55, 25,4%).

Cependant, et de manière étonnante, comparé à la cohorte nationale de patients transplantés rénaux, la survie de greffon et la survie globale de notre population restent satisfaisantes. En effet, à 1 an, 5 ans et 10 ans, la survie de greffon en population globale, selon les registres Cristal, est respectivement de 96%, 77,9% et 58,3%, ce qui est globalement comparable à notre population nantaise de patients transplanté ayant présenté un SCR, à l'exception de la survie de greffon à 1 an, qui est meilleure dans la population nationale (pour mémoire, pour les patients ayant présenté un SCR : survie de greffon de 87% à un an, 74,4% à 5 ans, et 65,2% à 10 ans). Plus spécifiquement, la survie nationale des patients transplantés ayant reçu un greffon rénal issu d'un donneur à critères élargis est de 87,2% à 1 an, 66,9% à 5 ans et 41,6% à 10 ans, alors qu'elle est plutôt meilleure à 5 ans et 10 ans dans notre cohorte, pour les patients avec un donneur à critères élargis (Données supplémentaires : figures R3 et R6).

Concernant la survie globale des patients de notre cohorte, il semble qu'elle soit également comparable à la population nationale de patients transplanté (Données supplémentaires : figure R16).

Ainsi les résultats de notre travail descriptif et rétrospectif suggèrent que le SCR post-transplantation pourrait être de mauvais pronostic à court terme. Cependant, comme il survient de manière assez tardive en post-transplantation (pour mémoire, médiane de survenue après transplantation : 4 ans et demi), il semble peu impacter la survie de greffon et la survie des patients, comparé à la population nationale de patients transplantés rénaux.

Néanmoins, compte tenu du petit nombre de patients de notre cohorte et d'une littérature peu abondante sur le sujet, il semble difficile de conclure sur le devenir réel des patients ayant présenté un SCR en post-transplantation, ce d'autant que nous ne disposons pas d'un groupe contrôle. Toutefois, dans la cohorte de Waiser et al, la médiane de survie de greffon était de 40 mois (environ 3 ans), la médiane de survie globale était de 63 mois après transplantation (5,2 ans). Ainsi, les patients de leur cohorte semblent avoir une moins bonne survie de greffon et globale que nos patients. Il existe cependant un biais de sélection, puisque l'ensemble des pertes de greffons est attribué au SCR chez des patients cliniquement plus graves (nombre médian et durée médiane d'hospitalisation plus longue, épisodes d'insuffisance cardiaque répétés) (29).

Comme énoncé précédemment, une des questions sous-tendant ces investigations est celle de l'attribution des greffons à une population de patients à risque de faire une complication

cardiovasculaire en post-transplantation. Etant âgés et comorbides, ces patients reçoivent fréquemment des greffons issus de donneurs également âgés et comorbides, associés à un risque de dysfonction de greffon, à court, moyen et long terme, et donc susceptibles de déséquilibrer ou aggraver une pathologie cardiaque sous-jacente (47).

De sorte, la question de privilégier de meilleurs greffons pour ces patients se pose. Il est difficile de répondre à cette question avec nos seules données et sans un groupe de patients transplantés rénaux de contrôle. L'âge et le type de donneur (DCE vs DCS ou donneur vivant) ne semblent pas influencer sur le devenir des patients ayant présenté un SCR en post-transplantation (absence de différence significative en termes de survie globale et de greffon, absence de différence en termes de mortalité), et les patients ayant reçu un greffon d'un donneur à critères élargis semblent avoir une survie de greffon et globale comparable à la population nationale. Cependant, dans l'hypothèse où une greffe à partir d'un donneur à critères élargis augmenterait le risque de survenue d'un SCR post-transplantation, chez une population de receveurs déjà à haut risque cardiovasculaire, et compte tenu du fait que la mortalité après syndrome cardio-rénal reste élevée, une vigilance particulière pourrait être apportée à ces patients, lors du choix du donneurs et au cours du suivi.

Ainsi, des questions restent en suspens, bien que cette étude nous ai permis d'éclaircir certaines pistes. D'autres investigations sont nécessaires afin d'explorer plus en détails les facteurs de risque et le devenir en cas de syndrome cardio-rénal en post-transplantation rénale.

4.4. Bilan cardiovasculaire pré-transplantation rénale : peut-on améliorer la détection des patients à risque avant la greffe ?

Concernant le bilan cardiovasculaire pré-transplantation, il est actuellement recommandé par la Haute autorité de Santé (HAS) de réaliser une échographie cardiaque associée à un test d'effort (échographie cardiaque de stress ou scintigraphie myocardique d'emblée si incapacité à réaliser le test d'effort) en cas d'âge supérieur ou égal à 50 ans, en cas de diabète ou en cas d'antécédent personnel ou familial de maladie cardiovasculaire. Pour les patients âgés de moins de 50 ans, mais porteurs d'au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaire, il est également recommandé de rechercher une coronaropathie par les mêmes techniques (48).

Un seul des patients de la cohorte, âgé de moins de 50 ans au moment de la greffe et sans autre facteur de risque cardiovasculaire en dehors de l'IRC, n'avait pas eu d'ETT en pré-greffe.

Dans notre cohorte, 2 patients n'avaient pas eu de recherche de coronaropathie avant transplantation. Ils étaient âgés de moins de 50 ans et n'avaient pas plus de 2 facteurs de risque cardiovasculaire. Aucun de ces 2 patients n'a fait d'événement ischémique cardiaque dans les suites de la transplantation.

Quatre patients ont présenté un infarctus du myocarde en post-transplantation. Parmi ces patients, un avait eu une scintigraphie myocardique avant la transplantation (compte-rendu de l'examen non disponible), un avait eu une échocardiographie de stress à la Dobutamine (négative cliniquement et électriquement, présence de séquelle d'infarctus du myocarde inférieur très localisé), le 3^{ème} avait eu une coronarographie qui montrait des plaques d'athérome non sténosantes. Pour le dernier patient, les données concernant la recherche de coronaropathie avant transplantation n'étaient pas disponibles.

4.5. Quelle place pour les IEC/ARA2 en transplantation rénale ?

Malheureusement, il n'a pas été possible d'étudier la place des IEC/ARA2 dans la population nantaise de SCR post-transplantation, du fait d'un manque et d'une imprécision des données. Le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) fait partie intégrante de la prise en charge de l'IRC, puisqu'il permet une réduction de la protéinurie et participe à la néphroprotection (49–51). Cependant, le rôle du blocage du SRAA chez le patient transplanté rénal reste encore à explorer ; il n'a pas été prouvé qu'il permettait une amélioration de la survie globale ou du greffon chez ces patients (52,53). Kovarik et al, ont même émis l'hypothèse que l'utilisation des bloqueurs du SRAA chez les patients transplantés rénaux de longue date pourrait aggraver la fibrose intra-rénale. Ainsi, d'après leurs expériences, si les bloqueurs du SRAA peuvent être utiles dans les premières années suivant la greffe, lorsque l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est très active et que la production d'Angiotensine II médiée par l'ECA se prête à l'inhibition pharmacologique, ils pourraient, au contraire, perdre leur efficacité et s'avérer délétères après plusieurs années de greffe, du fait de la présence de chymase qui vont permettre la formation d'Angiotensine II locale dans le greffon, à partir de l'Angiotensine I dont la production aura augmentée, via la Rénine, à cause du blocage du SRAA (54).

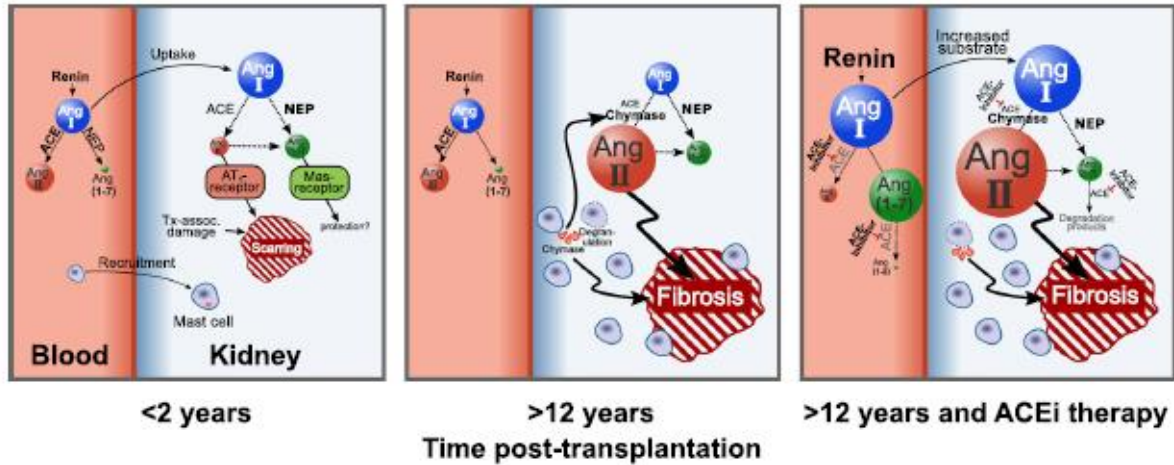


Figure 15 : Intrarenal Renin-Angiotensin-System Dysregulation after Kidney Transplantation, Sci Rep. 2019 Jul 5;9(1):9762.

4.6. Impact du traitement immunosuppresseur sur le risque cardio-vasculaire et le SCR post-transplantation rénale

Depuis 2010 et les études BENEFIT et BENEFIT-EXT (55–57), qui ont montré un bénéfice du Belatacept (CTLA-4 Ig, bloqueur de co-stimulation lymphocytaire T) sur la fonction rénale en comparaison aux inhibiteurs des calcineurines, cette molécule est de plus en plus utilisée en transplantation rénale. De nombreux centres proposent désormais cette stratégie aux patients à risque de néphrotoxicité ou ayant une mauvaise fonction du greffon. De plus, il a également été montré que le Belatacept permettait une réduction des facteurs de risque vasculaire – HTA, dyslipidémie, diabète post-transplantation (NODAT) – comparé aux anti-calcineurines (57,58).

L'ensemble des patients de notre cohorte a été placé sous anti-calcineurines, Tacrolimus ou Ciclosporine, en post-greffe immédiat. Il a été effectué un changement du traitement anti-rejet en remplaçant le Tacrolimus par du Belatacept pour 4 patients, dans les 1 à 4 ans suivant la transplantation rénale. Parmi ces 4 patients, 2 ont vu leur fonction de greffon s'améliorer et n'ont pas récidivé de syndrome cardio-rénal dans la suite de leur suivi, après le changement de traitement. Un patient a vu, initialement, sa fonction de greffon s'améliorer, mais est retourné en dialyse au bout de 5 ans et demi, et est décédé après 6 ans et demi de greffe. On a également noté une amélioration initiale de la fonction rénale chez le 4^{ème} patient, greffé en octobre 2020 et dont le suivi est en cours sans nouvel épisode de syndrome cardio-rénal, d'après les dernières données disponibles.

Ainsi, la question du remplacement du Tacrolimus par le Belatacept après un premier épisode de SCR en lien avec une dysfonction du greffon, ou précocement après la greffe chez les patients à

haut risque cardiovasculaire et/ou à risque de faire un épisode d'insuffisance cardiaque en post-greffe, prend tout son sens. Pour cela, il faut pouvoir identifier de manière précise les facteurs exposant au syndrome cardio-rénal après transplantation rénale.

4.7. Limites de l'étude

Cette étude, qui porte sur un sujet encore peu détaillé dans la littérature, comporte plusieurs limites, avant tout en lien avec son caractère rétrospectif.

Nous n'avons pu inclure qu'un nombre restreint de patients, et un grand nombre de patients pour lesquels était suspecté un SCR a dû être exclu par manque de données permettant de confirmer le diagnostic. Ainsi, on peut imaginer que nous ayons sous-estimé le nombre réel de patients transplantés rénaux ayant présenté un SCR au cours de leur suivi post-greffe.

De plus, peu de biopsies rénales ont été réalisées lors des épisodes de syndrome cardio-rénal, ainsi, il n'est pas possible d'affirmer le diagnostic par anatomopathologie. Néanmoins, la confirmation du diagnostic de SCR reposait sur un faisceau d'arguments forts (insuffisance cardiaque contemporaine d'une insuffisance rénale d'allure fonctionnelle et d'une inflation hydro-sodée, anomalie ETT compatibles, bonne réponse rénale aux diurétiques ou nécessité de recours à l'hémodialyse, absence d'autre étiologie pour expliquer la dégradation de la fonction rénale).

Enfin, en l'absence de groupe contrôle, nous n'avons pas pu déterminer les facteurs de risque de SCR en post-transplantation, ni comparer l'évolution de ces patients à un groupe de patients transplantés rénaux « sans SCR ». Cependant, cette étude pourra servir de trame à la conception d'une autre cohorte de SCR post-transplantation, éventuellement prospective, et assortie d'un groupe contrôle afin de répondre aux questions qui restent encore en suspens (facteur de risque, évolution).

5. Conclusion

Le syndrome cardio-rénal est un événement non rare en post-transplantation rénale, touchant préférentiellement les patients âgés et comorbides sur le plan cardiovasculaire et ayant reçu majoritairement des greffons issus de donneurs à critères élargis. Cette complication post-transplantation est susceptible de venir grever le pronostic vital des patients, notamment durant la première année suivant l'épisode. Cependant la survie des receveurs et de greffon dans cette population ne semblent pas si éloignées des données de l'Agence de la Biomédecine. Par ailleurs, le type de donneur (DCE, DCS ou vivant) et l'âge du donneur ne semble pas avoir d'influence sur le devenir des patients ayant présentés un SCR en post-transplantation rénale, dans les limites de l'étude.

Des études comparatives et/ou prospectives seront nécessaires afin d'éclaircir quels patients sont les plus à risque de présenter un SCR en post-greffe et quel est le devenir réel de ces patients comparés aux patients n'ayant pas présenté cette complication.

La prise en charge du SCR en transplantation rénale pourrait reposer sur 3 axes ; le premier étant d'identifier les patients à risque avant transplantation et de s'assurer qu'un bilan cardiaque adapté a été réalisé, le deuxième de réfléchir au profil de greffon à attribuer aux patients définis comme à risque, enfin, le dernier axe de réflexion pourrait concerner le management de la volémie en post-greffe immédiat. En effet, ces patients à haut risque cardiovasculaire avec des greffons de donneurs souvent marginaux sont fréquemment en hypervolémie dans les suites de la transplantation et la question de différer ou non la dialyse pour déplétion après transplantation se pose régulièrement.

Par ailleurs, il semble qu'il ne faille pas négliger l'impact des anti-calcineurines sur la fonction du greffon et les facteurs de risque cardiovasculaire après transplantation, d'autant plus dans cette population déjà à risque. Il pourrait être légitime de proposer certaines adaptations thérapeutiques, et, dans cette optique, le Belatacept semble une option assez séduisante.

6. Bibliographie

1. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci.* avr 2003;325(4):163-7.
2. Fleischmann EH, Bower JD, Salahudeen AK. Are conventional cardiovascular risk factors predictive of two-year mortality in hemodialysis patients? *Clin Nephrol.* sept 2001;56(3):221-30.
3. Meeus F, Kourilsky O, Guerin AP, Gaudry C, Marchais SJ, London GM. Pathophysiology of cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney International.* 1 août 2000;58:S140-7.
4. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, et al. Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999. *JASN.* 1 févr 2005;16(2):489-95.
5. Weisensee D, Löw-Friedrich I, Riehle M, Bereiter-Hahn J, Schoeppe W. In vitro approach to « uremic cardiomyopathy ». *Nephron.* 1993;65(3):392-400.
6. Aoki J, Ikari Y, Nakajima H, Mori M, Sugimoto T, Hatori M, et al. Clinical and pathologic characteristics of dilated cardiomyopathy in hemodialysis patients. *Kidney Int.* janv 2005;67(1):333-40.
7. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* janv 1995;47(1):186-92.
8. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney International.* 1 mars 1995;47(3):884-90.
9. Jungers P, Oualim Z, Nguyen-Khoa T, Massy Z, London G. La cardioprotection : une composante essentielle du traitement de l'insuffisance rénale chronique dès le stade pré-dialytique. *Néphrologie (Genève).* 2003;24(2):79-88.
10. Zolty R, Hynes PJ, Vittorio TJ. Severe left ventricular systolic dysfunction may reverse with renal transplantation: uremic cardiomyopathy and cardiorenal syndrome. *Am J Transplant.* nov 2008;8(11):2219-24.
11. Melchor JL, Espinoza R, Gracida C. Kidney transplantation in patients with ventricular ejection fraction less than 50 percent: features and posttransplant outcome. *Transplant Proc.* nov 2002;34(7):2539-40.
12. Sahagun-Sanchez G, Zavaleta N, Lafragua-Contreras M, Chavez P, Gomez-Nunez N, Keirns C, et al. The Effect of Kidney Transplant on Cardiac Function: An Echocardiographic Perspective. *Echocardiography (Mount Kisco, NY).* 1 sept 2001;18:457-62.
13. Karthikeyan V, Chattahi J, Kanneh H, Koneru J, Hayek S, Patel A, et al. Impact of pre-existing left ventricular dysfunction on kidney transplantation outcomes: implications for patient selection. *Transplant Proc.* déc 2011;43(10):3652-6.
14. Kute VB, Vanikar AV, Patel HV, Gumber MR, Shah PR, Engineer DP, et al. Significant benefits after renal transplantation in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease. *Ren Fail.* juill 2014;36(6):854-8.

15. Nickel P, Gül S, Puhl G, Poellinger A, Schindler R. Acute cardiorenal syndrome by high flow arteriovenous fistula after kidney transplantation. *J Vasc Access*. déc 2013;14(4):394-6.
16. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med*. mai 2008;34(5):957-62.
17. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 18 sept 2012;60(12):1031-42.
18. Abuelo JG. Normotensive Ischemic Acute Renal Failure. *New England Journal of Medicine*. 23 août 2007;357(8):797-805.
19. Maxwell MH, Breed ES, Schwartz IL. Renal venous pressure in chronic congestive heart failure. *J Clin Invest*. mars 1950;29(3):342-8.
20. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 17 févr 2009;53(7):582-8.
21. Doty JM, Saggi BH, Blocher CR, Fakhry I, Gehr T, Sica D, et al. Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function. *J Trauma*. mai 2000;48(5):874-7.
22. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 17 févr 2009;53(7):589-96.
23. Firth JD, Raine AE, Ledingham JG. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet*. 7 mai 1988;1(8593):1033-5.
24. Macedo E, Mehta RL. Prerenal Failure: From Old Concepts to New Paradigms. *Curr Opin Crit Care*. déc 2009;15(6):467-73.
25. Milo O, Cotter G, Kaluski E, Brill A, Blatt A, Krakover R, et al. Comparison of inflammatory and neurohormonal activation in cardiogenic pulmonary edema secondary to ischemic versus nonischemic causes. *Am J Cardiol*. 15 juill 2003;92(2):222-6.
26. Goursaud S, du Cheyron D. Le syndrome cardiorénal : diagnostic, physiopathologie et prise en charge. *Réanimation*. nov 2014;23(6):585-94.
27. The Cardiorenal Syndrome: Should Change Make Us Uncomfortable? - *Journal of Cardiac Failure* [Internet]. [cité 9 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.onlinejcf.com/article/S1071-9164\(11\)01232-2/fulltext](https://www.onlinejcf.com/article/S1071-9164(11)01232-2/fulltext)
28. Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G, House AA, Kellum JA, Ronco C, et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*. 2013;182:117-36.
29. Waiser J, Knebel F, Rudolph B, Wu K, Müller E, Sanad W, et al. Renal allograft loss caused by cardiorenal syndrome: frequency and diagnosis. *Transplantation*. juin 2015;99(6):1208-15.

30. Orieux A, Picard F, Vermorel A, Kaminski H, Couzi L, Merville P, et al. Le syndrome cardio-rénal post transplantation est une cause fréquente de retard de reprise de fonction : une étude de cohorte. *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 sept 2020;16(5):336.
31. Basic-Jukic N, Juric I, Furic-Cunko V. Cardiorenal Syndrome in Renal Transplant Recipients: Prevalence, Clinical Presentation, Treatment, and Outcome. *CRM*. 2020;10(5):333-9.
32. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 4 nov 2008;52(19):1527-39.
33. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int*. juill 2016;29(7):749-59.
34. Outcome of Kidney Transplantation Using Expanded Criteria Donors and Donation After Cardiac Death Kidneys: Realities and Costs - Saidi - 2007 - American Journal of Transplantation - Wiley Online Library [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-6143.2007.01993.x>
35. Wu WK, Famure O, Li Y, Kim SJ. Delayed graft function and the risk of acute rejection in the modern era of kidney transplantation. *Kidney International*. 1 oct 2015;88(4):851-8.
36. Chen R, Wang H, Song L, Hou J, Peng J, Dai H, et al. Predictors and one-year outcomes of patients with delayed graft function after deceased donor kidney transplantation. *BMC Nephrology*. 4 déc 2020;21(1):526.
37. Monnier A, Keller N, Talha S, Perrin P, Muller C, Cognard N, et al. Fistule artérioveineuse en hyperdébit après transplantation rénale, une situation fréquente aux conséquences sous-estimées : étude prospective d'une cohorte de transplantés un an après la greffe. *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 sept 2015;11(5):427.
38. Saleh MA, El Kilany WM, Keddis VW, El Said TW. Effect of high flow arteriovenous fistula on cardiac function in hemodialysis patients. *Egypt Heart J*. déc 2018;70(4):337-41.
39. Zamboli P, Lucà S, Borrelli S, Garofalo C, Liberti ME, Pacilio M, et al. High-flow arteriovenous fistula and heart failure: could the indexation of blood flow rate and echocardiography have a role in the identification of patients at higher risk? *J Nephrol*. déc 2018;31(6):975-83.
40. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. févr 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
41. Masson I, Flamant M, Maillard N, Rule AD, Vrtovnik F, Peraldi MN, et al. MDRD versus CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 27 mai 2013;95(10):1211-7.
42. Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. *Clin J Am Soc Nephrol*. août 2011;6(8):1963-72.
43. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Sauerbruch T, Woitas RP. Validation of the CKD-EPI formula in patients after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. déc 2011;26(12):4104-8.
44. Samarendra P, Ramkumar M, Sharma V, Kumari S. Cardiorenal syndrome in renal transplant recipients - It's the fistula at fault: A case series. *Clin Transplant*. nov 2018;32(11):e13417.

45. Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 18 juin 2022]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-renale-0>
46. Hawwa N, Shrestha K, Hammadah M, Yeo PSD, Fatica R, Tang WHW. Reverse Remodeling and Prognosis Following Kidney Transplantation in Contemporary Patients With Cardiac Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 20 oct 2015;66(16):1779-87.
47. Palkoci B, Vojtko M, Fialová J, Osinová D, Lajčiaková M. Results of Kidney Transplantation from Expanded Criteria Donors: A Single-Center Experience. *Int J Organ Transplant Med*. 2018;9(1):1-9.
48. Transplantation rénale - Accès à la liste d'attente nationale [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1751188/fr/transplantation-renale-acces-a-la-liste-d-attente-nationale
49. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal Insufficiency as a Predictor of Cardiovascular Outcomes and the Impact of Ramipril: The HOPE Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 17 avr 2001;134(8):629-36.
50. Tylicki L, Lizakowski S, Rutkowski B. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for nephroprotection: current evidence and future directions. *J Nephrol*. déc 2012;25(6):900-10.
51. Kjeldsen SE, Julius S. Hypertension mega-trials with cardiovascular end points: effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Am Heart J*. nov 2004;148(5):747-54.
52. Ponticelli C, Cucchiari D. Renin-angiotensin system inhibitors in kidney transplantation: a benefit-risk assessment. *J Nephrol*. avr 2017;30(2):155-7.
53. Zakrzewska A, Tylicki L, Debska-Slizien A. Cardiovascular and Renal Outcomes of Renin-Angiotensin System Blockade in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc*. août 2018;50(6):1834-7.
54. Kovarik JJ, Kaltenecker CC, Kopecky C, Domenig O, Antlanger M, Werzowa J, et al. Intrarenal Renin-Angiotensin-System Dysregulation after Kidney Transplantation. *Sci Rep*. 5 juill 2019;9:9762.
55. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant*. mars 2010;10(3):535-46.
56. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant*. mars 2010;10(3):547-57.
57. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaité L, et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 28 janv 2016;374(4):333-43.
58. Terrec F, Jouve T, Naciri-Bennani H, Benhamou PY, Malvezzi P, Janbon B, et al. Late Conversion From Calcineurin Inhibitors to Belatacept in Kidney-Transplant Recipients Has a Significant Beneficial Impact on Glycemic Parameters. *Transplant Direct*. 24 déc 2019;6(1):e517.

7. Données supplémentaires

Tableau S1. Causes de décès après syndrome cardio-rénal (n = 28)

Causes de décès	No – (%)
Insuffisance cardiaque	10 (35,7)
Infarctus du myocarde	2 (7,1)
Endocardite infectieuse	1 (3,6)
Insuffisance cardiaque avec refus de prise en charge	1 (3,6)
Non spécifiée	6 (21,4)
Sepsis/bactériémie	3 (10,7)
Pneumopathie infectieuse	3 (10,7)
Péritonite	1 (3,6)
Hémorragie post-chirurgicale	1 (3,6)
Complication péri-opératoire	1 (3,6)

Tableau S2. Devenir (décès ou non) des patients avec SCR en fonction du type de donneur (DCS, DCE, donneur vivant)

	DCS (n = 38)	DCE (n = 14)	Donneur vivant (n = 3)	p
Décédé	18 (47,3)	7 (50)	3 (100)	0,2135
Vivant – no (%)	20 (52,7)	7 (50)	0	

Abréviations : DCE : donneur critères élargis, DCS : donneur critères standard, SCR : syndrome cardio-rénal

Tableau S3. Devenir (décès ou non) des patients avec SCR en fonction de l'âge du donneur

	< 60 ans (n = 21)	60 – 70 ans (n = 14)	> 70 ans (n = 20)	p
Décédé – no. (%)	10 (47,7)	7 (50)	11 (55)	0,8916
Vivant – no. (%)	11 (52,3)	7 (50)	9 (45)	

Tableau S4. Devenir (décès ou non) des patients avec SCR en fonction du délai entre la transplantation et le premier épisode de SCR

	Très précoce (n = 7)	Précoce (n = 9)	Retardé (n = 39)	p
Décédé – no. (%)	2 (28,6)	5 (55,6)	21 (53,8)	0.4471
Vivant – no. (%)	5 (71,4)	4 (44,4)	18 (46,2)	

Tableau S5. Devenir des patients transplantés avec un SCR en fonction de la présence ou non d'un facteur déclenchant ou aggravant

	Avec facteur déclenchant ou aggravant N = 26	Sans facteur déclenchant ou aggravant N = 29	P
Stabilisation ou amélioration de la fonction rénale – no (%)	4 (15,4)	2 (6,9)	0.460
Détérioration de la fonction rénale sans retour à l'EER – no (%)	5 (19,2)	6 (20,7)	1
Retour à l'EER – no (%)	2 (7,7)	8 (27,6)	0.0882
Décès – no (%)	15 (57,7)	13 (44,8)	0.4218

Abréviations : EER : épuration extra-rénale, SCR : syndrome cardio-rénal

Tableau S6. Survie globale à 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans en fonction de l'âge du donneur				
	< 60 ans (n = 21)	60 – 70 ans (n = 14)	> 70 ans (n = 20)	p
Survie globale à 1 an – no (%)	20 (95,2)	14 (100)	20 (100)	0,4384
Survie globale à 3 ans – no (%)	19 (95) ¹	13 (92,9)	16 (84,2) ⁶	0,4857
Survie globale à 5 ans – no (%)	18 (100) ²	10 (90,9) ⁴	13 (76,4) ⁷	0,0803
Survie globale à 10 ans – no (%)	13 (81,25) ³	4 (100) ⁵	2 (66,7) ⁸	0,5916

¹ n = 20 patients ayant atteint 3 ans après transplantation
² n = 18 patients ayant atteint 5 ans après transplantation
³ n = 16 patients ayant atteint 10 ans après transplantation
⁴ n = 11 patients ayant atteint 5 ans après transplantation
⁵ n = 4 patients ayant atteint 10 ans après transplantation
⁶ n = 19 patients ayant atteint 3 ans après transplantation
⁷ n = 17 patients ayant atteint 5 ans après transplantation
⁸ n = 3 patients ayant atteint 10 ans après transplantation
Abréviations : SCR : syndrome cardio-rénal

Tableau S7. Survie globale à 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans en fonction du type de donneur (DCS, DCE, donneur vivant)				
	Donneur vivant (n = 3)	DCS (n = 14)	DCE (n = 38)	p
Survie globale à 1 an – no (%)	3 (100)	13 (92,9)	37 (97,4)	0,6998
Survie globale à 3 ans – no (%)	3 (100)	12 (92,3) ³	33 (89,1) ⁶	0,8734
Survie globale à 5 ans – no (%)	1 (50) ¹	12 (100) ⁴	28 (87,5) ⁷	0,0948
Survie globale à 10 ans – no (%)	1 (100) ²	8 (72,7) ⁵	10 (90,9) ⁸	0,4758

¹ n = 2 patients ayant atteint 5 ans après transplantation
² n = 1 patients ayant atteint 10 ans après transplantation
³ n = 13 patients ayant atteint 3 ans après transplantation
⁴ n = 12 patients ayant atteint 5 ans après transplantation
⁵ n = 11 patients ayant atteint 10 ans après transplantation
⁶ n = 37 patients ayant atteint 3 ans après transplantation
⁷ n = 32 patients ayant atteint 5 ans après transplantation
⁸ n = 11 patients ayant atteint 10 ans après transplantation
Abréviations : DCE : donneur critères élargis, DCS : donneur critères standards, SCR : syndrome cardio-rénal

Tableau S8. Survie du greffon à 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans en fonction de l'âge du donneur				
	< 60 ans (n = 21)	60 – 70 ans (n = 14)	> 70 ans (n = 20)	p
Survie du greffon à 1 an – no (%)	20 (95,2)	13 (92,9)	15 (75)	0,1162
Survie du greffon à 3 ans – no (%)	18 (90) ¹	11 (78,6)	14 (73,7) ⁶	0,205
Survie du greffon à 5 ans – no (%)	17 (94,4) ²	7 (63,6) ⁴	11 (64,7) ⁷	0,0645
Survie du greffon à 10 ans – no (%)	11 (68,75) ³	3 (75) ⁵	1 (33,3) ⁸	0,2125

¹ n = 20 patients ayant atteint 3 ans après transplantation
² n = 18 patients ayant atteint 5 ans après transplantation
³ n = 16 patients ayant atteint 10 ans après transplantation
⁴ n = 11 patients ayant atteint 5 ans après transplantation
⁵ n = 4 patients ayant atteint 10 ans après transplantation
⁶ n = 19 patients ayant atteint 3 ans après transplantation
⁷ n = 17 patients ayant atteint 5 ans après transplantation
⁸ n = 3 patients ayant atteint 10 ans après transplantation
Abréviations : SCR : syndrome cardio-rénal

Tableau S9. Survie du greffon à 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans en fonction du type de donneur (DCS, DCE, donneur vivant)

	Donneur vivant (n =3)	DCS (n = 14)	DCE (n = 38)	p
Survie du greffon à 1 an – no (%)	3 (100)	13 (92,9)	33 (86,8)	0,6807
Survie du greffon à 3 ans – no (%)	3 (100)	12 (92,3) ³	29 (78,4) ⁶	0,3726
Survie du greffon à 5 ans – no (%)	1 (50) ¹	11 (91,7) ⁴	23 (71,9) ⁷	0,2644
Survie du greffon à 10 ans – no (%)	1 (100) ²	7 (63,6) ⁵	7 (63,6) ⁸	0,7567

¹ n = 2 patients ayant atteints 5 ans après transplantation

² n = 1 patients ayant atteints 10 ans après transplantation

³ n = 13 patients ayant atteint 3 ans après transplantation

⁴ n = 12 patients ayant atteint 5 ans après transplantation

⁵ n = 11 patients ayant atteint 10 ans après transplantation

⁶ n = 37 patients ayant atteint 3 ans après transplantation

⁷ n = 32 patients ayant atteint 5 ans après transplantation

⁸ n = 11 patients ayant atteint 10 ans après transplantation

Abréviations : DCE : donneur critères élargis, DCS : donneur critères standards, SCR : syndrome cardiorénal

Tableau S10. Caractéristiques biologiques au moment du syndrome cardio-rénal

Caractéristiques	N = 55
Protéinurie – g/g de créatininurie (n = 48)	
Médiane	0,41 [0,26 – 0,82]
Distribution – no (%)	
< 0,2	11 (23,9)
0,2 – 0,5	15 (32,6)
0,5 – 1	12 (26,1)
> 1	8 (17,4)
Natriurèse < 20 mmol/l – no (%) (n = 31)	6 (19,4)
Ratio Na/K < 1 – no (%) (n = 31)	14 (45,2)
FEUrea < 35% - no (%) (n = 28)	24 (85,7)
NT-pro-BNP – ng/ml (n = 50)	
Médiane	21425 [11121 – 35000]
Distribution – no (%)	
< 1000	0
1000 – 5000	1 (2)
5000 – 10000	10 (20)
10000 – 20000	12 (24)
20000 – 35000	10 (20)
≥ 35000	17 (34)

Abréviations : FEUrea : fraction d'excrétion de l'urée

Tableau S11. Résultats des biopsies de transplant rénal au moment du syndrome cardio-rénal chez 4 patients

	Année de la transplantation	Age au moment de la transplantation	Délai entre la transplantation et la réalisation de la biopsie de greffon	Résultats de la biopsie
Patient 1	2020	70 ans	2 mois	<p>Pas de signe de rejet cellulaire et/ou humoral (C4d négatif). Artériosclérose marquée du donneur. Hyperplasie mésangiale glomérulaire peu spécifique sans prolifération cellulaire, sans argument pour une glomérulonéphrite de novo (IF négative).</p> <p>Légère tubulopathie aiguë focale avec rares lésions de néphrose osmotique.</p> <p>Banff 2017 : g0, i0, t0, v0, cpt0, cg0, ci1, ct1, cv3, ah3, mm3, i-IFTA0, ti0, C4d0.</p> <p>Pas d'argument pour un rejet cellulaire et/ou humoral (C4d négatif).</p> <p>Glomérules d'aspect ischémique et hyperplasie fibreuse intimale d'une artère de moyen calibre. Quelques cristaux intratubulaires.</p> <p>Banff 2017 : g0, i1, t0, v0, cpt0, cg0, ci0, ct0, cv2, ah0, mm0, i-IFTA0, ti1, C4d0.</p> <p>Biopsie de transplant rénal : Lésion d'endothélie isolée (v1 isolé) sans autre signe de rejet cellulaire ni humoral (C4d négatif). La signification de ces lésions isolées reste difficile à préciser surtout dans un contexte d'insuffisance cardiaque avec possible épisode ischémique.</p> <p>Banff 2017 : g0, i0, t1, v1, cpt0, cg0, ci0, ct1, cv3, ah0, mm0, i-IFTA0, ti0, C4d0.</p> <p>Tubulopathie aiguë assez marquée diffuse sur des tubes parfois déjà partiellement atrophiques avec tubulite lymphocytaire légère et ponctuellement modérée plurifocale.</p> <p>Pas de signe d'inflexion virale. Exceptionnels cylindres leucocytaires. Très rares tubes totalement atrophiques</p>
Patient 2	2019	69 ans	3 mois	<p>Capillaires péri-tubulaires : pas de capillarite significative. Artérioles : pas de lésion. Artères de moyen calibre : trois artères dont deux qui présentent une endartérite fibreuse assez marquée réduisant de près 40 % la lumière vasculaire sans lésion inflammatoire.</p> <p>Léger fibro-oedème diffus associé à un léger infiltrat inflammatoire polymorphe plurifocal intéressant au total environ 20 % de la surface corticale sous forme de patch parfois vaguement nodulaire. Cet infiltrat est composé d'une prédominance de lymphocytes mais comporte également ponctuellement quelques polynucléaires neutrophiles. Pas de nette plage de fibrose.</p> <p>Lésions borderline sans argument pour un rejet humoral associé (C4d négatif).</p> <p>Banff 2015 : g0, i1, t2, v0, cpt0, cg0, ci0, ct1, cv2, ah0, mm0, i-IFTA0, ti1, C4d0:</p>
Patient 3	2018	56 ans	6 mois	<p>Capillaires péri-tubulaires : pas de capillarite significative. Artérioles : pas de lésion. Artères de moyen calibre : trois artères dont deux qui présentent une endartérite fibreuse assez marquée réduisant de près 40 % la lumière vasculaire sans lésion inflammatoire.</p> <p>Léger fibro-oedème diffus associé à un léger infiltrat inflammatoire polymorphe plurifocal intéressant au total environ 20 % de la surface corticale sous forme de patch parfois vaguement nodulaire. Cet infiltrat est composé d'une prédominance de lymphocytes mais comporte également ponctuellement quelques polynucléaires neutrophiles. Pas de nette plage de fibrose.</p> <p>Lésions borderline sans argument pour un rejet humoral associé (C4d négatif).</p> <p>Banff 2015 : g0, i1, t2, v0, cpt0, cg0, ci0, ct1, cv2, ah0, mm0, i-IFTA0, ti1, C4d0:</p>
Patient 4	2016	74 ans	10 mois	<p>Capillaires péri-tubulaires : pas de capillarite significative. Artérioles : pas de lésion. Artères de moyen calibre : trois artères dont deux qui présentent une endartérite fibreuse assez marquée réduisant de près 40 % la lumière vasculaire sans lésion inflammatoire.</p> <p>Léger fibro-oedème diffus associé à un léger infiltrat inflammatoire polymorphe plurifocal intéressant au total environ 20 % de la surface corticale sous forme de patch parfois vaguement nodulaire. Cet infiltrat est composé d'une prédominance de lymphocytes mais comporte également ponctuellement quelques polynucléaires neutrophiles. Pas de nette plage de fibrose.</p> <p>Lésions borderline sans argument pour un rejet humoral associé (C4d négatif).</p> <p>Banff 2015 : g0, i1, t2, v0, cpt0, cg0, ci0, ct1, cv2, ah0, mm0, i-IFTA0, ti1, C4d0:</p>

Tableau R6. Comorbidités parmi les nouveaux malades inscrits en greffe rénale selon leur âge à l'inscription (2015-2020)

	0-17 ans		18-45 ans		46-65 ans		66-75 ans		>75 ans	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Comorbidités*	626	77,5	5630	72,8	7118	48,9	2364	34,0	409	35,6
Aucune comorbidité										
Une comorbidité	56	6,9	1358	17,6	4077	28,0	2258	32,4	392	34,1
Au moins 2 comorbidités	7	0,9	370	4,8	2830	19,4	2146	30,8	312	27,2
au moins une donnée non disponible	119	14,7	371	4,8	546	3,7	194	2,8	35	3,0
Diabète	688	85,1	6543	84,7	10159	69,7	3934	56,5	739	64,4
Non										
Oui	6	0,7	1049	13,6	4201	28,8	2949	42,4	400	34,8
Donnée non disponible	114	14,1	137	1,8	211	1,4	79	1,1	9	0,8
Comorbidités cardiovasculaires**	672	83,2	6972	90,2	11232	77,1	4641	66,7	760	66,2
Aucune comorbidité										
Une comorbidité	24	3,0	407	5,3	1951	13,4	1389	20,0	248	21,6
Au moins 2 comorbidités	0	0,0	98	1,3	871	6,0	697	10,0	106	9,2
au moins une donnée non disponible	112	13,9	252	3,3	517	3,5	235	3,4	34	3,0
Antécédent d'infarctus du myocarde	694	85,9	7458	96,5	13348	91,6	6151	88,4	1032	89,9
Non										
Oui	4	0,5	112	1,4	892	6,1	664	9,5	98	8,5
Donnée non disponible	110	13,6	159	2,1	331	2,3	147	2,1	18	1,6
Insuffisance coronarienne	696	86,1	7370	95,4	12745	87,5	5649	81,1	935	81,4
Non										
Oui	3	0,4	160	2,1	1375	9,4	1100	15,8	181	15,8
Donnée non disponible	109	13,5	199	2,6	451	3,1	213	3,1	32	2,8
Angor instable	695	86,0	7531	97,4	14087	96,7	6744	96,9	1114	97,0
Non										
Oui	4	0,5	33	0,4	123	0,8	62	0,9	11	1,0
Donnée non disponible	109	13,5	165	2,1	361	2,5	156	2,2	23	2,0
Arythmie	690	85,4	7444	96,3	13525	92,8	6076	87,3	992	86,4
Non										
Oui	8	1,0	109	1,4	704	4,8	730	10,5	136	11,8
Donnée non disponible	110	13,6	176	2,3	342	2,3	156	2,2	20	1,7
Insuffisance cardiaque	692	85,6	7296	94,4	13286	91,2	6287	90,3	1050	91,5
Non										
Oui	5	0,6	224	2,9	816	5,6	435	6,2	65	5,7
Donnée non disponible	111	13,7	209	2,7	469	3,2	240	3,4	33	2,9
Antécédent d'hypertension essentielle	602	74,5	2559	33,1	3021	20,7	1049	15,1	177	15,4
Non										
Oui	92	11,4	4936	63,9	11176	76,7	5748	82,6	938	81,7
Donnée non disponible	114	14,1	234	3,0	374	2,6	165	2,4	33	2,9
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	680	84,2	7410	95,9	13503	92,7	6420	92,2	1052	92,5
Non										
Oui	18	2,2	173	2,2	807	5,5	415	6,0	65	5,7
Donnée non disponible	110	13,6	146	1,9	261	1,8	127	1,8	21	1,8
Antécédent d'accident ischémique transitoire	692	85,6	7500	97,0	13895	95,4	6555	94,2	1052	92,5
Non										
Oui	6	0,7	70	0,9	338	2,3	240	3,4	50	4,4
Donnée non disponible	110	13,6	159	2,1	338	2,3	167	2,4	36	3,1
Arterite des membres inférieurs	697	86,3	7443	96,3	13028	89,4	5833	83,8	959	83,5
Non										
Oui	0	0,0	103	1,3	1134	7,8	927	13,3	150	13,1
Donnée non disponible	111	13,7	183	2,4	409	2,8	202	2,9	39	3,4
Insuffisance respiratoire chronique	692	85,6	7463	96,6	13670	93,8	6441	92,5	1091	95,0
Non										
Oui	4	0,5	91	1,2	517	3,5	355	5,1	37	3,2
Donnée non disponible	112	13,9	175	2,3	384	2,6	166	2,4	20	1,7
Uropathie	512	63,4	6349	82,1	12239	84,0	5790	83,2	954	83,1
Non										
Oui	190	23,5	1212	15,7	2058	14,1	1045	15,0	177	15,4
Donnée non disponible	106	13,1	168	2,2	274	1,9	127	1,8	17	1,5
Neuropathie	668	82,7	7109	92,0	13360	91,7	6395	91,9	1096	94,6
Non										
Oui	33	4,1	453	5,9	902	6,2	418	6,0	39	3,4
Donnée non disponible	107	13,2	167	2,2	309	2,1	149	2,1	23	2,0
Tabagisme	651	80,6	4033	52,2	6200	42,6	3021	43,4	518	45,1
Non										
Oui	14	1,7	3032	39,2	7200	49,4	3467	49,8	554	48,3
Donnée non disponible	143	17,7	664	8,6	1171	8,0	474	6,8	76	6,6
Dyslipidémie	649	80,3	5881	76,1	7729	53,0	2791	40,1	496	43,2
Non										
Oui	36	4,5	1424	18,4	5940	40,8	3739	53,7	575	50,1
Donnée non disponible	123	15,2	424	5,5	902	6,2	432	6,2	77	6,7
Cirrhose hépatique	690	85,4	7348	95,1	13628	93,5	6633	95,3	1119	97,5
Non										
Oui	12	1,5	100	1,3	484	3,3	138	2,0	11	1,0
Donnée non disponible	106	13,1	281	3,6	459	3,2	191	2,7	18	1,6
Total	808	100,0	7729	100,0	14471	100,0	8982	100,0	1148	100,0

Tableau R27. Evolution depuis 2011 du nombre de greffes selon que le rein a été mis sous machine à perfusion ou non et selon le type de donneur décédé

Type de donneur		Rein mis sous machine à perfuser						Nombre de greffes N
		Non		Oui		Manquant		
		N	%	N	%	N	%	
DAC MI-II	2011	0	0	65	100,0	0	0	65
	2012	0	0	81	100,0	0	0	81
	2013	0	0	78	100,0	0	0	78
	2014	0	0	54	100,0	0	0	54
	2015	0	0	62	100,0	0	0	62
	2016	0	0	59	100,0	0	0	59
	2017	0	0	57	100,0	0	0	57
	2018	0	0	31	100,0	0	0	31
	2019	0	0	27	100,0	0	0	27
DAC MIII	2020	0	0	10	100,0	0	0	10
	2015	0	0	27	100,0	0	0	27
	2016	0	0	86	100,0	0	0	86
	2017	0	0	178	100,0	0	0	178
	2018	0	0	213	100,0	0	0	213
Décédé en mort encéphalique à critères standards	2019	0	0	322	100,0	0	0	322
	2020	0	0	250	100,0	0	0	250
	2011	1439	97,9	31	2,1	0	0	1470
	2012	1376	97,2	40	2,8	0	0	1416
	2013	1268	95,3	57	4,3	5	0,4	1330
	2014	1237	95,5	55	4,2	3	0,2	1295
	2015	1401	95,0	73	4,9	1	0,1	1475
	2016	1418	95,1	71	4,8	2	0,1	1491
	2017	1401	95,7	63	4,3	0	0	1464
	2018	1302	94,8	71	5,2	0	0	1373
Décédé en mort encéphalique à critères élargis	2019	1283	96,2	48	3,6	2	0,2	1333
	2020	930	96,9	29	3,0	1	0,1	960
	2011	1069	93,9	70	6,1	0	0	1139
	2012	1037	87,1	153	12,9	0	0	1190
	2013	951	75,2	303	24,0	11	0,9	1265
	2014	790	57,7	578	42,2	1	0,1	1369
	2015	520	37,8	854	62,1	1	0,1	1375
	2016	462	32,9	940	67,0	1	0,1	1403
	2017	386	26,2	1085	73,7	1	0,1	1472
	2018	303	21,5	1106	78,5	0	0	1409
Nombre de greffes	2019	269	18,5	1182	81,5	0	0	1451
	2020	151	15,3	831	84,4	3	0,3	985
		18993	67,2	9240	32,7	32	0,1	28265

Les reins ont été considérés comme mis sous machine quand la déclaration de mise sous machine a été faite dans Cristal Donneur ou dans Cristal receveur.

DDAC MI-II : donneur décédé après arrêt circulatoire suite à un arrêt cardiaque inopiné (catégories I et II de Maastricht)

DDAC MIII : donneur décédé après arrêt circulatoire suite à la limitation ou l'arrêt des thérapeutiques (catégories III de Maastricht)

Données extraites de CRISTAL le 03/03/2021

Tableau R48. Analyse du retard de fonction après une primo greffe de rein seul chez l'adulte selon le type de donneur (2016-2019)

	Reprise retardée de la fonction rénale										Total		
	Non					Oui						Manquant	
	N	% hors données manquantes	N	% hors données manquantes	N	%	N	%	N	%			
Vivant de moins de 60 ans	835	95,8	37	4,2	1	0,1	873						
Vivant de 60 ans et plus	274	93,5	19	6,5	1	0,3	294						
Décédé en mort encéphalique à critères standards	2677	76,9	804	23,1	14	0,4	3495						
Décédé en mort encéphalique à critères élargis	3001	72,8	1124	27,2	28	0,7	4153						
DAC M-II	47	36,7	81	63,3	2	1,5	130						
DAC M-III	571	85,0	101	15,0	2	0,3	674						
Total	7405	77,4	2166	22,6	48	0,5	9619						
Machine à perfuser													
Décédé en mort encéphalique à critères élargis et greffon rénal avec machine à perfuser	2355	76,1	741	23,9	22	0,7	3118						
Décédé en mort encéphalique à critères élargis et greffon rénal sans machine à perfuser	646	62,8	382	37,2	6	0,6	1034						
Total	3001	72,8	1123	27,2	28	0,7	4152						

Reprise retardée de la fonction rénale a été définie comme au moins une dialyse dans la semaine qui suit la greffe. Afin d'être conforme à la littérature internationale, cette définition a été changée cette année. Elle induit une augmentation des taux de reprise retardée de fonction.

Exclusion des greffes avec une non fonction primaire.

Exclusion des greffes préemptives

DAC M-II : donneur décédé après arrêt circulatoire suite à un arrêt cardiaque inopiné (catégories I et II de Maastricht)

DAC M-III : donneur décédé après arrêt circulatoire suite à la limitation ou l'arrêt des thérapeutiques (catégories III de Maastricht)

Données extraites de CRISTAL le 03/03/2021

Tableau R24. Evolution des durées moyennes d'ischémie froide en heure

Année de greffe	Nombre de greffes	Durée d'ischémie froide			Nombre de greffes locales*	Durée d'ischémie froide parmi les greffes locales*		
		NR	moyenne	IC		NR	moyenne	IC
2010	2399	41	17,7	0,3	1089	15	15,4	0,3
2011	2487	20	17,5	0,2	1156	4	15,5	0,3
2012	2497	49	17,4	0,2	1197	21	15,4	0,3
2013	2468	17	17,1	0,2	1193	9	15,4	0,3
2014	2513	13	17,0	0,2	1226	6	15,0	0,3
2015	2687	15	17,1	0,2	1316	5	14,9	0,3
2016	2737	16	16,5	0,2	1333	6	14,4	0,3
2017	2761	16	16,4	0,2	1362	6	14,3	0,3
2018	2635	14	16,0	0,4	1330	6	14,2	0,6
2019	2657	24	15,4	0,2	1340	15	13,3	0,3
2020	1855	52	15,1	0,3	880	30	13,1	0,3

Exclusion des greffes à partir de donneur vivant, donneur décédé après arrêt circulatoire et des greffes combinées

*Les greffes locales sont les greffes dont le mode d'attribution correspond à un échelon local de la répartition.

NR: nombre de durées d'ischémie froide non renseignées dans Cristal

IC: molette de la largeur de l'intervalle de confiance de la moyenne à 95% exprimée en heure

Données extraites de CRISTAL le 03/03/2021

Tableau R49. Analyse du débit de filtration estimé à 1 an selon le type de donneur pour les primo greffés de rein chez l'adulte entre 2015 et 2018 (exclusion des arrêts de fonction et décès après greffe avant 1 an)

	eDFG en ml/min/1,73 m ² (débit de filtration estimé - formule SCHWARTZ ou CKD-EPI)												Total				
	>= 60			45-59			30-44			15-29			< 15		Manquant		
	N	% hors données manquantes	% données manquantes	N	% hors données manquantes	% données manquantes	N	% hors données manquantes	% données manquantes	N	% hors données manquantes	% données manquantes	N	% hors données manquantes	% données manquantes	N	%
Vivant de moins de 60 ans	642	48,7	422	198	15,2	29	2,2	3	0,2	83	0,7	1445					
Vivant de 60 ans et plus	89	20,4	177	137	31,4	33	7,8	1	0,2	35	7,4	495					
Décédé en mort encéphalique à critères standards	1757	47,4	1022	682	18,7	218	5,9	20	0,5	209	5,3	4094					
Décédé en mort encéphalique à critères élargis	422	10,7	947	1511	38,5	970	24,7	76	1,9	242	5,8	4724					
DAC MI-II	57	32,8	51	29,3	28,7	14	8,0	2	1,1	7	3,9	208					
DAC III	178	38,8	133	28,3	23,8	36	7,9	1	0,2	25	5,2	503					
Total	3143	31,5	2752	2694	27,0	1300	13,0	103	1,0	611	5,8	11489					

Utilisation du suivi après greffe le plus proche de la date de greffe plus 1 an
 Exclusion des suivis après greffe dont l'écart entre la date de greffe plus 1 an et la date de suivi est supérieur à 90 jours.
 Exclusion de toutes les greffes de 0 greffes (0 greffes) avec plus de 30% de données manquantes.
 DAC MI-II : donneur décédé après arrêt circulatoire suite à un arrêt cardiaque inopine (catégories I et II de Maasfincht).
 DAC MI-III : donneur décédé après arrêt circulatoire suite à la limitation ou l'arrêt des thérapeutiques (catégories III de Maasfincht).
 Données extraites de CRISTAL le 03/03/2021

Figure R3. Survie globale du greffon rénal (2007-2019)

Période de greffe	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
2007-2019	41986	56,00% [95,8% - 56,2%]	91,80% [91,5% - 92,0%]	77,90% [77,5% - 78,4%]	59,30% [57,6% - 59,0%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*	40006	36683	19473	5585	0		

0 : Intervalle de confiance
 NO : non observable
 * : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun événement n'est survenu
 Données extraites de CRISTAL le 03/03/2021

Figure R6. Survie du greffon rénal selon l'origine du greffon (2007-2019)

Type de donneur	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 6 ans	Survie à 10 ans	Survie à 16 ans	Médiane de survie (mois)
Décédé en mort énoéphalique à orthèses standards	18902	96,80% [96,5% - 97,0%]	94,40% [94,1% - 94,7%]	94,40% [83,8% - 84,9%]	68,10% [67,1% - 69,0%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		18205	17127	10203	3393	0	
Décédé en mort énoéphalique à orthèses élargies	16178	94,60% [94,2% - 94,9%]	87,20% [86,7% - 87,8%]	66,90% [66,0% - 67,7%]	41,60% [40,4% - 42,7%]	NO	97,5 [95,6 - 99,9]
nombre de sujets à risque*		15216	13444	6463	1518	0	
DAC MI-II	758	91,90% [89,8% - 93,7%]	88,10% [85,6% - 90,2%]	76,50% [73,1% - 79,5%]	59,30% [54,4% - 63,9%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		696	658	416	100	0	
DAC MIII	826	96,70% [95,2% - 97,7%]	94,20% [92,4% - 95,6%]	NO	NO	NO	NO
nombre de sujets à risque*		776	629	10	0	0	

[] : Intervalle de confiance

NO : non observable

* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun événement n'est survenu

DDAC MI-I : donneur décédé après arrêt circulatoire suite à un arrêt cardiaque inopiné (catégorie I et II de Measbicht)

DDAC MI-II : donneur décédé après arrêt circulatoire suite à la limitation ou l'arrêt des thérapeutiques (catégorie II de Measbicht)

Données extraites de CRISTAL le 03/03/2021

Figure R16. Survie du receveur après greffe rénale selon la période

Période de greffe	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
1996-2000	7753	99,30% [99,0% - 99,4%]	97,20% [96,9% - 97,6%]	92,40% [91,8% - 93,0%]	83,60% [82,7% - 84,4%]	73,00% [72,0% - 74,0%]	NO
nombre de sujets à risque*		7682	7495	7024	6190	5250	
2001-2005	9697	99,10% [98,9% - 99,2%]	97,10% [96,7% - 97,4%]	91,30% [90,7% - 91,9%]	81,50% [80,7% - 82,3%]	68,60% [67,7% - 69,6%]	NO
nombre de sujets à risque*		9596	9378	8708	7567	5185	
2006-2008	7232	99,20% [99,0% - 99,4%]	97,10% [96,7% - 97,5%]	90,20% [89,5% - 90,9%]	78,70% [77,7% - 79,6%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		7167	6997	6432	5334	0	
2009-2011	7403	99,20% [99,0% - 99,4%]	96,80% [96,3% - 97,1%]	89,30% [88,5% - 90,0%]	74,70% [73,6% - 75,7%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		7338	7147	6481	2327	0	
2012-2014	7978	99,10% [98,8% - 99,3%]	96,70% [96,3% - 97,1%]	87,80% [87,1% - 88,5%]	NO	NO	NO
nombre de sujets à risque*		7884	7660	6564	0	0	
2015-2019	15632	99,00% [98,9% - 99,2%]	96,30% [96,0% - 96,6%]	84,00% [83,0% - 85,0%]	NO	NO	NO
nombre de sujets à risque*		15247	13415	1156	0	0	

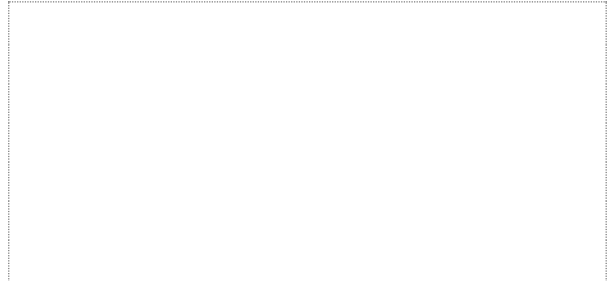
[] : Intervalle de confiance

NO : non observable

* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun événement n'est survenu

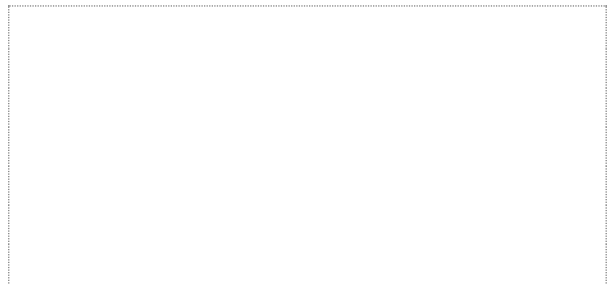
Données extraites de CRISTAL le 03/03/2021

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



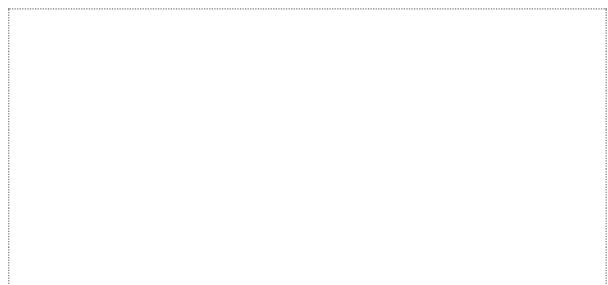
Professeur Gilles BLANCHO

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Docteur Caroline GOURRAUD-VERCEL

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLI

**Titre de Thèse : SYNDROME CARDIO-RENAL CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTE RENAL :
EPIDEMIOLOGIE, BILAN CARDIAQUE PRE-GREFFE ET EVOLUTION**

RESUME

Le syndrome cardio-rénal, défini par la survenue concomitante d'une dysfonction cardiaque et rénale associée à une surcharge hydrosodée, est une complication non rare en post-transplantation rénale et semble être un événement de mauvais pronostic. A ce jour, peu d'études se sont intéressées à ce sujet.

Cette étude monocentrique, rétrospective, observationnelle, rapporte une série de 55 patients transplantés rénaux entre janvier 2000 et décembre 2020, ayant présenté un syndrome cardio-rénal au cours de leur suivi post-transplantation, soit une fréquence de 1,84%.

Nos résultats montrent que cette complication touche principalement des patients âgés, comorbides sur le plan cardiovasculaire. La dysfonction diastolique et l'hypertrophie ventriculaire gauche étaient les 2 anomalies écho-cardiographiques les plus fréquentes lors du bilan pré-greffe. Les greffons étaient le plus souvent issus de donneurs à critères élargis et on note fréquemment un retard de reprise de la fonction du greffon. Le délai de survenue médian du SCR était de 4 ans et demi après la transplantation rénale et l'âge médian de survenue du SCR était de 69 ans. Le SCR semble impacter négativement le pronostic des patients en post-transplantation puisqu'un quart des patients sont décédés dans l'année suivant le premier épisode de SCR. Le fait d'avoir reçu un greffon d'un donneur à critère élargi ne semble pas rendre le pronostic plus défavorable en cas de SCR post-transplantation. Par ailleurs, la survie globale et de greffon à 1 an, 5 ans et 10 ans de notre population semble comparable à la population générale française de patients transplantés rénaux.

MOTS-CLES

SYNDROME CARDIO-RENAL – TRANSPLANTATION RENALE – INSUFFISANCE CARDIAQUE – BILAN PRE-
TRANSLANTATION – SURVIE DE GREFFON

**Title thesis : CARDIO-RENAL SYNDROME IN THE RENAL TRANSPLANT PATIENT: EPIDEMIOLOGY,
PRE-TRANSPLANT CARDIAC ASSESSMENT AND EVOLUTION**

SUMMARY

The cardiorenal syndrome, defined by the concomitant occurrence of cardiac and renal dysfunction associated with hydrosodic overload, is a common complication in post-renal transplantation and seems to be a poor prognostic event. To date, few studies have focused on this topic.

This monocentric, retrospective, observational study reports a series of 55 patients transplanted between January 2000 and December 2020, who presented a cardio-renal syndrome during their post-transplant follow-up, which is a frequency of 1,84%.

Our results show that this complication affects elderly patients with cardiovascular comorbidity. Diastolic dysfunction and left ventricular hypertrophy were the 2 most frequent echocardiographic abnormalities during the pre-transplant assesment. The grafts were most often derived from expanded criteria donors, and delayed recovery of graft function was frequently noted. The median time to CRS occurrence was 4.5 years after renal transplantation and the median age of CRS occurrence was 69 years. CRS negatively impacts the prognosis of post-transplant patients since a quarter of the patients died within 1 year of the first episode of CRS. The fact of having received a graft from a donor with extended criteria does not seem to make the prognosis worse in case of post-transplant CRS. Furthermore, the overall and graft survival at 1, 5, and 10 years in our population seems comparable to the general French population of kidney transplant patients.

KEYWORDS

CARDIO-RENAL SYNDROME - RENAL TRANSPLANTATION - HEART FAILURE - PRE-TRANSPLANT
ASSESSMENT - GRAFT SURVIVAL