

# FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2014- 2015

N°

**Thèse**

**Pour le**

**DOCTORAT EN MEDECINE**

**Diplôme d'Etat**

**Par**

***Pauline D'HALLUIN***

*Née le 10/06/1985 à LILLE (59)*

**Présentée et soutenue publiquement le 28 mai 2015**

## **TITRE**

« Facteurs de risques d'augmentation de la rigidité artérielle chez des patients transplantés rénaux : étude prospective monocentrique. »

## **Jury**

**Président de Jury :** Monsieur le Professeur Yvon LEBRANCHU  
**Membres du jury :** Monsieur le Professeur Jean- Michel HALIMI  
Monsieur le Professeur Matthias BUCHLER  
Monsieur le Professeur Denis ANGOULVANT  
Monsieur le Docteur Philippe GATAULT

## **RESUME**

### **Résumé :**

**Introduction:** L'augmentation de la rigidité artérielle est associée à l'augmentation de la mortalité de cause cardiovasculaire chez les patients greffés rénaux. L'influence des caractéristiques du donneur, des lésions d'ischémie-reperfusion et des médicaments immunosuppresseurs sur l'élévation de la rigidité artérielle est mal connue.

**Objectif:** Etudier la relation entre l'existence d'une rigidité artérielle augmentée chez les patients transplantés rénaux et les caractéristiques du donneur, les conséquences de l'ischémie-reperfusion, l'utilisation de certains médicaments immunosuppresseurs et les sous populations lymphocytaires.

**Méthodes :** Étude prospective mono centrique incluant des patients transplantés rénaux suivis au CHU de Tours entre octobre 2012 et mars 2015. La pression artérielle brachiale et la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (VOPcf) par tonométrie d'aplanation (SphygmoCor®) ont été mesurées au décours d'une consultation de suivi habituelle. Nous avons recueilli des données du receveur et du donneur.

**Résultats :** 307 patients ont été inclus dans l'étude. Leur VOPcf moyenne était de 11.12+/-3.9 m/s. Dans cette population, une VOPcf élevée a été définie par une valeur supérieure au 75<sup>e</sup> percentile (13.2 m/sec). En analyse multivariée, la VOPcf élevée était significativement associée à l'âge du donneur > 60 ans (OR=3.12 ; p=0,0169) et à l'ischémie tiède > 60 min (OR=1.92, p=0,0383). L'âge du receveur était associé au risque de VOPcf élevée en analyse univariée, mais pas après ajustement sur l'âge du donneur. Le traitement par inhibiteur de mTOR était associé à un risque plus faible (OR=0.44 ; p=0.0204) tandis que le traitement par anti-calcineurines était associé à risque plus important (OR=3.22 ; p=0.0048) de VOP élevée. Seul le traitement par anti-calcineurine restait significatif après ajustements multiples. Un taux de NK CD56+ > 150/mm<sup>3</sup> est aussi associé à un risque plus faible de VOPcf élevée.

**Conclusion:** L'âge du donneur a plus d'influence que l'âge du receveur sur la rigidité artérielle du receveur. Le risque de rigidité artérielle élevée chez le patient transplanté rénal pourrait être associé aux lésions d'ischémie reperfusion et au traitement par anticalcineurines. A l'inverse le traitement par inhibiteur de mTOR et un taux de lymphocytes NK CD56+ élevé pourrait être des facteurs diminuant ce risque.

### **Mots clés :** Rigidité artérielle

Greffe rénale

Age du donneur

Ischémie reperfusion

Traitements immunosuppresseurs

## **ABSTRACT:**

**Introduction :** In renal transplant patients Increased arterial stiffness is associated with high prevalence of cardiovascular mortality.

The influence of donor's characteristics, ischemia reperfusion injuries and immunosuppressive treatments on the arterial stiffness remain unclear.

**Objective :** To study relationship between arterial stiffness and donor's characteristics, use of immunosuppressive drugs, conséquences of ischemia-reperfusion and lymphocytes count.

**Methods :** Prospective single-center study. We included renal transplant patients at the University Hospital of Tours between October, 2012 and March, 2015. The brachial blood pressure, the carotid-femoral pulse wave velocity (PWVcf) by applanation tonometry (SphygmoCor®) were measured on the waning of a usual follow-up consultation. We collected data from recipients and donors.

**Results :** 307 patients were included in the study. PWVcf average were 11.12 +/- 3.9 m/s. In this population, a high PWVcf has been defined by an higher value than the 75th percentile (13.2 m/s). In multivariate analysis, high PWVcf was significantly associated with donor's age > 60 years (OR = 3.12; p = 0,0169) and warm ischemia > 60 minutes (OR = 1.92, p = 0,0383). Recipient's age was associated with higher risk of high PWVcf in univariate analysis, but not after adjustment with donor's age. Immunosuppressive therapy by mTOR was associated with lower risk (OR = 0,44 ; p=0.0204) while anticalcineurin treatment was associated with higher risk (OR = 3,22 ; p=0.0048) of increased PWV. After multiple adjustments, only anticalcineurin treatment remained significantly associated with elevated arterial stiffness. Lymphocytes NKCD56+ > 150/mm<sup>3</sup> were associated with lower risk of increased PWVcf.

**Conclusion :** Donor's age has more influence than recipient's age on recipient 's arterial stiffness. The risk ok high arterial stiffness seems to be increased by ischemia reperfusion lésions and anticalcineurin treatment. Immunosuppressive therapy by mTOR and high count of NKCD56+ seems to be protective for that risk.

**Mots clés :** Arterial stiffness

Renal transplantation

Donor age

Ischemia reperfusion

Immunosuppressive treatment

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de  
l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

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

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

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

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

## **REMERCIEMENTS**

A Monsieur le Professeur Yvon LEBRANCHU,  
Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger cette thèse.  
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean Michel HALIMI,  
Merci d'être à l'origine de ce sujet et de m'avoir guidée avec patience et rigueur. Merci beaucoup pour ton soutien, ta disponibilité et tes conseils avisés dans la mise en œuvre de ce travail mais aussi, dans ma pratique quotidienne de la néphrologie.

A Monsieur le Professeur Mathias BUCHLER,  
Toute ma gratitude pour ton enseignement, je suis fière d'avoir appris la greffe à tes côtés et de faire partie de ton équipe pendant l'année à venir. Merci pour ta disponibilité, ta bienveillance et pour la confiance que tu m'accordes.

A Monsieur le Professeur Denis ANGOULVANT,  
Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse pour évaluer ce travail, je suis honorée de bénéficier de vos compétences cardiologiques.

A Monsieur le Docteur Philippe GATAULT,  
Merci pour ton enseignement, ton accessibilité, ton enthousiasme, ta bonne humeur ; c'est un vrai bonheur de travailler avec toi.

Merci à toutes les personnes qui ont participé aux inclusions pour cette étude notamment Sandy et les externes de pharmacie (Big Up à Marie et Margaux...).

Merci à tous les patients qui ont accepté de participer à cette étude.

Merci à l'ensemble des médecins du service de Néphrologie du CHU de Tours auprès de qui j'ai beaucoup appris et qui m'ont fait évoluer tout au long de mon internat.

# **SOMMAIRE**

## **1. Introduction**

## **2. Méthodes**

### **2.1 Population**

### **2.2 Paramètres cliniques et para cliniques étudiés**

2.2.1. *Données cliniques des patients inclus*

2.2.2. *Données biologiques des patients inclus*

2.2.3. *Données d'imagerie des patients inclus*

2.2.4. *Données concernant le donneur et le greffon*

### **2.3 Données hémodynamiques**

2.3.1 *Mesure des paramètres hémodynamiques*

2.3.2 *Syphgmodor® PWA : mesure de l'Index d'augmentation et de la Pression Pulsée centrale*

2.3.3 *Syphgmodor® PWV : mesure de la Vitesse de l'Onde de Pouls carotido-fémorale*

2.3.4. *Utilisation de l'appareil pOpmètre® (Axelife SAS, France)*

### **2.4 Analyse statistique**

## **3. Résultats**

### **3.1 Caractéristiques de la population**

3.1.1 *Patients inclus*

3.1.2 *Donneurs et greffon*

3.1.3 *Traitements immunosuppresseurs*

3.1.4 *Facteurs de risques cardiovasculaires*

3.1.5 *Pression artérielle*

### **3.2 Rigidité artérielle**

3.2.1 *Vitesse de l'Onde de Pouls carotido-fémorale*

3.2.2 *Index d'augmentation et Pression Pulsée centrale*

3.2.3 *Vitesse de l'Onde de Pouls doigt orteil*

### **3.3 Relation entre rigidité artérielle et variables liées à la greffe et au donneur:**

3.3.1 *Rigidité artérielle et variables liées au donneur*

3.3.2 *Rigidité artérielle et temps d'ischémie*

### **3.4 Relation entre rigidité artérielle et facteurs de risques cardio-vasculaires :**

*3.4.1 Rigidité artérielle et facteurs de risque cardio-vasculaires « classique »*

*3.4.2 Rigidité artérielle et pression artérielle périphérique*

*3.4.3 Rigidité artérielle et traitement antihypertenseur*

### **3.5 Relation entre rigidité artérielle et traitement immunosuppresseur**

*3.5.1 Répartition des traitements immunosuppresseurs*

*3.5.2 Anticalcineurines, inhibiteur de mTOR et rigidité artérielle*

*3.5.3 Age du receveur et impact des immunosuppresseurs sur la rigidité artérielle*

### **3.6 Relation entre rigidité artérielle et numération lymphocytaire**

*3.6.1 Population lymphocytaire*

*3.6.2 Rigidité artérielle et lymphocytes CD56+*

*3.6.3 Rigidité artérielle et lymphocytes CD19+*

## **4. Discussion**

### **4.1 Principaux résultats**

### **4.2 Importance de l'âge du donneur sur la rigidité artérielle du receveur**

### **4.3 Anticalcineurine : facteur de risque ; Inhibiteur de mTOR : facteur protecteur**

### **4.4 Rôle des lymphocytes NK CD56+**

### **4.5 Conséquences cliniques**

### **4.6 Forces et limites de notre étude**

### **4.7 Perspectives**

## **5. Conclusion**

## **6. Références bibliographiques**

## **ABBREVIATIONS:**

VOPcf : Vitesse de l'Onde de Pouls carotido-fémorale

CRP : Protéine C-réactive

CyA : Cyclosporine A

mTORi : inhibiteur de « mammalian target of rapamycine »

VOPdo : Vitesse de l'Onde de Pouls doigt-orteil

IMC : Indice de Masse Corporelle

AVK : Anti-vitamine K

SAL : Serum Anti-lymphocytaire

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

PTH : Parathormone

MDRD : Modification of diet in renal disease

LDL : Low Density Lipoprotein

HDL : High Density Lipoprotein

CMV : Cytomégalovirus

EPO : Érythropoïétine

PP : Pression Pulsée

PPc : Pression Pulsée centrale

ALX : Index d'Augmentation

PAS : Pression Artérielle Systolique

PAD : Pression Artérielle Diastolique

ECG : Electrocardiogramme

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CNI : Anticalcineurines

MMF : Mycophénolate mofétil

Tac : Tacrolimus

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

ARA 2 : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2

DGF : Delayed Graft Function

ECD : Extended Criteria Donor

NODAT : New Onset Diabete After Transplantation

## **Introduction :**

Les évènements cardiovasculaires sont la principale cause de mortalité chez les patients transplantés rénaux<sup>1</sup>. L'identification des facteurs expliquant le sur-risque cardiovasculaire dans cette population hétérogène permettrait d'agir pour réduire l'incidence des évènements cardiovasculaires chez les patients greffés rénaux et donc d'augmenter leur survie.

La rigidité artérielle des gros vaisseaux est un marqueur de l'altération artérielle qui peut être évaluée par la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (VOPcf). Cette mesure est un bon indicateur pour prédire les futurs évènements cardio-vasculaires et la mortalité de toute cause dans la population générale<sup>2</sup> et chez les insuffisants rénaux<sup>3,4</sup>. Chez les patients greffés rénaux aussi, il a été montré qu'une diminution de la capacité de distension des grosses artères était un facteur prédictif d'évènements cardio-vasculaires<sup>5</sup>.

L'équipe de Verbeke<sup>6</sup> a suivi sur 5 ans une cohorte de 512 transplantés rénaux, 95 évènements cardiovasculaires (fatals ou non fatals) ont eu lieu durant cette période et après ajustement sur l'âge, le sexe et la CRP, ils ont retrouvé que l'augmentation de la VOPcf était indépendamment associée à l'augmentation de la mortalité de cause cardiovasculaire chez les patients ayant eu une greffe rénale. Ce marqueur peut donc être utilisé pour estimer le risque cardiovasculaire dans cette population.

Certaines associations entre différentes caractéristiques, propres aux patients greffés rénaux, et les paramètres de rigidité artérielle ont été étudiées pour expliquer le risque cardio-vasculaire augmenté chez ces patients. Des facteurs immunologiques comme le rejet aigu dans la première année<sup>7</sup>, la présence de calcifications vasculaires<sup>8</sup>, la présence d'une fistule artério-veineuse fonctionnelle et le temps passé en dialyse dans l'attente de

la greffe<sup>9</sup> ou encore l'hypomagnésémie<sup>10</sup> ont été associés à une VOPcf élevée.

Cependant, l'influence des caractéristiques du donneur, des conséquences de l'ischémie-reperfusion et des médicaments immunosuppresseurs sur l'élévation de la rigidité artérielle est mal connue.

L'équipe de Delahousse<sup>11</sup> a montré que l'âge du donneur était corrélé aux modifications de la rigidité des artères du receveur après un an de greffe mais les autres paramètres liés au donneur et à la procédure de transplantation en elle même ont été peu étudiés.

Les effets des traitements immunosuppresseurs sur la VOPcf ont aussi été évalués. Martinez et al. en 2005 chez 30 patients greffés rénaux<sup>12</sup> puis Seibert et al. en 2011 chez 56 transplantés rénaux<sup>13</sup> ont essayé de comparer les effets du tacrolimus (Tac) et de la cyclosporine A (CyA) sur les paramètres de rigidité artérielle ; Seibert et al<sup>14</sup> a aussi réalisé un travail comparant les effets du belatacept et de la CyA chez 46 patients ayant eu une greffe rénale ; mais dans toutes ces études, les tailles des populations insuffisantes ne permettaient pas de mettre en évidence une association significative entre les paramètres de rigidité artérielle et le traitement immunosuppresseur. L'équipe de Joannidès<sup>15</sup> a retrouvé sur un effectif de 48 patients, une amélioration de la rigidité artérielle chez les patients ayant un traitement par inhibiteurs de mammalian target of rapamycine (mTORi) en comparaison avec des patients sous cyclosporine ; mais ces données sont controversées<sup>16</sup> et nécessitent d'être confirmées sur un plus large effectif.

L'inflammation chronique est associée à une augmentation de la rigidité artérielle<sup>17</sup> et le lien entre augmentation de la VOPcf et la présence de marqueur de l'inflammation tels la CRP a été mis en évidence dans plusieurs études<sup>18-20</sup>.

Mais nous n'avons pas retrouvé de travail étudiant la relation entre la rigidité artérielle et les sous populations lymphocytaires.

Finalement, les associations entre une VOPcf élevée et des éléments importants de la greffe comme les caractéristiques du donneur, l'ischémie froide ou tiède, les traitements immunosuppresseurs et les sous populations lymphocytaires sont encore peu évaluées.

Différentes méthodes existent actuellement pour mesurer la rigidité artérielle. La méthode dite « gold standard » est la mesure de la vitesse de l'onde de pouls entre la carotide et la fémorale (VOPcf) qui peut être réalisée par le Sphygmocor® mais ces mesures nécessitent un temps d'apprentissage de l'opérateur et le temps de réalisation de l'examen de dix à quinze minutes<sup>21,22</sup>.

D'autres dispositifs, comme le pOpmètre® qui permet une mesure rapide et sans courbe d'apprentissage de la VOP entre le doigt et l'orteil (VOPdo), sont disponibles<sup>23</sup>; mais on ne connaît pas la validité de cette mesure pour l'évaluation de la rigidité artérielle chez les patients greffés rénaux.

Des valeurs limites consensuelles de VOPcf ont été définies à partir des valeurs moyennes retrouvées dans une population de 11092 patients sans aucun facteur de risque cardiovasculaire<sup>22</sup>. Ces valeurs, qui ont été définies en fonction de l'âge des patients et de leur pression artérielle, s'étendaient entre 6,1 et 14 m/sec. Ce travail mettait en exergue la difficulté à définir une valeur seuil de VOPcf élevée dans une population aussi hétérogène que les greffés rénaux où l'on sait que la rigidité artérielle reste beaucoup plus élevée que dans la population générale<sup>7</sup>.

L'objectif de notre travail était d'étudier la relation entre l'existence d'une rigidité artérielle augmentée chez les patients transplantés rénaux et les caractéristiques du donneur, les conséquences de l'ischémie-reperfusion et l'utilisation de certains médicaments immunosuppresseurs.

En objectifs secondaires nous avons recherché un lien entre les sous populations lymphocytaires et la VOPcf et nous avons comparé les mesures de VOPdo réalisées avec le pOpmètre® avec les mesures de VOPcf réalisées avec le Sphygmocor®.

## **2. Méthodes :**

### **2.1 Population :**

Nous avons réalisé une étude prospective monocentrique. Les patients greffés rénaux ont été recrutés au cours de leur suivi dans le centre de transplantation rénale du CHU de Tours, France. Un consentement écrit était obtenu pour chaque participant après une information éclairée par le médecin investigateur.

### **2.2 Paramètres cliniques et para cliniques étudiés :**

#### *2.2.1. Données cliniques des patients inclus:*

Plusieurs caractéristiques cliniques concernant les patients ont été recueillies au moment de l'inclusion : l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC) lors de la greffe et le jour de l'examen, l'origine ethnique, le temps écoulé depuis la greffe, le rang de greffe, l'étiologie de la néphropathie initiale, le temps passé en dialyse avant la greffe et le type de dialyse, l'existence d'un tabagisme sevré ou actif, les antécédents de diabète préexistant ou non à la greffe, d'événements athéromateux (définis comme syndrome coronarien aigu, artériopathie des membres inférieurs ayant nécessité une amputation ou une revascularisation ; sténose carotidienne supérieure à 50% ou ayant nécessité une revascularisation ; accident ischémique cérébral transitoire ou constitué).

Les traitements en cours : traitements immunosuppresseurs, traitements antihypertenseurs et à visée cardiovasculaire (statine, ézétimibe, antiagrégants plaquettaires, AVK), traitement par érythropoïétine et traitement par calcimimétiques ont aussi été collectés.

Concernant le déroulement du post greffe immédiat, pour chaque patient nous avons recherché si le traitement immunosuppresseur d'induction comprenait du sérum anti

lymphocytaire (SAL) et si il y avait eu un retard de reprise de fonction du greffon (i.e. Delayed Graft Function (DGF)) défini par la nécessité de réaliser au moins une séance de dialyse dans la première semaine après la greffe.

La pression artérielle brachiale a été mesurée selon une technique oscillométrique validée. Les valeurs reportées étaient la moyenne de 2 mesures effectuées après au moins 10 minutes de repos.

#### *2.2.2. Données biologiques des patients inclus:*

Les paramètres biologiques du patient relevés le jour de l'examen étaient les suivants : créatininémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) selon la formule MDRD, la protéinurie des 24h, le bilan lipidique comprenant cholestérol total, LDL cholestérol, HDL cholestérol, triglycérides ; la CRP (comme marqueur de l'inflammation), et l'hémoglobine. La numération lymphocytaire et le dosage de la PTH ont été recueillis après l'inclusion et devaient dater des six mois précédents la date de l'examen.

#### *2.2.3. Données d'imagerie des patients inclus:*

Les index de résistance intra rénale datant de moins de 6 mois ont été collectés.

#### *2.2.4. Données liées au greffon et au donneur :*

Certaines caractéristiques cliniques du donneur ont été recueillies : l'âge, le sexe, la taille, le poids, l'IMC, le statut CMV, le type de don (donneur vivant ou cadavérique) ; et en cas de donneur cadavérique si la cause du décès était ou non cardiovasculaire (syndrome coronarien aigu ; accident ischémique cérébral).

Les paramètres concernant le greffon comprenaient les durées d'ischémie froide et tiède, la mise ou non du rein sur machine à perfuser avant greffe.

## **2.3 Données hémodynamiques :**

### *2.3.1. Mesure des paramètres d'hémodynamique centrale:*

Les différentes mesures étaient réalisées au cours d'une même session, au décours d'une consultation de suivi habituel, après 15 minutes de repos et en utilisant deux systèmes d'exploitation non invasifs : le Sphygmocor® et le pOpmètre®.

Le Sphygmocor® permet d'une part de mesurer avec le logiciel appelé PWV de la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (VOPcf) et d'autre part avec le logiciel nommé PWA d'estimer la pression pulsée centrale (PPc) et l'index d'augmentation aortique (Alx) ajusté sur la fréquence cardiaque (Alx@75). Cet index Alx reflète l'amplitude et la vitesse de réflexion de l'onde de pouls sur la pression centrale.

Le pOpmètre® mesure la vitesse de l'onde de pouls entre le doigt et l'orteil (VOPdo).

### *2.3.2. Sphygmocor® (PWA) : mesure de l'Index d'Augmentation (Alx) et de la Pression Pulsée centrale (PPc) :*

Le système Sphygmocor® comprend un transducteur haute fidélité qui enregistre l'onde de pression au niveau de l'artère radiale lors de l'aplatissement partiel de l'artère contre l'os sous-jacent au niveau du poignet (tonométrie d'aplanation). A partir de cette mesure le logiciel Sphygmocor® PWA System (Central Blood Pressure Assessment) dérive une onde de pression périphérique permettant de calibrer une onde de pouls correspondante au niveau de l'aorte ascendante. En analysant la forme de cette onde de pouls aortique, le système évalue aussi la pression pulsée centrale et la pression systolique centrale. Les données sont collectées sur 12 secondes de capture (ce qui correspond au défilement de 3 écrans) durant lesquelles les courbes visualisées par l'opérateur doivent être régulières en largeur et en amplitude; une onde de pouls moyenne périphérique est générée sur ce temps de capture ainsi que l'estimation de l'onde de pouls moyenne centrale correspondante. Cette onde de pouls centrale est

analysée par le logiciel Sphygmocor® PWA qui détermine ainsi la pression pulsée centrale (PPc) et l'index d'augmentation aortique (Alx). Cet index représente la différence entre le premier et le second pic de la pression centrale en systole, exprimé en pourcentage de pression pulsée.

Un indice de qualité du recueil est calculé à chaque mesure, appelé dans ce système « operator index » et pour lequel nous avons fixé un seuil supérieur à 85% pour valider la mesure.

### *2.3.3 Sphygmocor® (PWV) mesure de la Vitesse de l'Onde de Pouls carotido-fémorale (VOPcf) :*

La VOPcf est déterminée par la mesure de l'onde de pression au niveau de la carotide et au niveau de la fémorale avec le transducteur selon la même technique de tonométrie d'aplanation. La distance entre le point de mesure des ondes de pouls de la carotide et de la fémorale est mesurée par l'opérateur. A partir d'un algorithme validé du logiciel Sphygmocor® PWV, une corrélation est réalisée entre chaque onde de pouls (synchronisé au pied de l'onde R de l'ECG réalisé simultanément) et le temps de transit de cette onde est calculé entre ces deux points ce qui permet d'obtenir une valeur de vitesse de l'onde de pouls entre la carotide et la fémorale qui sont de « gros vaisseaux ».

Un indice de qualité du recueil était aussi collecté à chaque mesure : pour la VOPcf cet indice appelé DS correspond aux dérivations standards de variabilité des ondes de pouls par rapport au pied de l'onde R de l'ECG. Pour valider la qualité de la mesure, la DS devait être inférieur à 10%.

### *2.3.4. Utilisation de l'appareil pOpmètre® (Axelife SAS, France)*

Le pOpmètre® est un dispositif permettant de mesurer la vitesse de l'onde de pouls entre le doigt et l'orteil. Le système est constitué de deux capteurs, qui comprennent chacun une photodiode, doivent être positionnés sur l'index et le second orteil pour réaliser la mesure pendant une durée de 12 secondes. Le logiciel évalue alors le temps

de transit de l'onde de pouls au niveau du doigt (TTd) et de l'orteil (TTo) ce qui permet de calculer une vitesse de l'onde de pouls doigt orteil (VOPdo) en utilisant une distance de parcours de l'onde qui est estimée automatiquement à partir de la taille du patient.

Trois mesures étaient réalisées à la suite et une moyenne des trois valeurs était ensuite réalisée pour obtenir les valeurs de VOPdo, de TTd, de TTo, et de la différence doigt orteil (DOD) ; la qualité de ses mesures étaient validée par le calcul du coefficient de variabilité (CV) qui devait être inférieur à 5%.

#### **2.4. Analyse statistique :**

Les variables continues sont exprimées en moyenne  $\pm$  écarts-types et les variables catégorielles en pourcentage.

Nous avons donc défini une VOPcf augmentée lorsque la valeur de celle-ci était supérieure au 75<sup>e</sup> percentile soit 13,2 m/sec.

Nous avons comparé les pourcentages en utilisant un test du Chi<sup>2</sup> et les variables quantitatives en utilisant un test de Wilcoxon.

Afin d'estimer les facteurs de risque d'avoir une VOP élevée en univarié et multivarié, nous avons utilisé une régression logistique.

Pour étudier la concordance entre les valeurs de VOP mesurée par le Sphygmocor® et le pOpmètre®, nous avons réalisé un graphique de Bland et Altman.

Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative.

### **3. Résultats :**

#### **3.1 Caractéristiques de la population :**

##### *3.1.1 Patients inclus :*

D'octobre 2012 à mars 2015, 307 patients greffés rénaux ont été inclus dans cette étude ; 62.5% d'entre eux étaient des hommes avec une moyenne d'âge de  $54 \pm 16$  ans, en majorité d'origine caucasienne (87,2%) (Table 1). La néphropathie initiale était glomérulaire dans 38% des cas, avec 8% de néphropathie diabétique, interstitielle dans 22% des cas et polykystique dans 16% des cas. En majorité les patients étaient greffés pour la première fois mais dans 12 % des cas il s'agissait d'une seconde greffe et dans 2% des cas d'une troisième transplantation. Le temps moyen écoulé depuis la greffe était en moyenne de  $54 \pm 73$  mois (Table 1).

Le débit de filtration glomérulaire estimé moyen était de  $48,3 \pm 19$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> et l'index de résistance de  $0,70 \pm 0,08$  (Table 1).

##### *3.1.2 Donneurs et greffons :*

Les greffons provenaient à 12,4% de donneur vivant ; 57,8 % des donneurs étaient des hommes et leur moyenne d'âge était de  $54 \pm 18$  ans ; pour les donneurs cadavériques, le décès était de cause cardiovasculaire (AVC ischémique ou syndrome coronarien aigu) dans 51% des cas.

L'ischémie tiède était en moyenne de  $52 \pm 17$  minutes et l'ischémie froide de  $1013 \pm 43$  minutes ; 15,4% des greffons avaient été mis sur machine à perfuser dans l'attente de la transplantation (Table 1).

**Table 1: Caractéristiques de la population**

	Population n = 307	VOPcf <13,2m/s n = 212	VOPcf >13,2m/s n = 74	p
<b>Données donneur</b>				
Age (années)	52 ± 18	48 ± 18	62 ± 14	< 0.0001
Donneur vivant	12.4 %	5.7 %	6.8 %	0.9527
Sexe (hommes)	57.8 %	59.4 %	46.6 %	0.022
Décès de cause cardiovasculaire	51.0 %	48.3 %	62.9 %	0.03
<b>Données greffon</b>				
Ischémie tiède (min)	52 ± 17	51 ± 17	55 ± 17	0.0414
Ischémie froide (min)	1013 ± 430	1019 ± 445	991 ± 405	0.9243
Machine à perfuser	15.4 %	12.6 %	20.8 %	0.0451
<b>Données receveur</b>				
Rang de greffe : 1 / 2 / 3	86/ 12/ 2 %	86 /12/ 2 %	85 / 12/ 3 %	0.8662
Sexe (hommes)	62,5 %	62.7 %	63.5 %	0.6525
Age (années)	54 ± 16	51 ± 15	61 ± 10	< 0.0001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.4 ± 4	24.3 ± 3.8	24.1 ± 4	0.5165
<b>Néphropathie initiale</b>				
Indéterminée	18.6 %	17.9 %	16.2 %	0.6989
Polykystose rénale	16 %	15.6 %	16.2 %	0.9566
Interstitielle	21.8 %	26.4 %	9.5 %	0.0063
Glomérulopathie	30 %	32.1 %	27 %	0.5041
Diabétique	8.1 %	2.4 %	25.7 %	< 0.0001
Vasculaire	5.5 %	5.7 %	5.4 %	0.933
<b>Ethnie</b>				
Caucasien/Asiatique/ Méditerranéen/ Noir	87.2/1,3/9,7/ 1,6 %	88.3/0.4/8.4/ 1.9 %	82.3/1.3/12.2/ 1.3 %	0.9116
<b>Données biologiques</b>				
Créatinine (µmol/L)	146 ± 57	143 ± 56	158 ± 63	0.0147
DFG estimé (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	48.3 ± 19	50 ± 20	43 ± 18	0.008
Protéinurie (g/24h)	0.7 ± 1.2	0.59 ± 0.95	1.03 ± 1.83	0.0016
PTH (pg/mL)	122.8 ± 122	122 ± 133	125 ± 90	0.0205
CRP (mg/L)	5.6 ± 11	5.6 ± 12.6	5.9 ± 8.8	0.0405
Hémoglobine (g/dL)	11.9 ± 2	12 ± 1.5	11.5 ± 1.4	0.0495
<b>Traitements immunosuppresseurs</b>				
Corticoïdes	76.2 %	76.9 %	73 %	0.662
Mycophénolate mofétyl	91.9 %	94.3 %	86.5 %	0.0555
Cyclosporine	13.4 %	12.7 %	14.9 %	0.4557
Tacrolimus	62.9 %	59.9 %	68.9 %	0.0843
Anticalcineurines	76,3 %	72.6 %	83.8 %	0.0112
Inhibiteur de mTOR	27.4 %	29.7 %	21.6 %	0.071
Azathioprine	2.3 %	0.8 %	4.1 %	0.0586

**Légendes :** IMC : Indice de Masse Corporelle ; VOPcf : Vitesse de l'Onde de Pouls carotido-fémorale ;  
IMC : Indice de Masse Corporelle ; DGF : Delayed Graft Function = reprise retardée de fonction rénale  
définie par la nécessité de réaliser une séance de dialyse dans la semaine suivant la greffe ; NC : non  
évalué (ALX mesuré chez seulement 288 patients)

### *3.1.3 Traitements immunosuppresseurs :*

Le traitement immunosuppresseur comprenait du mycophénolate mofétil (MMF) pour 91,9% des patients et des corticoïdes pour 76,2% des patients. La majorité de patients étaient sous anticalcineurines (CNI) avec 62,9% sous tacrolimus (Tac) et 13,4% sous cyclosporine A (CsA) alors que 27,4% prenaient des inhibiteurs de « mammalian target of rapamycine » (mTORi) (Table 1).

### *3.1.4 Facteurs de risque cardiovasculaires*

Les patients inclus étaient à 26,1% diabétiques ; 12,4% des patients avaient un antécédent de maladie athéromateuse, 35,5% des patients avaient été exposés au tabac (tabagisme actif ou sevré). Le cholestérol total moyen était de  $5,15 \pm 1,25$  mmol/L, avec un LDL cholestérol moyen à  $3,15 \pm 1,42$  mmol/L et des triglycérides moyens à  $1,77 \pm 1,02$  mmol/L (Table 2).

Concernant les traitements à visée cardiovasculaire : 20,5% des patients étaient sous antiagrégants plaquettaires (AAP), 8,5% sous antivitamine K (AVK) ; 45,3% avaient un traitement par statines et 6,2% par ézétimibe (Table 2).

### *3.1.5 Pression artérielle :*

La pression artérielle systolique (PAS) moyenne était de  $139 \pm 15$  mmHg et la pression artérielle diastolique (PAD) moyenne de  $79 \pm 11$  mmHg. La pression pulsée (PP) brachiale périphérique moyenne était de  $60 \pm 15$  mmHg. Mais 87% des patients prenaient un traitement antihypertenseur dont 60% une bithérapie, 18% une trithérapie et 16% plus de 3 classes d'antihypertenseurs. Les classes médicamenteuses les plus utilisées étaient les bêtabloquants à 60,3%, les inhibiteurs calciques à 50,5% et les inhibiteurs du système rénine angiotensine (IEC ou ARA2) à 41,3% (Table 2).

**Table 2 : Données cardiovasculaires (n=307)**

<b>Données cliniques receveur</b>		
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.4 ± 4	n=307
Pression artérielle systolique (mmHg)	139 ± 15	n=307
Pression artérielle diastolique (mmHg)	79 ± 11	n=307
Fréquence cardiaque (bat/min)	71 ± 11	n=307
<b>Antécédents</b>		
Diabète	26.1 %	80/307
Maladie athéromateuse	12.4 %	38/307
Tabagisme actif	19.5 %	60/307
Tabagisme ancien sevré	16 %	50/307
Parathyroïdectomie	3 %	10/307
<b>Données biologiques</b>		
Cholestérol total (mmol/L)	5.17 ± 1.25	n=306
Cholestérol HDL (mmol/L)	1.34 ± 0.44	n=305
Cholestérol LDL (mmol/L)	3.15 ± 1.42	n=300
Triglycérides (mmol/L)	1.77 ± 1.02	n=305
<b>Traitements en cours</b>		
Nombre de classes de médicaments antihypertenseurs 0/1/2/3/>3	13%/26%/60%/18%/14%	n=307
Inhibiteur calcique	50.5 %	155/307
Diurétique	16.9 %	52/307
Bétabloquant	60.3 %	185/307
IEC et/ou ARA2	41.3 %	127/307
Autres antihypertenseurs	26.7 %	82/307
Statine	45.3 %	139/307
Ezétimibe	6.2 %	19/307
AVK	8.5 %	26/307
Antiagrégants plaquettaires	20.5 %	63/307

**Légendes :** IMC : Indice de Masse Corporelle ; AVK : Anti vitamine K

### 3.2 Rigidité artérielle :

#### 3.2.1 Vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (VOPcf) :

Une mesure de la VOPcf par Sphygmocor® a été réalisée chez 286 patients. La VOPcf moyenne était de 11,12 ± 3,9 m/sec et 49,5% avaient une VOPcf supérieure à 10 m/sec.

Nous avons défini dans notre population, une VOPcf élevée en prenant une valeur seuil correspondant au 75<sup>e</sup> percentile de la VOPcf de notre population, soit 13,2 m/sec (Table 3).

**Table 3: Données hémodynamiques (n=307)**

PP brachiale (mmHg)	60.5 ± 15.5	n=307
Sphygmocor® : VOPcf (m/sec)	11.1 ± 3.9	n=286
> 10m/sec	49.5 %	182/286
> 75e percentile (soit 13.2 m/sec)	25.9 %	74/286
DS (%)	8.7 ± 5.3	n=286
Sphygmocor®: ALX (%)	23.6 ± 13.3	n=288
Sphygmocor®: ALX @ 75	21.4 ± 11.9	n=288
Sphygmocor®: PP centrale (mmHg)	46.6 ± 14.9	n=288
> 60 mmHg	18.2 %	56/288
Index operateur	90.2 ± 12.2	n=288
pOpmètre® VOPdo (m/sec)	12.7 ± 8.9	n=211
Dont > 10 m/sec	40 %	123/211
Temps transit doigt (ms)	205 ± 20	n=211
Temps de transit orteil (ms)	271 ± 27	n=211
Différence doigt-orteil (ms)	65 ± 21	n=211
Coefficient de variabilité > 1	15.1 %	32/211

**Légendes** : PP : Pression Pulsée ; VOPcf : Vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale ; DS indice de variabilité des ondes de pouls = mesure de qualité correcte si DS < 10%, ALX : Index d'augmentation ; ALX @75 : Index d'augmentation rapporté à la fréquence cardiaque ; VOPdo : Vitesse de l'onde de pouls doigt-orteil.

La population avec une VOPcf > 13,2 m/sec comptait 74 patients, leur âge moyen étaient de 61 ± 10 ans, environ la moitié de ces patients était diabétique (47,3%) avec une néphropathie diabétique dans 25% des cas. Leur DFG estimé en MDRD était de 43 ± 18 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, et était significativement moins élevé que celle des patients ayant une VOPcf < 13,2 m/sec (p=0,008).

Leur index de résistance intra rénale était à 0,74 ± 0,07 ce qui était significativement plus élevé que dans la population n'ayant pas une VOP augmentée (p<0,0001) (Table 1).

### 3.2.2 Index d'augmentation (Alx) et Pression Pulsée centrale (PPc) :

L'Alx et la PPc ont été mesurés chez 288 patients. L'Alx@75 (ajusté à la fréquence cardiaque) moyen était de  $21,3 \pm 11,9$  %. La PPc moyenne était de  $46,64 \pm 14,9$  mmHg (Table 3).

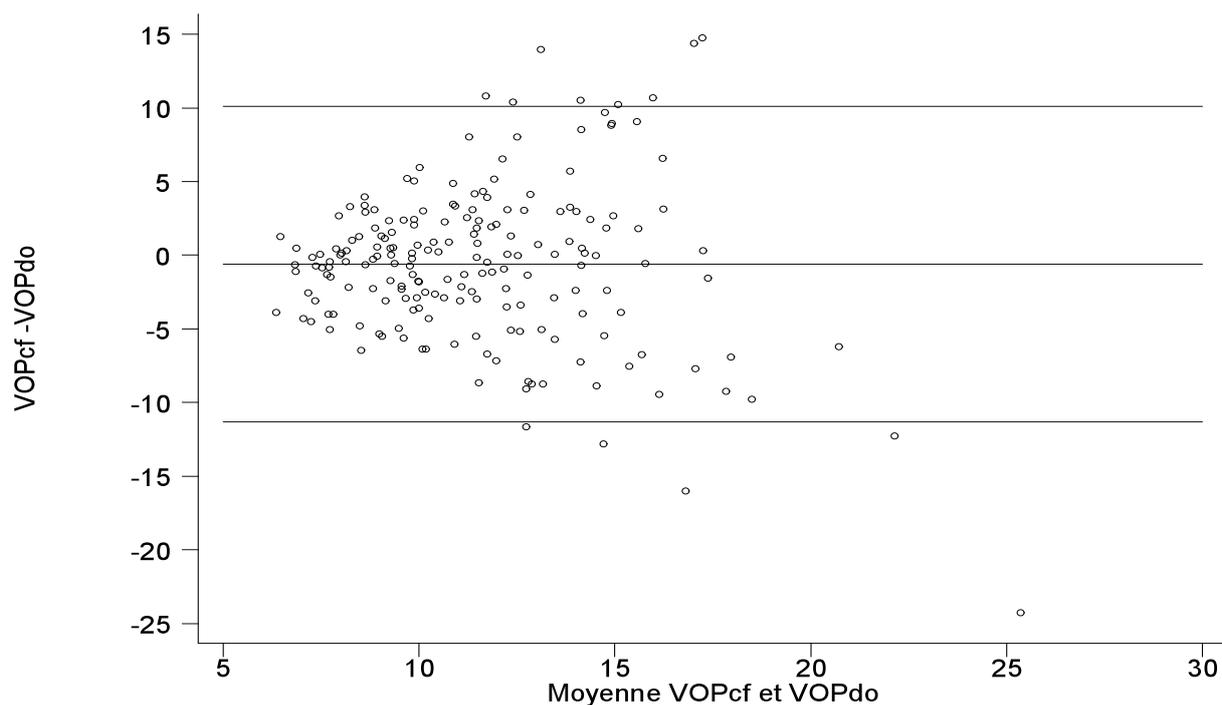
Chez les patients ayant une VOPcf  $> 13,2$  m/sec, la PPc était à  $53 \pm 14$  mmHg, significativement plus élevé que dans le groupe ayant une VOPcf  $< 13,2$ m/sec ( $p=0,0001$ ) (Table 1).

### 3.2.3 Vitesse de l'onde de pouls doigt orteil (VOPdo) :

La VOPdo moyenne, mesurée par le pOpmètre® chez 211 patients, était de  $12,7 \pm 8,9$  m/sec ; 40% des patients avait une VOPdo  $> 10$ m/sec. Le temps de transit au doigt était en moyenne de  $205 \pm 20$  m/sec et le temps de transit à l'orteil de  $271 \pm 27$  m/sec. (Table 3).

Un graphique de Bland et Altman (Figure 1) a été fait pour comparer chaque mesure de VOPdo à la mesure correspondante de VOPcf. Le biais retrouvé (moyenne des différences) était de  $-0,602$  ; les limites d'agrément étaient larges entre  $-11,315$  et  $10,109$  ce qui est en faveur d'une concordance assez faible entre nos mesures de VOPdo et VOPcf (IC95% [ $1,363$  ;  $0,157$ ]) (Figure 1).

**Figure 1 : Figure de Bland et Altman comparant VOPdo et VOPcf**



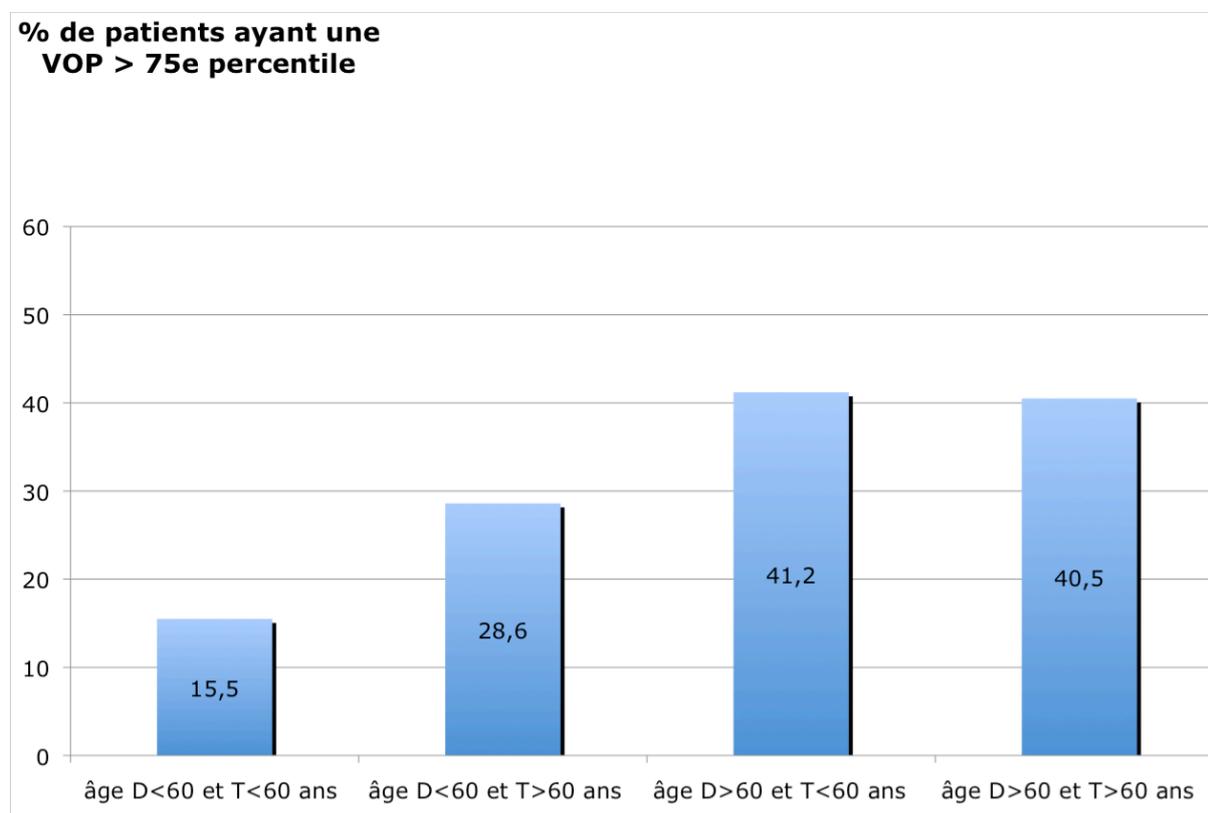
**Légendes :** VOPcf : Vitesse de l'Onde de Pouls carotido-fémorale ; VOPdo : Vitesse de l'Onde de Pouls doigt-orteil

### **3.3 : Relation entre rigidité artérielle et variables liées au donneur et à la greffe :**

#### *3.3.1 Rigidité artérielle et variables liées au donneur :*

Dans la population des patients ayant une VOPcf > 13,2 m/sec, l'âge du donneur était de  $62 \pm 14$  ans contre  $48 \pm 18$  ans chez les patients ayant une VOPcf < 13,2 m/sec ( $p < 0,0001$ ). De même l'âge du receveur était plus élevé chez les patients du groupe VOPcf > 13,2 m/sec :  $61 \pm 10$  ans contre  $51 \pm 17$  ans ( $p < 0,0001$ ) dans le groupe VOPcf < 13,2 m/sec) (Table 1).

**Figure 2 : Répartition de la population ayant une VOPcf > 75<sup>e</sup> percentile selon l'âge du donneur et du receveur**



**Légendes :** âgeD : âge du donneur ; âgeT : âge du receveur ; VOPcf : Vitesse de l'Onde de Pouls carotido-fémorale

En analyse univariée, l'âge du donneur et l'âge du receveur supérieurs à 60 ans étaient associés à un risque de VOPcf > 13,2 m/sec. Après ajustement sur l'âge du receveur, l'âge du donneur > 60 ans restait significativement associé au risque de VOPcf > 13,2 m/sec (OR=3,12 ; IC95% [1,23 ; 7,92] ; p=0,0169); contrairement à l'âge du receveur qui après ajustement sur l'âge du donneur n'était plus associé de façon significative à ce risque (Table 4 et Figure 2).

En analyse univariée, la cause du décès d'origine cardio-vasculaire et le sexe féminin chez le donneur étaient associés à un risque de VOPcf supérieure au 75<sup>e</sup> percentile mais

après ajustement sur l'âge du donneur ces variables n'étaient plus significativement associées à ce risque (Table 4).

**Table 4 : Relation VOPcf - données greffon et donneur**

	Univariée			Multivariée		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
<b>Régression logistique: risque de VOPcf &gt;75<sup>e</sup> percentile (13.2 m/sec)</b>						
		non ajustée		ajustée sur âge du receveur et du donneur		
Age donneur (> 60 ans)	<b>3.60</b>	<b>2.04-6.36</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>3.12</b>	<b>1.23-7.92</b>	<b>0.0169</b>
Age receveur (> 60 ans)	<b>2.96</b>	<b>1.68-5.24</b>	<b>0.0002</b>	1.21	0.47-3.11	0.7002
		non ajustée		ajustée sur l'âge du donneur		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Sexe donneur (homme vs femme)	<b>0.53</b>	<b>0.31-0.92</b>	<b>0.0231</b>	0.63	0.35-1.11	0.1110
Cause de décès (CV vs non CV)	<b>1.87</b>	<b>1.06-3.32</b>	<b>0.0313</b>	1.33	0.71-2.50	0.3704
IMC donneur (> 30 kg/m <sup>2</sup> )	1.71	0.82-3.57	0.1492	-		
Sérologie CMV donneur positive	1.26	0.72-2.18	0.4189	-		
Mise sous machine	<b>2.04</b>	<b>1.01-4.12</b>	<b>0.0481</b>	1.61	0.77-3.38	0.2061
Ischémie tiède (>60 min)	<b>2.11</b>	<b>1.16-3.81</b>	<b>0.0139</b>	<b>1.92</b>	<b>1.04-3.55</b>	<b>0.0383</b>
Ischémie froide (>24h)	0.62	0.26-1.47	0.2776	-		

**Légendes :** VOPcf : Vitesse de l'Onde de Pouls carotido-fémorale ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; CV : cardiovasculaire ; CMV : Cytomégalovirus

### 3.3.2 Rigidité artérielle et temps d'ischémie :

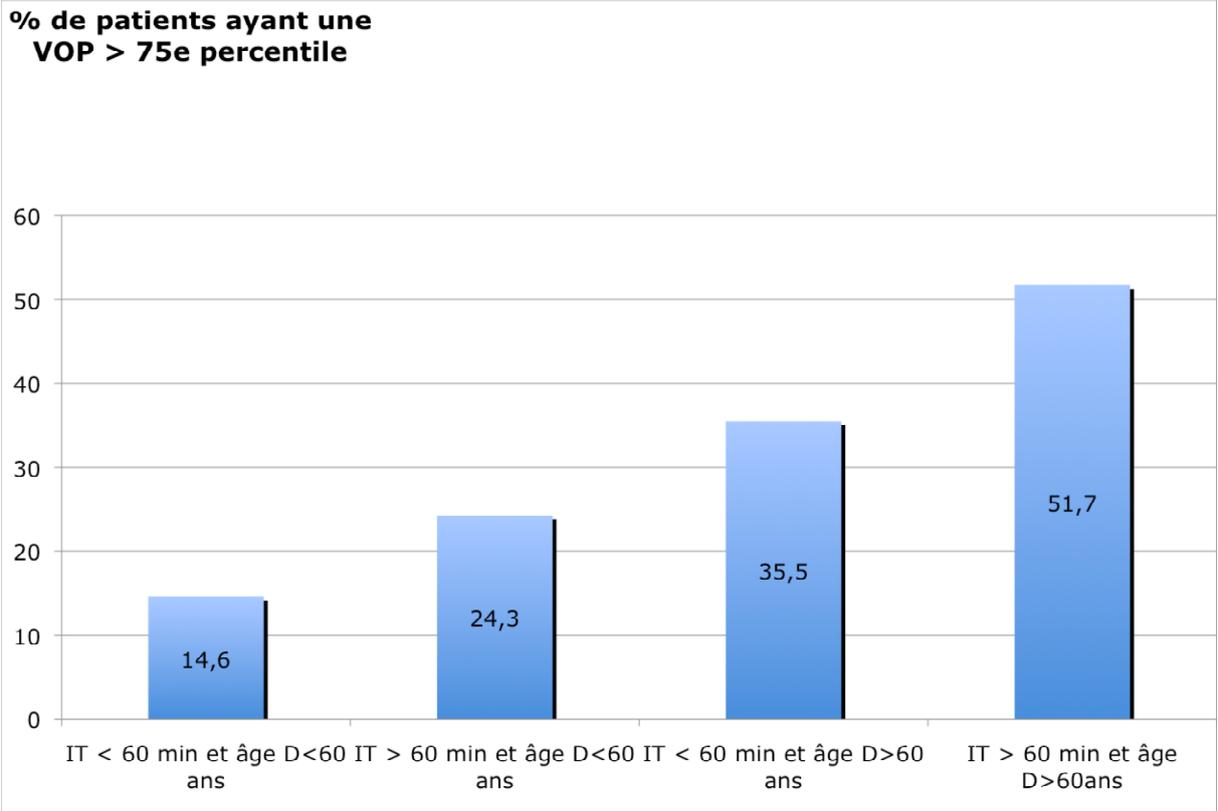
Chez les patients ayant une VOPcf > 13,2 m/sec, la durée d'ischémie tiède était significativement plus longue que chez les patients ayant une VOPcf < 13,2m/sec : 55 ± 17 contre 51 ± 17 minutes (p=0,0414) (Table 1).

En analyse univariée, le fait que le greffon ait été mis sur machine à perfuser et le temps d'ischémie tiède > 60 minutes étaient des facteurs associés au risque de VOPcf > 13,2 m/sec.

En analyse multivariée après ajustement sur l'âge du donneur, seule la durée d'ischémie tiède > 60 min (OR=1.92 ; IC95% [1,04 ; 3,55] ; p=0,0383) restait corrélée à une VOPcf >

13,2 m/sec. L'ischémie froide > 24h n'était pas associée à ce risque dans notre population (Table 4 et Figure 3).

**Figure 3 : Distribution des patients ayant une VOPcf > 13.2m/sec en fonction de l'ischémie tiède et de l'âge du donneur**



**Légendes :** VOPcf : Vitesse de l'Onde de Pouls carotido-fémorale ; IT : Ischémie Tiède ; D : Donneur.

### **3.4 Relation entre rigidité artérielle et traitement immunosuppresseur :**

#### *3.4.1 Répartition des traitements immunosuppresseurs :*

Les patients ayant une VOPcf > 13,2 m/sec étaient 83,8% à prendre des CNI ce qui constituait une différence significative avec les patients du groupe VOPcf < 13,2m/sec qui étaient 72,8% à prendre ce type d'immunosuppresseur (p=0,0112). Dans le groupe VOPcf > 13,2 cm/sec, ils étaient 21,6 % à prendre des mTORi. Ils n'existaient pas de différence entre les 2 groupes concernant la prise de corticoïdes, de MMF et d'azathioprine (Table 1).

#### *3.4.2 Anticalcineurines, inhibiteur de mTOR et rigidité artérielle :*

En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge du donneur, l'ischémie tiède, la pression artérielle moyenne (PAM) du patient et sa fonction rénale (DFG) , le traitement par mTORi était associé à un plus faible risque de VOPcf > 13,2 m/sec (OR=0.44 ; IC95% [0,21 ; 0,90] p=0.024) tandis que le traitement par CNI était associé à un risque plus important (OR=3.21 ; IC95% [ 1,42 ; 3,25 ] ; p=0.0048) de VOPcf > 13,2 m/sec . Des résultats similaires étaient retrouvés en ajustant le risque de VOPcf > 13,2 m/sec sur d'autres variables comme le diabète ou la CRP (Table 5).

Seul le traitement par CNI restait associé à une VOPcf augmentée après ajustement sur ces données et sur le traitement immunosuppresseur par CNI ou mTORi (OR= 3,26 ; IC95% [0,97 ; 10,98] p=0,0567) (Table 5).

**Table 5 : Relation VOPcf - traitements immunosuppresseurs****Régression logistique: risque de VOP > 75e percentile (13.2 m/sec)**

	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Ajustement	mTORi (oui vs non)			CNI (oui vs non)		
Age du donneur	0.46	0.23-0.93	0.0295	3.29	1.48-7.33	0.0035
Age du donneur et ischémie tiède	0.42	0.20-0.85	0.0159	3.39	1.51-7.60	0.0031
Age donneur, ischémie tiède, diabète	0.48	0.23-0.98	0.0442	2,97	1,31-6,73	0,009
Age donneur, ischémie tiède, PAM	0.44	0.21-0.90	0.0204	3.22	1.43-7.27	0.0048
Age donneur, ischémie tiède, PAM, CRP	0.43	0.21-0.89	0.0218	3,31	1,47-7,49	0,004
Age donneur, ischémie tiède, PAM, DFG	0.44	0.21-0.90	0.024	3,21	1,42-7,25	0,0049
Age donneur, ischémie tiède, PAM et immunosuppresseur*	1.01	0.34-3.00	0.9806	3.26	0.97-10.98	0.0567

**Légendes :** VOPcf: Vitesse de l'Onde de Pouls carotido-fémorale; PAM: Pression artérielle moyenne; CRP: Protéine C réactive; DFG: Débit de filtration glomérulaire estimée à partir de la créatininémie selon la formule MDRD

\*: autre immunosuppresseur: CNI pour le modèle concernant l'effet des mTORi; mTORi pour le modèle concernant l'effet des CNI.

Aucun effet d'interaction entre CNI et mTORi n'avait été mis en évidence (OR=0,66; IC95% [0,05; 8,06]; p=0,743), y compris après ajustement sur l'âge du donneur > 60ans et sur l'ischémie tiède > 60 minutes (OR=0,48; IC95% [0,04; 6,54]; p=0,583). Ce qui signifiait que l'effet des CNI sur la VOPcf n'était pas différent si les patients recevaient aussi un mTORi, et qu'à l'inverse, l'effet des mTORi sur la VOPcf n'était pas influencé par un traitement associé par CNI.

### 3.4.3 Age du receveur et impact des immunosuppresseurs sur la rigidité artérielle

L'effet des mTORi ajusté sur l'âge du donneur > 60 ans et sur l'ischémie tiède > 60 minutes était prédominant chez les patients âgés de plus de 60 ans avec OR=0,20; IC95% [0,06; 0,6] et p=0,0041 contre OR=0,73; IC95% [0,29; 1,81] et p=0,497 chez les patients ayant un âge inférieur à 60 ans (Table 6).

A l'inverse l'effet des CNI semblait identique quelque soit l'âge du patient avec OR=3,33 ; IC95% [1,15-9,65] ; p=0,0268 chez les patients ayant plus de 60 ans et OR=3,67 ; IC95% [1,03 ; 13,01] ; p=0,0442 chez ceux de moins de 60 ans (Table 6).

**Table 6 : Effet des immunosuppresseurs selon l'âge du donneur**  
**Régression logistique: risque de VOP > 75e percentile (13.2 m/sec)**

	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
	mTORi			CNI		
Ajustement sur l'âge du donneur > 60 ans et l'ischémie tiède > 60 min						
Age > 60 ans	0.20	0.06-0.6	0.0041	3.33	1.15-9.65	0.0268
Age < 60 ans	0.73	0.29-1.81	0.497	3.67	1.03-13.01	0.0442

**Légendes :** VOPcf : Vitesse de l'Onde de Pouls carotido-fémorale ; mTORi : inhibiteur de mTOR CNI : anticalcineurine

### 3.5 Relation entre rigidité artérielle et facteurs de risque cardiovasculaires :

#### 3.5.1 Rigidité artérielle et facteurs de risque cardiovasculaires « classiques » :

La fréquence des patients diabétiques était significativement plus élevée dans la population avec une VOPcf > 13,2 m/sec avec 47,3% de patients diabétiques (p<0,0001) (Table 1).

Dans cette population, le tabagisme était aussi plus important avec 41,7% de fumeurs actif ou sevré contre 33,5% dans la population des patients avec une VOPcf < 13,2 m/sec (Table 1).

**Table 7 : Données cardiovasculaires selon VOPcf (n=286)**

	VOPcf < 13.2 m/sec	VOPcf > 13.2 m/sec	p
	n=212	n=74	
<b>Données cardio-vasculaires</b>			
PAS (mmHg)	138 ± 15	144 ± 16	0.0013
PAD (mmHg)	80 ± 11	72 ± 12	0.4548
PP (mmHg)	59 ± 15	66 ± 16	0.0019
FC (bat/min)	71 ± 12	70 ± 11	0.5062
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.3 ± 3.8	24.1 ± 4	0.5165
<b>Antécédents</b>			
Diabète	17.5 %	47.3 %	< 0.0001
Antécédents de maladie athéromateuse	9.4 %	17.6 %	0.0806
Tabagisme actif+ ancien sevré	21.7 % + 11.8	12.1 % + 29.7	0.0008
FAV fonctionnelle	56.6 %	54.1 %	0.697
Parathyroïdectomie	3.4 %	1.4 %	0.92
Dialyse avant greffe: 0 /DP/HD	18 % / 12 % / 70 %	16 % / 11 % / 73 %	0.5933
<b>Données biologiques</b>			
Cholestérol total (mmol/L)	5.19 ± 1.29	5.16 ± 1.22	0.839
Cholestérol HDL (mmol/L)	1.33 ± 0.44	1.38 ± 0.48	0.9366
Cholestérol LDL (mmol/L)	3.18 ± 1.39	3.12 ± 1.65	0.4773
Triglycérides (mmol/L)	1.75 ± 1	1.87 ± 1.17	0.2399
<b>Traitements en cours</b>			
Nombre de classes d'antihypertenseurs 0/1/2/3 >3	14.6% / 30.2% / 29.7% / 14.6% / 10.9%	6.9% / 17.5% / 21.6% / 28.4% / 25.7%	
Inhibiteur calcique	45.3 %	68.9 %	< 0.0001
Diurétique	11.8 %	31.1 %	0.0001
Bétabloquant	59 %	63.5 %	0.6713
IEC et/ou ARA2	42.9 %	45.9 %	0.4733
Statine	43.9 %	52.7 %	0.3819
Ezétimibe	6.6 %	5.4 %	0.8454
AVK	13.7 %	10.8 %	0.3803
Antiagrégants plaquettaires	16.5 %	31.1 %	0.016
EPO	13.7 %	27 %	0.0085

**Légendes :** VOPcf : Vitesse de l'Onde de Pouls carotido-fémorale ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; PAS : Pression artérielle systolique ; PAD : Pression artérielle diastolique ; PP : pression Pulsée ; FC : Fréquence cardiaque ; FAV : Fistule artério-veineuse ; DP : Dialyse péritonéale ; HD : Hémodialyse ; IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA 2 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 ; AVK : Anti vitamine K ; EPO : Érythropoïétine.

On notera qu'il n'existait pas de différence significative entre les populations VOPcf > 13,2 m/sec et VOPcf < 13,2 m/sec concernant le bilan lipidique, les antécédents de maladie athéromateuse et l'IMC (Table 7).

Les patients ayant une VOPcf > 13,2 m/sec étaient 54,1 % à prendre 3 ou plus de 3 antihypertenseurs alors que les patients avec une VOPcf < 75<sup>e</sup> percentile étaient 25,5% (Table 7).

### *3.5.2 Rigidité artérielle et pression artérielle périphérique:*

La pression artérielle systolique (PAS) mesurée au niveau brachial ainsi que la pression pulsée (PP) étaient significativement plus hautes chez les patients ayant une VOPcf augmentée avec une PAS moyenne à  $144 \pm 16$  mmHg ( $p=0,0013$ ) et une PP moyenne à  $66 \pm 16$  mmHg ( $p=0,0019$ ) (Table 7).

Les patients ayant une VOPcf > 13,2 m/sec étaient 54,1 % à prendre 3 ou plus de 3 antihypertenseurs alors que les patients avec une VOPcf < 75<sup>e</sup> percentile étaient 25,5% (Table 7).

### *3.4.3 Rigidité artérielle et traitements antihypertenseurs :*

Concernant les classes de traitements antihypertenseurs il existait une différence significative uniquement pour les inhibiteurs calciques et les diurétiques : 68,9% des patients prenant des inhibiteurs calciques et 31,1% des patients prenant des diurétiques dans le groupe VOPcf > 13,2 m/sec contre respectivement 45,3% ( $p<0,0001$ ) et 11,8% ( $p<0,0001$ ) (Table 7). En analyse univariée, les traitements par inhibiteur calcique et par diurétique étaient associés au risque de VOPcf > 13,2 m/sec avec, pour les inhibiteurs calciques OR = 3,26 IC95% [1,80 ; 5,89] ( $p<0,0001$ ) et pour les diurétiques OR = 3,43 IC95% [1,79 ; 6,60] ( $p=0,0002$ ). En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge du donneur, le temps d'ischémie tiède, le nombre de traitements antihypertenseurs, la pression artérielle moyenne, le traitement par CNI ou mTORi : le fait d'être traité par

inhibiteur calcique ou par diurétique n'était plus statistiquement relié au risque de VOPcf > 13,2 m/sec (Table 8).

**Table 8: Relations VOPcf - traitement antihypertenseur (n=286)**

Régression logistique: risque de VOPcf > 75 <sup>e</sup> percentile (13.2 m/sec)		OR	IC 95%	P
<b>Inhibiteur calcique</b>				
	univariée	<b>3.26</b>	<b>1.80-5.89</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
	ajustement sur âge du donneur, ischémie tiède, nombre de traitement antihypertenseur, PAM, CNI, mTORi	1.54	0.74-3.21	0.2466
<b>Diurétiques</b>				
	univariée	<b>3.43</b>	<b>1.79-6.60</b>	<b>0.0002</b>
	ajustement sur âge du donneur, ischémie tiède, nombre de traitement antihypertenseur, PAM, CNI, mTORi	1.58	0.68-3.67	0.2886

**Légendes :** VOPcf : Vitesse de l'Onde de Pouls carotido-fémorale ; PAM : Pression artérielle moyenne ; CNI : anticalcineurine ; mTORi : inhibiteur de mTOR

### 3.6 Relation entre rigidité artérielle et numération lymphocytaire :

#### 3.6.1 Populations lymphocytaires :

Il n'existait pas de différence significative entre les groupes VOPcf < 13,2 m/sec et VOPcf > 13,2 m/sec concernant l'induction immunosuppressive par SAL qui était d'environ 44% dans les 2 groupes (p=0,55) (Table 9).

Concernant les populations lymphocytaires, il existait des différences statistiquement significatives entre les groupes VOPcf < 13,2 m/sec et VOPcf > 13,2 m/sec pour les lymphocytes totaux (respectivement  $1346 \pm 785/\text{mm}^3$  et  $1096 \pm 602/\text{mm}^3$ , p=0,0163) ; les CD19+ (respectivement  $157 \pm 142/\text{mm}^3$  et  $106 \pm 77/\text{mm}^3$ , p=0,0216) et les NKCD56+ (respectivement  $135 \pm 106/\text{mm}^3$  et  $103 \pm 98/\text{mm}^3$ , p=0,0199) (Table 9).

**Table 9 : Numération lymphocytaire selon la VOPcf**

	VOPcf < 13.2 m/s	VOPcf > 13.2 m/s	p
	n=212	n=74	
Induction par SAL	44 %	43.8 %	0.5500
<b>lymphocytes totaux (/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>1346 ± 785</b>	<b>1096 ± 602</b>	<b>0.0163</b>
<b>CD19+ (/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>157 ± 142</b>	<b>106 ± 77</b>	<b>0.0216</b>
CD3+ (/mm <sup>3</sup> )	1027 ± 690	865 ± 544	0.0818
CD3+CD4+ (/mm <sup>3</sup> )	615 ± 445	500 ± 342	0.0605
CD8+ (/mm <sup>3</sup> )	434 ± 312	380 ± 271	0.1521
<b>NK CD56+ (/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>135 ± 106</b>	<b>103 ± 98</b>	<b>0.0199</b>

**Légendes :** VOPcf : Vitesse de l'Onde de Pouls carotido-fémorale ; SAL : Sérum anti lymphocytaire.

### 3.6.2 Rigidité artérielle et lymphocytes CD56+ :

En analyse univariée, le fait d'avoir des lymphocytes NK CD56+ > 150/mm<sup>3</sup> était associé à un moindre risque d'avoir une VOPcf > 13,2 m/sec (OR=0,44 ; IC 95% [0,22 ; 0,88] ; p=0,0194) (Table 10).

En analyse multivariée après ajustement sur l'âge du donneur > 60 ans, sur le temps d'ischémie tiède > 60 minutes et sur le traitement d'induction par SAL, cet effet « protecteur » associé à des lymphocytes CD56+ > 150/mm<sup>3</sup> restait statistiquement significatif avec OR=0,48 ; IC95% [ 0,24 ; 0,99] ; p=0,0307 ; en ajustant sur l'âge du receveur > 60 ans, sur le temps d'ischémie tiède > 60 minutes et sur le traitement d'induction par SAL , cette tendance persistait mais n'était plus significative (OR=0,5 ; IC95% [0,24 ; 1,02] ; p=0,057) (Table 10).

### 3.6.3 Rigidité artérielle et lymphocytes CD19+ :

En analyse univariée, le fait d'avoir des lymphocytes CD19+ < 200/mm<sup>3</sup> était associée au risque d'avoir une VOPcf > 13,2 m/sec (OR=2,98 ; IC95% [1,35 ; 6,80] ; p=0,0070) (Table 10).

**Table 10: Relations VOPcf- numération lymphocytaire (n=286)****Régression logistique: risque de VOP>75<sup>e</sup> percentile (13.2 m/sec)**

	OR	IC 95%	P
<b>CD56+ &gt; 150/mm<sup>3</sup></b>			
univariée	<b>0.44</b>	<b>0.22-0.88</b>	<b>0.0194</b>
Aj. sur âge du donneur, ischémie tiède et SAL	<b>0.48</b>	<b>0.24-0.99</b>	<b>0.0307</b>
Aj. sur âge du receveur, ischémie tiède et SAL	0.50	0.24-1.02	0.0571
<b>CD19+ &lt; 200/mm<sup>3</sup></b>			
univariée	<b>2.98</b>	<b>1.35-6.80</b>	<b>0.0070</b>
Aj. sur âge du donneur, ischémie tiède et SAL	2.03	0.89-4.65	0.0923
Aj. sur âge du receveur, ischémie tiède et SAL	2.13	0.93-4.86	0.0726

**Légendes :** VOPcf : Vitesse de l'Onde de Pouls carotido-fémorale ; SAL : Sérum anti lymphocytaire ; Aj. : Ajustement

En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge du donneur > 60 ans, sur le temps d'ischémie tiède > 60 minutes et sur le traitement d'induction par SAL, l'association entre les lymphocytes CD19+ < 200/mm<sup>3</sup> et le risque de VOPcf > 13,2m/sec n'était plus statistiquement significatif (OR= 2,03 IC95% [0,89 ; 4,65] ; p=0,0923). De même cette association n'était plus significative après l'ajustement sur l'âge du receveur > 60 ans, sur le temps d'ischémie tiède > 60 minutes et sur le traitement d'induction par SAL (OR=2,13 ; IC95% [0,93 ; 4,86] ; p=0,0726) (Table 10).

## **4. Discussion :**

### **4.1 Principaux résultats :**

Dans notre population de 307 patients transplantés rénaux, nous avons retrouvé plusieurs facteurs, associés de façon indépendante à une rigidité artérielle augmentée : l'âge du donneur supérieur à 60 ans, l'ischémie tiède supérieure à 60 minutes, l'immunosuppression par anticalcineurines (CNI).

A l'inverse un traitement par inhibiteur de mTOR (mTORi) et un taux de lymphocytes NK CD56+ supérieur à 150/mm<sup>3</sup> était associés dans notre population à une diminution du risque d'avoir une VOPcf > 13,2m/sec.

### **4.2 Importance de l'âge du donneur sur la rigidité artérielle du receveur**

Dans notre population, il existait une association plus forte entre l'âge du donneur > 60 ans et la rigidité artérielle du receveur qu'entre l'âge du receveur > 60 ans et sa rigidité artérielle.

Cette association entre âge du donneur et rigidité artérielle avait déjà été décrite en 2006<sup>24</sup>, puis confirmée par Delahousse et al en 2008<sup>11</sup> qui montrait alors que cette association était indépendante de l'âge du receveur, de son sexe, de sa pression artérielle moyenne et de sa fonction rénale. En effet, en étudiant la VOPcf de 74 patients transplantés rénaux à 3 mois puis à 12 mois de greffe, ils retrouvaient une diminution significative de la VOPcf chez les patients ayant reçu un rein d'un donneur jeune (âgé de moins de 41 ans) et une augmentation significative de la VOPcf chez les patients receveurs d'un greffon de donneur âgé de plus de 53 ans, à 12 mois de la transplantation rénale. Ils montraient ainsi que la modification des paramètres de rigidité artérielle des grosses artères du patient transplanté rénal à 1 an de greffe, semblait principalement corrélée à l'âge de son donneur.

Dans l'étude de Zoungas<sup>25</sup> en 2004, portant sur 36 patients greffés rénaux, une amélioration des paramètres de rigidité artérielle était retrouvée à 1 an de la greffe, l'âge des donneurs n'était pas collecté mais l'âge moyen des receveurs étant de 46 ans, on peut penser que l'âge des donneurs avait été harmonisé avec celui des receveurs et ne dépassait pas 53 ans, ce qui explique probablement ces résultats.

Actuellement, de plus en plus de patients sont greffés avec des reins dit « marginaux », venant de « donneurs à critères élargis » (i.e. Expanded Criteria Donor (ECD)) c'est-à-dire des greffons provenant : soit de donneur âgé de 60 ans ou plus, soit de donneur âgé de 50 à 59 ans et avec 2 critères parmi : antécédent d'hypertension artérielle, créatininémie supérieure à 130  $\mu\text{mol/L}$  au prélèvement, décès par accident vasculaire cérébral. En France, les transplantations rénales réalisées à partir de reins issus de donneurs à critères élargis représentaient 47% des transplantations à partir de donneurs décédés en 2013.

L'absence d'amélioration voire l'aggravation des paramètres de rigidité artérielle chez les patients recevant un rein d'un donneur âgé pourrait expliquer l'augmentation relative de la mortalité constatée chez les patients recevant un greffon d'ECD en comparaison aux patients recevant un greffon d'un donneur dit « optimal »<sup>26,27</sup>.

Les hypothèses concernant les mécanismes physiopathologiques reliant l'âge du donneur et les propriétés mécaniques des artères du receveur après un an de greffe sont multiples.

Parmi ces mécanismes, les phénomènes inflammatoires ont une place prépondérante. Il a été montré que ces phénomènes sont associés à une augmentation de la VOPcf<sup>28,29</sup>. Reutzel et al.<sup>30</sup> ont montré chez le rat, que l'âge élevé du donneur intensifiait la réponse immune immédiate après transplantation. Les conséquences des modifications immunologiques liées à cette réponse immune augmentée chez les patients greffés à partir d'un donneur âgé peuvent être évoquées. En effet cette réponse immune

provoque des modifications structurales sur la paroi de l'intima qui pourrait augmenter la rigidité artérielle<sup>31</sup>.

Des phénomènes non immunologiques peuvent aussi être impliqués et notamment l'altération liée à l'âge<sup>32</sup>, des fonctions endocrines et métaboliques du rein greffé. En effet ces dysfonctions pourraient jouer un rôle sur les modifications de la paroi des vaisseaux du receveur. Les mécanismes physiopathologiques permettant d'expliquer les conséquences de ces dysfonctions sur les artères du receveur ne relèvent alors plus seulement du domaine de la transplantation rénale, mais plus globalement des interactions majeures entre rein et système cardiovasculaire, qui sont actuellement le sujet de nombreuses études<sup>33,34</sup>.

Dans notre étude, nous retrouvons aussi des index de résistance intra-rénale significativement plus élevés dans le groupe de patients ayant une VOPcf augmentée. Ces données ont récemment été retrouvées par Calabria<sup>35</sup> qui a montré une corrélation entre la VOPcf et les index de résistance de 218 patients ayant une hypertension artérielle essentielle. Ces résultats permettent donc d'évoquer un lien physiopathologique fort entre l'altération de la microcirculation rénale et une atteinte de la paroi des gros vaisseaux dont les mécanismes sont encore à l'étude.

### **4.3 Conséquences de l'ischémie-reperfusion sur la rigidité artérielle :**

Dans notre étude, une durée d'ischémie tiède supérieure à 60 minutes était indépendamment corrélée à une augmentation de la VOPcf. Ce temps d'ischémie dite tiède, correspond au moment de la réalisation des anastomoses vasculaires par le chirurgien qui réalise la transplantation, le greffon étant alors réchauffé mais non perfusé. Aucune étude sur l'effet de ce paramètre, principalement lié à la technique chirurgicale, sur la rigidité artérielle n'a été retrouvée dans la littérature.

Chez 103 patients transplantés rénaux avec un donneur cadavérique, Strozecki et al.<sup>36</sup> retrouvait une association entre une ischémie froide supérieure à 24h et une VOPcf augmentée, ce que nous ne retrouvons pas dans notre étude.

On sait que les temps d'ischémie froide et tiède influencent l'évolution de la fonction rénale et sont des facteurs de risque de reprise retardée de fonction rénale (DGF)<sup>37,38</sup> par le biais des lésions, dites d'ischémie-reperfusion, qu'ils provoquent.

L'ischémie-reperfusion correspond à un ensemble de processus physiopathologiques liés à la procédure de transplantation<sup>39</sup> : l'hypoxie liée à l'ischémie et l'hypothermie, contemporaines de la conservation provoquent des lésions tissulaires et une production de radicaux libres, qui sont paradoxalement aggravés au moment de la reperfusion car s'y associe alors une activation de l'immunité innée. L'activation des récepteurs TLRs (Toll Like Receptors) des cellules endothéliales au moment de cette reperfusion provoque l'apparition de lésions vasculaires<sup>40</sup>.

D'autre part la réponse immune post transplantation pourrait être potentialisée par l'association d'une ischémie tiède longue avec un âge du donneur élevé<sup>41</sup>.

Bien que dans notre étude, la reprise retardée de fonction rénale (DGF), qui est la conséquence la plus évidente cliniquement des lésions d'ischémie-reperfusion, ne soit pas associée à l'augmentation de la VOPcf, l'influence des temps d'ischémie sur ce

paramètre met en exergue le rôle potentiel des lésions d'ischémie-reperfusion dans l'augmentation de la rigidité artérielle du receveur.

On peut en effet penser que les lésions tissulaires et endothéliales provoquées par les phénomènes d'ischémie-reperfusion sont à l'origine de modifications structurelles de la paroi des vaisseaux du greffon avec atteinte de la microcirculation rénale, qui elle-même joue un rôle sur la paroi des grosses artères, et ceci même lorsque ces lésions sont suffisamment minimales pour ne pas provoquer de retard de reprise de fonction du greffon.

Les facteurs favorisant une ischémie tiède supérieure à 60 minutes, sont liés en grande partie, à la technique chirurgicale et il peut donc être difficile d'impacter sur ce paramètre, qui dépend principalement de l'entraînement du chirurgien. Cependant parmi les facteurs favorisant une durée d'ischémie tiède longue, la qualité et le nombre de vaisseaux du greffon ainsi que la qualité des vaisseaux du receveur, sont des données importantes, hors ce sont des facteurs qui peuvent être eux-mêmes associés à une rigidité artérielle augmentée.

Lors des procédures de transplantation à partir de donneur dit « à cœur arrêté » (Maastricht 2), ou à partir de donneur ayant eu une hémodynamique difficile à maintenir avant le prélèvement, des épisodes plus ou moins prolongés d'hypoperfusion rénale ont lieu<sup>42,43</sup>. Ces épisodes peuvent correspondre sur le plan physiopathologique à l'ischémie tiède.

Aucune étude évaluant la VOPcf des patients ayant reçu un rein de donneur dit « à cœur arrêté » n'a été réalisée, et il serait intéressant pour confirmer le rôle éventuel des lésions d'ischémie-reperfusion sur la rigidité artérielle du receveur d'étudier les paramètres hémodynamiques de ces patients qui ont reçu un greffon ayant eu une ischémie tiède prolongée.

### **4.3 Anticalcineurines : facteur de risque ; inhibiteur de mTOR : facteur protecteur**

Nous avons retrouvé dans notre étude, qu'un traitement par anticalcineurines (CNI) était un facteur de risque de VOPcf augmentée même après ajustements multiples.

L'effet délétère des CNI sur les cellules endothéliales a déjà été montré in vitro<sup>44</sup>, et même si les résultats des études in vivo sont contradictoires quand aux effets sur la rigidité artérielle<sup>13,45,46</sup>, la tendance prédominante est celle que l'on confirme avec les résultats de notre étude, c'est-à-dire une association nette entre le traitement par CNI et une rigidité artérielle augmentée.

Plusieurs études ont été menées pour comparer les effets des 2 types d'anticalcineurines : tacrolimus et cyclosporine A<sup>12,13,25</sup>, et c'est en étudiant 152 patients transplantés rénaux<sup>47</sup>, que l'équipe de Strozecki a pu montrer que les patients ayant un traitement par la cyclosporine avaient une VOPcf significativement plus élevée que le groupe recevant un traitement par tacrolimus.

Cet effet plus marqué de la cyclosporine A pourrait être attribué à sa participation plus importante dans le phénomène de dysfonction endothéliale qui se développe chez les patients transplantés rénaux<sup>48,49</sup>; son utilisation étant à l'origine d'une production excessive d'endothéline-1 associée à une perte d'élastine et à une accumulation de collagène<sup>50</sup>.

Une étude sur des artères de rats<sup>51</sup> montrait en 2004 que le traitement par cyclosporine aggravait nettement l'hyperplasie intimale alors que le tacrolimus ne modifiait pas l'épaisseur des artères et que les inhibiteurs de mTOR, par leur vertu anti-proliférative, amélioraient cette hyperplasie intimale des vaisseaux.

Dans notre étude, le traitement par inhibiteur de mTOR est effectivement associé à une diminution du risque de VOPcf élevée.

Il a été montré que le sirolimus diminuait la progression des lésions athéromateuses<sup>52</sup> et que l'évérolimus prévenait la vasculopathie d'allogreffe chez les transplantés

cardiaques<sup>53</sup> et inhibait le processus fibrosant dans les tissus<sup>54</sup>.

En 2008, une étude<sup>55</sup> a montré que la VOPcf de 17 patients greffés rénaux, chez qui le traitement par cyclosporine était changé pour l'évérolimus, restait stable, tandis que la VOPcf des patients du groupe contrôle sous traitement par cyclosporine, augmentait à 15 mois de la greffe.

En 2011 dans l'étude de Van Laecke<sup>10</sup>, le traitement par inhibiteur de mTOR était associé à une VOPcf plus faible ; puis l'équipe de Joannidès<sup>15</sup> a montré sur un effectif de 48 patients, une amélioration significative de la rigidité artérielle chez les patients ayant un traitement par mTORi en comparaison avec des patients sous cyclosporine ; mais ces données étaient controversées<sup>16</sup> et notre étude permet donc de confirmer ces résultats sur un plus large effectif.

Les inhibiteurs de mTOR semblent donc avoir un effet positif sur la VOPcf et ceci malgré ses effets secondaires métaboliques connus notamment l'augmentation de la fréquence des diabètes apparus après la greffe (i.e New Onset Diabetes After Transplantation (NODAT))<sup>56,57</sup> et des dyslipidémies<sup>58</sup> qui sont pourtant des facteurs associés à une augmentation de la rigidité artérielle<sup>59-61</sup>. On peut penser que l'effet positif des mTORi sur la paroi des artères a un impact plus important sur la rigidité artérielle que leurs effets délétères métaboliques.

Dans notre étude, l'effet négatif des CNI sur la VOPcf semblait identique chez les patients ayant plus de 60 ans et chez ceux ayant moins de 60 ans.

A l'inverse nous avons montré que l'effet « protecteur » des mTORi était beaucoup plus marqué chez les patients âgés de plus de 60 ans. Cet effet de l'âge sur l'influence du traitement par mTORi sur la rigidité artérielle n'avait pas été étudié. Cependant, en raison de ses vertus antiprolifératives, particulièrement intéressante chez les patients plus âgés, des études ont été réalisées pour évaluer ce traitement spécifiquement chez les patients âgés de plus de 60 ans.

L'étude EVEROLD, qui avait pour but d'étudier le bénéfice de l'évérolimus dans les greffes rénales avec donneur âgé/receveur âgé, a inclus 304 patients et a donné de bons résultats en terme de survie patient et greffon. Les trois bras (cyclosporine, cyclosporine en traitement initial avec switch pour l'évérolimus à 6 semaines de greffe, évérolimus d'emblée) semblent équivalents en terme de résultats cliniques à un an (fonction rénale, rejet) mais la tolérance de l'évérolimus dans cette population de receveur de plus de 60 ans était médiocre.

Bien que l'âge semble être un facteur de risque de mauvaise tolérance nécessitant l'arrêt du traitement par mTORi<sup>62</sup> chez les patients de plus de 60 ans, son rôle est particulièrement bénéfique sur la rigidité artérielle de cette population.

#### **4.4 Lymphocytes NK CD56+**

Nous avons également retrouvé que le taux de lymphocytes CD56+ > 150/mm<sup>3</sup> était statistiquement associé à un moindre risque d'avoir une rigidité artérielle augmentée, après ajustement sur l'âge du donneur > 60 ans, sur le temps d'ischémie tiède > 60 minutes et sur le traitement d'induction par SAL.

L'association entre numération lymphocytaire et rigidité artérielle n'a, a priori, pas été étudié mais l'association entre lymphocytes et athérosclérose est connue depuis 1986 et la description de la présence de lymphocytes au sein des lésions athérosclérotiques par Hansson et al<sup>63</sup>.

Les lymphocytes NK interviennent dans une part importante de l'immunité innée, ils jouent un rôle précoce dans l'élimination des agents pathogènes et des cellules tumorales<sup>64</sup>.

Dans des modèles murins il a été montré que les NK étaient associés à la formation de l'athérosclérose notamment par la production de cytokines pro inflammatoires<sup>65</sup>. Plusieurs études montrent une association entre des patients ayant une maladie

athéromateuse et un taux élevé de lymphocytes NK circulant<sup>66,67</sup>; cependant à l'inverse l'équipe de Bruunsgaard<sup>68</sup> montre qu' une diminution de l'activité cytotoxique des NK était associé à une maladie athéromateuses chez les patients âgés .

Au final le rôle des lymphocytes NK CD56+ sur la rigidité artérielle reste à déterminer.

#### **4.5 Conséquences cliniques :**

Notre étude met en évidence des facteurs associés à une rigidité artérielle augmentée, qui est un très bon marqueur du risque cardiovasculaire dans cette population<sup>5</sup>: l'âge du donneur supérieur à 60 ans, une durée d'ischémie tiède supérieure à 60 minutes et le traitement par CNI. A l'inverse certains facteurs semblent associés à une diminution de la rigidité artérielle comme le traitement par inhibiteur de mTOR.

Ces facteurs sont donc à prendre en compte dans la gestion globale du risque cardiovasculaire de nos patients.

Chez les patients ayant reçu un greffon de donneur à critères élargis ou ayant eu une ischémie tiède longue, il faudra par exemple réaliser un contrôle strict des facteurs de risque cardiovasculaires « classiques » : contrôle de la pression artérielle, de la dyslipidémie, sevrage du tabac et éventuellement envisager une stratégie immunosuppressive minimisant les CNI au profit des inhibiteurs de mTOR d'autant plus si le patient greffé est lui-même âgé de plus de 60 ans.

#### **4.6 Forces et limites du travail**

La principale force de notre étude est la taille de la cohorte étudiée : 307 patients transplantés rénaux, ainsi que la réalisation de ce travail de manière prospective permettant ainsi un recueil exhaustif des données cliniques et biologiques et la réalisation de mesures des paramètres hémodynamiques de bonne qualité.

Une autre force est la disponibilité de certaines données concernant le donneur qui sont

rarement étudiées, telle que l'ischémie tiède.

Enfin les résultats de cette étude nous permettent de faire la démonstration de messages simples avec des potentielles retombés cliniques sur la stratégie de prise en charge du risque cardiovasculaire de nos patients transplantés rénaux.

Une limitation dans ce travail est l'hétérogénéité de la cohorte de patients ayant été inclus avec notamment des temps de greffe très variables et l'absence de suivi longitudinal de l'évolution des paramètres hémodynamiques.

#### **4.7 Perspectives :**

Cette étude a permis de confirmer l'association de certains facteurs inhérents au statut de greffé rénal, comme l'âge du donneur et les traitements immunosuppresseurs, avec les paramètres de rigidité artérielle du patient receveur.

La physiopathologie permettant de relier directement l'âge du donneur à la rigidité artérielle du receveur fait intervenir des mécanismes complexes de régulation hémodynamique et confirme l'impact majeur du rein et de sa microcirculation, sur le système cardiovasculaire et la macrocirculation, y compris hors du champ de la transplantation rénale.

Cette étude a aussi mis en évidence des facteurs associés à la rigidité artérielle chez les patients transplantés rénaux qui n'avaient pas été évalués jusqu'ici : le rôle protecteur éventuel des lymphocytes NKCD56+ dont la physiopathologie reste à déterminer, ainsi que l'ischémie tiède ; cette découverte nécessite des investigations complémentaires pour confirmer le rôle éventuel des lésions d'ischémie-reperfusion sur la rigidité artérielle, en étudiant par exemple la rigidité artérielle des patients recevant des greffons de patients dit « à cœur arrêté ».

## **5. Conclusion**

Nous avons mis en évidence que l'âge du donneur semble être plus associée que l'âge du receveur à la rigidité artérielle des patients transplantés rénaux. Le risque de rigidité artérielle élevée chez le patient transplanté rénal pourrait être associé aux lésions d'ischémie reperfusion et au traitement par anticalcineurine. A l'inverse le traitement par inhibiteur de mTOR et un taux de lymphocytes NK CD56+ élevé pourrait être des facteurs diminuant ce risque.

## 6. Références bibliographiques

1. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int.* 2000;57(1):307–313. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00816.x.
2. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318–1327. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061.
3. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003;63(5):1852–1860. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00932.x.
4. Karras A, Haymann J-P, Bozec E, et al. Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertension.* 2012;60(6):1451–1457. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197210.
5. Barenbrock M, Kosch M, Jöster E, Kisters K, Rahn K-H, Hausberg M. Reduced arterial distensibility is a predictor of cardiovascular disease in patients after renal transplantation. *J Hypertens.* 2002;20(1):79–84. doi:10.1016/j.jbiotec.2005.01.009.
6. Verbeke F, Marechal C, Van Laecke S, et al. Aortic Stiffness and Central Wave Reflections Predict Outcome in Renal Transplant Recipients. *Hypertension.* 2011;58(5):833–838. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176594.
7. Bahous SA, Stephan A, Barakat W, Blacher J, Asmar R, Safar ME. Aortic pulse wave velocity in renal transplant patients. *Kidney Int.* 2004;66(4):1486–1492. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00912.x.
8. Claes KJ, Heye S, Bammens B, et al. Aortic calcifications and arterial stiffness as predictors of cardiovascular events in incident renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2013;n/a–n/a. doi:10.1111/tri.12151.
9. Ferro CJ, Savage T, Pinder SJ, Tomson CRV. Central aortic pressure augmentation in stable renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2002;62(1):166–171. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00407.x.
10. Van Laecke S, Marechal C, Verbeke F, et al. The relation between hypomagnesaemia and vascular stiffness in renal transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011;26(7):2362–2369. doi:10.1093/ndt/gfq728.
11. Delahousse M, Chaignon M, Mesnard L, et al. Aortic stiffness of kidney transplant recipients correlates with donor age. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(4):798–805. doi:10.1681/ASN.2007060634.
12. Martínez-Castelao A, Sarrias X, Bestard O, et al. Arterial elasticity measurement in renal transplant patients under anticalcineurin immunosuppression. *TPS.*

- 2005;37(9):3788–3790. doi:10.1016/j.transproceed.2005.10.078.
13. Seibert F, Behrendt C, Schmidt S, van der Giet M, Zidek W, Westhoff TH. Differential effects of cyclosporine and tacrolimus on arterial function. *Transpl Int*. 2011;24(7):708–715. doi:10.1111/j.1432-2277.2011.01265.x.
  14. Seibert FS, Steltzer J, Melilli E, et al. Differential impact of belatacept and cyclosporine A on central aortic blood pressure and arterial stiffness after renal transplantation. *Clin Transplant*. 2014;28(9):1004–1009. doi:10.1111/ctr.12413.
  15. Joannidès R, Monteil C, de Ligny BH, et al. Immunosuppressant Regimen Based on Sirolimus Decreases Aortic Stiffness in Renal Transplant Recipients in Comparison to Cyclosporine. *American Journal of Transplantation*. 2011;11(11):2414–2422. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03697.x.
  16. Alpay N, Ozkok A, Caliskan Y, et al. Influence of conversion from calcineurin inhibitors to everolimus on fibrosis, inflammation, tubular damage and vascular function in renal transplant patients. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(6):961–967. doi:10.1007/s10157-014-0939-4.
  17. Zanolli L, Rastelli S, Inserra G, et al. Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;234(2):346–351. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.023.
  18. Yasmin. C-Reactive Protein Is Associated With Arterial Stiffness in Apparently Healthy Individuals. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004;24(5):969–974. doi:10.1161/01.ATV.zhq0504.0173.
  19. Booth AD, Wallace S, McEniery CM, et al. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: A model of vascular inflammation. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(2):581–588. doi:10.1002/art.20002.
  20. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, et al. Arterial Stiffness in Chronic Inflammatory Diseases. *Hypertension*. 2005;46(1):194–199. doi:10.1161/01.HYP.0000168055.89955.db.
  21. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445–448. doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
  22. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338–2350. doi:10.1093/eurheartj/ehq165.
  23. Alivon M, Vo-Duc Phuong T, Vignon V, et al. A novel device for measuring arterial stiffness using finger-toe pulse wave velocity: Validation study of the pOpmètre®. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(4):227–234. doi:10.1016/j.acvd.2014.12.003.
  24. Kneifel M, Scholze A, Burkert A, et al. Impaired Renal Allograft Function is Associated with Increased Arterial Stiffness in Renal Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2006;6(7):1624–1630. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01341.x.

25. Zoungas S, Kerr PG, Chadban S, et al. Arterial function after successful renal transplantation. *Kidney Int.* 2004;65(5):1882–1889. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00595.x.
26. OJO AO, HANSON JA, MEIER-KRIESCHE H-U, et al. Survival in Recipients of Marginal Cadaveric Donor Kidneys Compared with Other Recipients and Wait-Listed Transplant Candidates. 2001:1–9.
27. Merion RM, Ashby VB, WOLFE RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA.* 2005;294(21):2726–2733. doi:10.1001/jama.294.21.2726.
28. van Bussel BC, Schouten F, Henry RM, et al. Endothelial Dysfunction and Low-Grade Inflammation Are Associated With Greater Arterial Stiffness Over a 6-Year Period. *Hypertension.* 2011;58(4):588–595. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174557.
29. Jain S, Khera R, Medina VFC, Townsend RR, Chirinos JA. Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014;237(2):381–390. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.011.
30. Reutzel-Selke A, Jurisch A, Denecke C, et al. Donor age intensifies the early immune response after transplantation. *Kidney Int.* 2007;71(7):629–636. doi:10.1038/sj.ki.5002098.
31. Fujita M, Russell ME, Masek MA, Rowan RA, Nagashima K, Billingham ME. Graft vascular disease in the great vessels and vasa vasorum. *Hum Pathol.* 1993;24(10):1067–1072.
32. Diz DI, Lewis K. Dahl Memorial Lecture: The Renin-Angiotensin System and Aging. *Hypertension.* 2008;52(1):37–43. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.108985.
33. Yannoutsos A, Levy BI, Safar ME, Slama G, Blacher J. Pathophysiology of hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(2):216–224. doi:10.1097/HJH.000000000000021.
34. Georgianos PI, Sarafidis PA, Liakopoulos V. Arterial Stiffness: A Novel Risk Factor for Kidney Injury Progression? *Am J Hypertens.* 2015. doi:10.1093/ajh/hpv004.
35. Calabria J, Torguet P, Garcia I, et al. The Relationship Between Renal Resistive Index, Arterial Stiffness, and Atherosclerotic Burden: The Link Between Macrocirculation and Microcirculation. *J Clin Hypertens.* 2014;16(3):186–191. doi:10.1111/jch.12248.
36. Stróżecki P, Adamowicz A, Kozłowski M, Włodarczyk Z, Manitius J. Long graft cold ischemia time is associated with increased arterial stiffness in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2009;41(9):3580–3584. doi:10.1016/j.transproceed.2009.06.188.
37. Marzouk K, Lawen J, Alwayn I, Kiberd BA. The impact of vascular anastomosis time on early kidney transplant outcomes. 2013;2(1):1–1. doi:10.1186/2047-1440-2-8.

38. Irish WD. Nomogram for Predicting the Likelihood of Delayed Graft Function in Adult Cadaveric Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2967–2974. doi:10.1097/01.ASN.0000093254.31868.85.
39. de Groot H, Rauen U. Ischemia-Reperfusion Injury: Processes in Pathogenetic Networks: A Review. *Transplant Proc*. 2007;39(2):481–484. doi:10.1016/j.transproceed.2006.12.012.
40. Land WG. The Role of Postischemic Reperfusion Injury and Other Nonantigen-Dependent Inflammatory Pathways in Transplantation. *Transplantation Journal*. 2005;79(5):505–514. doi:10.1097/01.TP.0000153160.82975.86.
41. MD CD, MD XY, MD XG, et al. Synergistic effects of prolonged warm ischemia and donor age on the immune response following donation after cardiac death kidney transplantation. *Surgery*. 2013;153(2):249–261. doi:10.1016/j.surg.2012.07.035.
42. Morrissey PE, Monaco AP. Donation after circulatory death: current practices, ongoing challenges, and potential improvements. *Transplantation*. 2014;97(3):258–264. doi:10.1097/01.TP.0000437178.48174.db.
43. Summers DM, Watson CJE, Pettigrew GJ, et al. Kidney donation after circulatory death (DCD): state of the art. 2015:1–9. doi:10.1038/ki.2015.88.
44. Rouillet JB, Xue H, McCarron DA, Holcomb S, Bennett WM. Vascular mechanisms of cyclosporin-induced hypertension in the rat. *J Clin Invest*. 1994;93(5):2244–2250. doi:10.1172/JCI117222.
45. Kosch M, Hausberg M, Suwelack B. Studies on effects of calcineurin inhibitor withdrawal on arterial distensibility and endothelial function in renal transplant recipients1. *Transplantation Journal*. 2003;76(10):1516–1519. doi:10.1097/01.TP.0000092521.57633.BD.
46. Grąbczewska Z, Obońska K, Adamowicz A, Kasprzak M, Włodarczyk Z, Kubica J. Neither Cyclosporine nor Tacrolimus Deteriorate Endothelial Function in Renal Transplant Recipients Assessed With Reactive Hyperemia Index. *TPS*. 2013;45(4):1567–1570. doi:10.1016/j.transproceed.2012.12.020.
47. Stróżecki P, Adamowicz A, Włodarczyk Z, Manitius J. The Influence of Calcineurin Inhibitors on Pulse Wave Velocity in Renal Transplant Recipients\*. *Ren Fail*. 2007;29(6):679–684. doi:10.1080/08860220701460046.
48. Morris ST, McMurray JJ, Rodger RS, Farmer R, Jardine AG. Endothelial dysfunction in renal transplant recipients maintained on cyclosporine. *Kidney Int*. 2000;57(3):1100–1106. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00937.x.
49. Nickel T, Schlichting CL, Weis M. Drugs Modulating Endothelial Function after Transplantation. *Transplantation Journal*. 2006;82(Supplement 1):S41–S46. doi:10.1097/01.tp.0000231505.91988.26.
50. Wilasrusmee C, Da Silva M, Singh B, et al. Morphological and biochemical effects of immunosuppressive drugs in a capillary tube assay for endothelial dysfunction. *Clin Transplant*. 2003;17 Suppl 9:6–12.

51. Waller JR, Brook NR, Bicknell GR, Nicholson ML. Differential effects of modern immunosuppressive agents on the development of intimal hyperplasia. *Transpl Int*. 2004;17(1):9–14. doi:10.1007/s00147-003-0653-8.
52. Hester J, Schiopu A, Nadig SN, Wood KJ. Low-Dose Rapamycin Treatment Increases the Ability of Human Regulatory T Cells to Inhibit Transplant Arteriosclerosis In Vivo. *American Journal of Transplantation*. 2012;12(8):2008–2016. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04065.x.
53. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003;349(9):847–858. doi:10.1056/NEJMoa022171.
54. Hiemann NE, Wellnhofer E, Lehmkuhl HB, Knosalla C, Hetzer R, Meyer R. Everolimus Prevents Endomyocardial Remodeling After Heart Transplantation. *Transplantation Journal*. 2011;92(10):1165–1172. doi:10.1097/TP.0b013e3182332886.
55. Seckinger J, Sommerer C, Hinkel U-P, Hoffmann O, Zeier M, Schwenger V. Switch of immunosuppression from cyclosporine A to everolimus: impact on pulse wave velocity in stable de-novo renal allograft recipients. *J Hypertens*. 2008;26(11):2213–2219. doi:10.1097/HJH.0b013e32830ef940.
56. Roland M, Gatault P, Doute C, et al. Immunosuppressive medications, clinical and metabolic parameters in new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2008;21(6):523–530. doi:10.1111/j.1432-2277.2008.00640.x.
57. Lebranchu Y, Thierry A, Thervet E, et al. Efficacy and Safety of Early Cyclosporine Conversion to Sirolimus with Continued MMF-Four-Year Results of the Postconcept Study. *American Journal of Transplantation*. 2011;11(8):1665–1675. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03637.x.
58. Mulay AV, Cockfield S, Stryker R, Fergusson D, Knoll GA. Conversion From Calcineurin Inhibitors to Sirolimus for Chronic Renal Allograft Dysfunction: A Systematic Review of the Evidence. *Transplantation Journal*. 2006;82(9):1153–1162. doi:10.1097/01.tp.0000237101.58974.43.
59. Schram MT, Henry RMA, van Dijk RAJM, et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension*. 2004;43(2):176–181. doi:10.1161/01.HYP.0000111829.46090.92.
60. Stehouwer CDA, Henry RMA, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2008;51(4):527–539. doi:10.1007/s00125-007-0918-3.
61. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(6):1005–1011.
62. Verhave J, Boucher A, Dandavino R, et al. The incidence, management, and evolution of rapamycin-related side effects in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2014;28(5):616–622. doi:10.1111/ctr.12361.

63. HANSSON GK. smoothmusclecellsexpressHLA-DR, HLA-DQ and theinvariantgamma chain. 2006:1–8.
64. VanderLaan PA. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. The unusual suspects:an overview of the minor leukocyte populations in atherosclerosis. *The Journal of Lipid Research*. 2005;46(5):829–838. doi:10.1194/jlr.R500003-JLR200.
65. VanderLaan PA, Reardon CA, Sagiv Y, et al. Characterization of the Natural Killer T-Cell Response in an Adoptive Transfer Model of Atherosclerosis. *The American Journal of Pathology*. 2007;170(3):1100–1107. doi:10.2353/ajpath.2007.060188.
66. Hedrick CC. Lymphocytes in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015;35(2):253–257. doi:10.1161/ATVBAHA.114.305144.
67. Bondarenko S, Catapano AL, Norata GD. The CD1d-Natural Killer T Cell Axis in Atherosclerosis. *J Innate Immun*. 2014;6(1):3–12. doi:10.1159/000351034.
68. Bruunsgaard H, Pedersen AN, Schroll M, Skinhøj P, Pedersen BK. Decreased natural killer cell activity is associated with atherosclerosis in elderly humans. *Exp Gerontol*. 2001;37(1):127–136.

53 pages – 10 tableaux – 3 figures

**Résumé :**

**Introduction:** L'augmentation de la rigidité artérielle est associée à l'augmentation de la mortalité de cause cardiovasculaire chez les patients greffés rénaux. L'influence des caractéristiques du donneur, des lésions d'ischémie-reperfusion et des médicaments immunosuppresseurs sur l'élévation de la rigidité artérielle est mal connue.

**Objectif:** Etudier la relation entre l'existence d'une rigidité artérielle augmentée chez les patients transplantés rénaux et les caractéristiques du donneur, les conséquences de l'ischémie-reperfusion, l'utilisation de certains médicaments immunosuppresseurs et les sous populations lymphocytaires.

**Méthodes :** Étude prospective mono centrique incluant des patients transplantés rénaux suivis au CHU de Tours entre octobre 2012 et mars 2015. La pression artérielle brachiale et la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (VOPcf) par tonométrie d'aplanation (SphygmoCor®) ont été mesurées au décours d'une consultation de suivi habituelle. Nous avons recueilli des données du receveur et du donneur.

**Résultats :** 307 patients ont été inclus dans l'étude. Leur VOPcf moyenne était de 11.12+/-3.9 m/s. Dans cette population, une VOPcf élevée a été définie par une valeur supérieure au 75<sup>e</sup> percentile (13.2 m/sec). En analyse multivariée, la VOPcf élevée était significativement associée à l'âge du donneur > 60 ans (OR=3.12 ; p=0,0169) et à l'ischémie tiède > 60 min (OR=1.92, p=0,0383). L'âge du receveur était associé au risque de VOPcf élevée en analyse univariée, mais pas après ajustement sur l'âge du donneur. Le traitement par inhibiteur de mTOR était associé à un risque plus faible (OR=0.44 ; p=0.0204) tandis que le traitement par anti-calcineurines était associé à risque plus important (OR=3.22 ; p=0.0048) de VOP élevée. Seul le traitement par anti-calcineurine restait significatif après ajustements multiples. Un taux de NK CD56+ > 150/mm<sup>3</sup> est aussi associé à un risque plus faible de VOPcf élevée.

**Conclusion:** L'âge du donneur a plus d'influence que l'âge du receveur sur la rigidité artérielle du receveur. Le risque de rigidité artérielle élevée chez le patient transplanté rénal pourrait être associé aux lésions d'ischémie reperfusion et au traitement par anticalcineurines. A l'inverse le traitement par inhibiteur de mTOR et un taux de lymphocytes NK CD56+ élevé pourrait être des facteurs diminuant ce risque.

**Mots clés :** Rigidité artérielle

Greffe rénale

Age du donneur

Ischémie reperfusion

Traitements immunosuppresseurs

Président du Jury : Monsieur le Professeur Yvon LEBRANCHU

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Jean-Michel HALIMI

Monsieur le Professeur Matthias BUCHLER

Monsieur le Professeur Denis ANGOULVANT

Monsieur le Docteur Philippe GATAULT

**Date de la soutenance :** 28 mai 2015