

ANNEE 2021

N°

**Infarctus du myocarde après transplantation rénale : Un profil de
risque spécifique. Analyses issues du programme de médicalisation
des systèmes d'information (PMSI)**

**Myocardial Infarction after Kidney Transplantation:
A Risk and Specific Profile Analysis from a
Nationwide French Medical Information Database**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 31 mai 2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par DIDIER Romain, Gilbert

Né(e) le 10 février 1993

A Cluses (74)

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourtent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2021

N°

**Infarctus du myocarde après transplantation rénale : Un profil de
risque spécifique. Analyses issues du programme de médicalisation
des systèmes d'information (PMSI)**

**Myocardial Infarction after Kidney Transplantation:
A Risk and Specific Profile Analysis from a
Nationwide French Medical Information Database**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 31 mai 2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par DIDIER Romain, Gilbert

Né(e) le 10 février 1993

A Cluses (74)

Année Universitaire 2020-2021
au 1^{er} **Septembre 2020**

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANNE	Dermato-vénérologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépto-gastroentérologie

M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénérologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEUGRAND	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Professeur Gabriel LAURENT

Directeur de Thèse :

Professeur Yves COTTIN

Membres :

Professeur Jean Michel REBIBOU

Docteur Hugo DEBEAUMARCHE

Docteur Kilian FISCHER

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Au président du Jury, Monsieur le **Professeur Gabriel LAURENT**, merci pour vos conseils qui ont permis de me guider dans mon projet professionnel.

Au directeur de thèse, Monsieur le **Professeur Yves COTTIN**, merci de m'avoir encadré dans ce travail et de m'avoir soutenu.

A Monsieur le Professeur **Jean Michel REBIBOU**, merci d'avoir contribué à ce travail et d'avoir accepté d'en juger.

Aux **Docteurs Hugo DEBEAUMARCHE et Kilian FISCHER**, merci pour votre aide, votre disponibilité et ses semestres passés ensemble.

Mes études ont débuté en 2011 à la Faculté de Grenoble puis se sont poursuivies à Dijon en 2017. Les rencontres qui se sont offertes à moi pendant ces dix années n'ont eue de cesse que d'aiguiser ma curiosité puis ma détermination à me lancer dans l'étude de la cardiologie. C'est grâce à vous tous que j'ai pu faire face aux exigences requises par ces études de longue haleine.

Tout d'abord, j'ai toujours pu compter sur le soutien de **mes parents** Richard et Astrid et de **ma sœur** Pauline. Vous m'avez enseigné la persévérance, l'exigence, le respect et l'écoute. Grâce à vous, rien n'est impossible.

Mais ces études auraient été bien trop tristes si je ne t'avais pas rencontrée. Merci à toi **Amandine**, pour tes bons conseils, pour ton soutien, et pour avoir assisté aux très nombreuses répétitions de cette soutenance. Merci à **ma belle-famille**, Christine Gilbert et Julien, pour ces week-ends ressourçant et ces apéros au Porto.

Ces longues études ont été rendues néanmoins bien trop courtes grâce aux formidables amis qui ont accompagné mon parcours. Je pense bien sûr en premier lieu **aux potos** (Guillaume, Giulia, Adrien, Baptiste, Justine, Marie, Fanny, Astrid, Marion, Alizée, Aude, Axelle, Claire, Cédric, Geff, Lauriane, Manu et Pétra) et à nos week-ends de retrouvailles aussi nombreux sont-ils. Je pense bien sûr à **Fanny, Giulia** sans qui mes études n'auraient pas eu la même saveur. Je pense à **Guillaume** et à ses excès de vitesse qui auront eu raison de son moteur de voiture. Je pense aussi à **Alix, Paul, Xavier** et tant d'autres.

Après le concours de l'internat, les études m'ont mené à Dijon, à sa gastronomie et son bon vin. Merci à Céline, Adrien, Alban et Benjamin, je vous ai rencontrés pour la première fois place de la libération, et vous avez fait de mes 4 années d'internat un rêve éveillé.

A Alban, avec qui tout est allé crescendo, tu es sur le point de faire changer mes goûts musicaux et la sauce de mes tacos. **A Céline**, la reine des tombées et du CDT, avec qui j'ai pu découvrir la philatélie. Ces années auraient été bien trop pâles sans toi. (**Alex**, je suis obligé de te remercier à cet endroit très précis du texte). **A Benjamin**, pour avoir mis la barre aussi haute. Vivement un tartare de langoustine un midi à l'USIC. Avec Alban nous répondrons présents. **A Adrien** qui avait le caveau le plus sympa de Dijon. Tes biceps d'acier me donnent tous les jours une leçon de vie.

Mes jeunes semestres d'internat ont débuté à Macon puis au CHU à Dijon où j'ai fait la connaissance de **Kilian et de Victor** (l'interne à la Fiat 500 Rouge, le plus italien des cardiologues).

Puis j'ai rencontré le **Docteur Carole RICHARD** et le **Docteur Aurélie GUDJONCIK**. C'est avec vous que j'ai débuté ma formation et c'est à toutes les deux que je dois les bases de mes connaissances. J'ai ensuite fait la connaissance des **Docteur Marie FICHOT, Docteur Guillaume POROT** (et ses conseils avisés en matière d'œnologie), **Docteur Nicolas MAILLOT et Docteur Raphael ROBERT**. Mes jeunes semestres d'interne n'auraient pas été ce qu'ils ont été sans vous et sans votre bienveillance.

Mon cursus m'aura mené à rencontrer le **Docteur Julien AULAGNE** en rééducation, je salue son l'humilité et sa gentillesse. C'est un plaisir de travailler à tes côtés.

L'internat faisant son chemin, j'ai ensuite eu la chance de côtoyer pendant de 6 mois l'équipe de Chalon sur Saône. Merci aux **Docteur Cédric NGUYEN, Docteur Joelle HAMBIN, Docteur Jean Luc PHILIP, Docteur Maxime FAYARD, Docteur Patrick BUTTARD** pour votre compagnonnage, et votre gentillesse. Je souhaite tout particulièrement remercier le **Docteur Arnaud DELLINGER** pour sa sagesse et ses bons conseils. Je retiens de nos entrevues que l'internat est le moment de sa carrière ou il faut savoir prendre des risques.

Mon semestre en réanimation aura été une révélation. Aussi nombreux dans ce si petit bureau, qu'est-ce qu'on a pu rire ! Le Covid n'aura rien retiré de votre bonne humeur. Un très grand merci à **Pierre-Alain, Hélène sur l'Everest, Maxime, Benjamin, Nicolas, Alban, Kilian et Audrey**. Et à **Loïc**, parce que tu es parti par-là ! J'ai découvert la base de l'hémodynamique pendant ces 7 mois. Pour cela je remercie particulièrement le **Professeur Pierre Grégoire GUINOT** (et son coefficient k que je n'ai toujours pas saisi) et le **Docteur Sandrine GROSJEAN**.

Merci également aux plus jeunes de la promotion de cardiologie dijonnaise (**Alex, Olivier, les 3 Antoine, Julie, Caroline, Ahmed, Claire, Pierre, Ranny, Valentin, Victor F**). Les promotions d'internes sont nombreuses à Dijon. Je tiens à tous vous remercier d'avoir rendu la fin de mon cursus aussi stimulant et varié. Pour la plupart, vous êtes maintenant chefs. Merci à **Julia**, pour cette annonce que tu m'as faite cash et sans prodromes entre deux échographies, je ne suis pas prêt de l'oublier, Merci à **Mélanie**, pour ton sourire qu'il te faut garder à tout prix. Merci à **Audrey, Thibaut, Clémence, Hugo et Estelle**, pour votre bienveillance.

La fin de mon cursus m'a mené aux côtés du **Docteur Jean Christophe EICHER**. Je tiens tout particulièrement à vous remercier pour votre patience, votre pédagogie, votre calme et votre sagacité. Vos connaissances n'ont pas de limites. Vous avez le don de transmettre, d'expliquer. Vous côtoyer n'a fait que me conforter dans mes choix professionnels.

Je remercie le **Docteur Géraldine BERTAUX**, le **Docteur Fabien GARNIER**, le **Docteur Isabelle L'HUILLIER**, le **Docteur Frédéric CHAGUE** pour leur bienveillance et leur disponibilité.

La formation en échographie et en imagerie cardiaque m'a permis de connaître le **Docteur LECLERCQ** qui a su me transmettre sa curiosité des images, merci Thibault.

Merci au **Professeur Luc LORGIS** et au **Docteur Charles GUENANCIA** pour avoir su éveiller mon intérêt pour la discipline de la cardio-oncologie et pour m'avoir aidé à définir mon projet professionnel.

Merci à tous.

TABLE DES MATIERES

Table of Contents

Table of figures.....	11
Table of tables.....	11
Abbreviations list.....	12
Abstract (Français).....	13
Abstract (English)	14
1) Introduction.....	15
2) Patients and Methods	15
2.1) Study Design.....	15
2.2) Selection Criteria and Follow-Up	16
2.3) Data Collection and Outcomes	16
2.4) Statistical Analysis.....	17
3) Results	18
3.1) Baseline population.....	18
3.2) Myocardial infarct Population.....	19
4) Discussion.....	22
4.1) Impact of Screening or Treatments	24
4.2) Study Limitation	24
5) Conclusions.....	25
References.....	27

Table of figures

Figure 1. Flow chart of the study describing incidence of ACS in patients with kidney transplant or no kidney transplant seen in French hospitals in 2013 with at least 5 years of follow-up. 17

Figure 2. Cumulative incidence of myocardial infarction in patients seen in French hospitals in 2013 with at least 5 years of follow-up included in the study according to kidney transplant (94,340 events during follow-up of 4.6 ± 1.8 years, median 5.4, IQR 5.0-5.8 years). Hazard Ratio 1.69, 95%CI 1.58-1.79 for kidney transplant vs. no kidney transplant. Adjusted Hazard Ratio 1.45, 95%CI 1.35-1.55, (adjustment on all characteristics of table 1). Ordinate Axis = Incidence of myocardial infarction. 19

Figure 3. Time to the onset of the ACS from kidney transplant in 1020 patients with kidney transplant and ACS during follow-up. Mean 68 ± 27 months ; median 70, IQR 48-90 months. 21

Figure 4. Cumulative incidence of all-cause death in patients seen in French hospitals in 2013 with myocardial infarction during follow-up according to kidney transplant (36,026 deaths during follow-up of 1.4 ± 1.7 years, median 0.6, IQR 0.1-2.4 years). Hazard Ratio 0.86, 95%CI 0.77-0.95 for kidney transplant vs. no kidney transplant. Adjusted Hazard Ratio 1.15, 95%CI 1.03-1.28 (adjustment on all characteristics of table 1). Ordinate Axis = Incidence of all-cause death. 21

Table of tables

Table 1. Baseline characteristics of patients admitted in French hospitals in 2013 with at least a 5-year follow-up. 18

Table 2. Characteristics of patients admitted for acute myocardial infarction (AMI). 20

Abbreviations list

MI : Myocardial infarction

CAD : Coronary artery disease

RT : Renal transplantation

CV : Cardiovascular

HR : Hazard ratio

CI : confidence interval

NSTEMI : non ST elevation myocardial infarction

STEMI : ST elevation myocardial infarction

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

ICD-10 : International Classification of Disease (version 10)

PCI : Percutaneous Coronary Intervention

CABG : coronary artery bypass graft

FU : follow up

ACS : acute coronary syndroma

N : number

M : median

SD : standard deviation

IQR : interquartile ratio

AF : atrial fibrillation

P : p-value

Abstract (Français)

Introduction:

Le receveur de greffon rénal est à haut risque d'évènements cardiovasculaires pendant la période péri-opératoire. La période suivant la transplantation est elle aussi à risque d'infarctus du myocarde. La maladie coronaire est une des causes majeures de décès chez ces patients transplantés rénaux. Nous avons évalué après transplantation rénale le risque d'infarctus du myocarde, le profil spécifique de comorbidités et le pronostic à long terme après infarctus du myocarde concernant la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toute cause.

Méthode:

A partir du registre du programme de médicalisation de systèmes d'information (PMSI), tous les patients vus dans un hôpital Français en 2013 avec au moins 5 ans de suivi ont été rétrospectivement identifiés. Les patients dialysés non transplantés ont été exclus. Ainsi, 17.526 patients transplantés rénaux et 3.288.857 patients sans transplantation rénale ont été identifiés.

Résultats:

Parmi ces patients, 1020 dans le groupe transplanté (5.8%) et 93.320 dans le groupe non transplanté (2.8%) ont présenté un infarctus du myocarde pendant une médiane de suivi de 5.4 années. Après analyse multivariée, le risque d'infarctus du myocarde était plus important chez les patients transplantés rénaux que les non transplantés (HR 1.45, IC 95% 1.35-1.55). L'âge moyen était de 59.5 ans chez les transplantés avec infarctus du myocarde et 70.6 ans dans la population de référence avec infarctus du myocarde ($p < 0.0001$). Les patients ayant présenté un infarctus du myocarde dans le groupe transplanté étaient plus hypertendus, diabétiques, dyslipidémiques et avec antécédent de maladie vasculaire périphérique que ceux du groupe non transplanté (respectivement 76.0% vs. 48.1%, 38.7% vs. 25.2%, 33.2% vs. 23.2%, and 31.2% vs. 17.3%, $p < 0.0001$). L'incidence d'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI) était plus fréquente dans le groupe transplanté tandis que l'incidence d'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI) était plus importante dans le groupe sans transplantation rénale. L'analyse non ajustée retrouve un risque de mortalité toute cause et de mortalité cardiovasculaire dans le mois suivant l'infarctus plus élevé chez les patients sans transplantation rénale (18% vs. 11.1% $p < 0.0001$ and 12.3% vs. 7.8%, $p < 0.0001$, respectivement). Cependant, l'analyse multivariée retrouve que le risque de mortalité toute cause était plus important chez les transplantés après ajustement (HR 1.15 IC 95% 1.03–1.28).

Conclusions:

Les infarctus du myocarde ne sont pas rares après transplantation rénale. L'incidence est aux alentours de 5.8% après 5 ans de greffe. La transplantation rénale est associée à un surrisque de 45% d'infarctus du myocarde, avec une prédominance d'infarctus sans sus-décalage du segment ST. L'infarctus du myocarde chez le greffé rénal est associé à une surmortalité toute cause de 15% par rapport aux non transplantés.

Mots clefs:

Infarctus du myocarde, greffe rénale, mortalité toute cause, suivi, mortalité cardiovasculaire.

Abstract (English)

Introduction:

Renal transplant recipients have a high peri-operative risk for cardiovascular events. The post-transplantation period also carries a risk of myocardial infarction (MI). Coronary artery disease (CAD) is a leading cause of death in these patients. We aimed to assess the risk of MI, the specific morbidity profile of MI after transplantation as well as the long-term prognosis after MI in renal transplantation (RT) patients regarding cardiovascular (CV) death and all-cause death.

Methods:

From a French national medical information database, all of the patients seen in French hospitals in 2013 with at least 5-years follow-up were retrospectively identified and patients without transplantation but with previous dialysis at baseline were excluded. There were 17,526 patients with RT and 3,288,857 with no RT.

Results:

Among these patients, 1020 in the RT group (5.8%), and 93,320 in the non-RT group (2.8%) suffered acute MI during a median follow-up of 5.4 years. After multivariable adjustment, risk of MI was higher in RT patients than in non-RT patients (HR 1.45, CI 95% 1.35–1.55). The mean age was 59.5 years for transplant patients with MI, and 70.6 years for the reference population with MI ($p < 0.0001$). MI patients with RT (vs. non RT patients) were more likely to have hypertension, diabetes dyslipidemia, and peripheral artery disease (76.0% vs. 48.1%, 38.7% vs. 25.2%, 33.2% vs. 23.2%, and 31.2% vs. 17.3%, respectively, $p < 0.0001$). Incidence of non ST-elevation MI (NSTEMI) was higher in RT patients while incidence of ST-elevation MI (STEMI) was higher in patients without RT. In unadjusted analysis, risk of all-cause death and CV death within the first month after MI were higher in patients without RT (18% vs. 11.1% $p < 0.0001$ and 12.3% vs. 7.8%, $p < 0.0001$, respectively). However, multivariable analysis indicated that risk of all-cause death was higher in patients with RT than in those with no RT (adjusted HR 1.15 IC 95% 1.03–1.28).

Conclusions:

MI is not an uncommon complication after RT (incidence of around 5.8% after 5 years). RT is independently associated with a 45% higher risk of MI than in patients without RT, with a predominance of NSTEMI. MI in patients with RT is independently associated with a 15% higher risk of all-cause death than that in patients with MI and no RT.

Keywords:

Myocardial infarction; renal transplant recipients; all-cause of mortality; follow-up; cardiovascular death.

1) Introduction

In renal transplant recipients, coronary artery disease (CAD) is still a leading cause of death and a cause of transplant loss [1–6]. The incidence of CAD among renal transplant (RT) patients is higher than in the general population, ranging from 5–8%, with a cumulative incidence of 1.5% per year [7]. A recent study highlighted that one significantly calcified lesion was present in 75.7% of patients with RT vs. 15.8% of control patients on patients referred for coronary angiography [8].

The post-transplantation period carries a high risk of myocardial infarction (MI), particularly during the first year [7,9]. Patients from the Medicare registry have a MI incidence of 2.27% during the first year after renal transplantation [7]. Gill et al. reported, in a cohort of 600 patients, a significant increase in the incidence of cardiovascular (CV) events within the first year post-transplantation (39.6/100 patient-years, 95% CI 20.6–76.1) compared with the pre-transplantation period [9]. More than 10% of patients with RT experienced an acute MI within three years of transplantation, as reported by Lentine et al. [10]. Recent trends reported that among the 210,327 RT patients, 3.2% died within one year, mainly with CV death (24.7%) [4]. In addition, a study carried out among 780 RT patients showed a 3.5% incidence of MI with 50% mortality rate, and an increased risk of MI in the first three months post transplantation [11]. The international multicenter PORT study (Patient Outcomes in Renal Transplantation), published in 2010, reported specific risk factors for MI after RT in 23,575 patients : acute rejection, pre-transplantation duration of dialysis, and diabetes [12].

Most studies have compared kidney transplantation with patients on dialysis awaiting a transplant, which is already a high-risk population [8,13].

Based on a nationwide database, among patients hospitalized for any reason in 2013, we aimed to assess the risk of MI and the specific profile of MI after kidney transplantation as well as the long-term prognosis after MI regarding cardiovascular death and all-cause death during follow-up in this high-risk sub-population.

2) Patients and Methods

2.1) Study Design

This retrospective cohort study was based on the French administrative hospital discharge database (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information; PMSI), which collects hospital care data for the entire French population.

This study was conducted retrospectively, so there was no impact on patient care. Approval from a local ethics committee was not required because all data were anonymized. The French Data Protection Authority granted access to the PMSI data, and procedures for data collection and management were approved by the independent national ethics committee for human rights in France

(Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés; CNIL), which ensures that all information is kept confidential and anonymous in compliance with the Declaration of Helsinki (authorization number No. 1897139).

This database, which is used for hospital funding, records medical information for all patients who attend any of the 1546 French healthcare facilities, whether public or private.

2.2) Selection Criteria and Follow-Up

Among the 11,719,809 patients admitted in French hospitals in 2013, we selected patients aged over 18 years old with at least five years of subsequent follow-up (or with an event of interest in the interim) (n = 3,381,472). We excluded patients with dialysis and no kidney transplant at baseline (n = 75,089). Patients were all included in 2013 and then followed-up for at least five years until 30 June 2019 for the occurrence of outcomes. The endpoints (myocardial infarction, all-cause death, and cardiovascular death) were evaluated with follow-up starting from the date of first hospitalization in 2013 until the date of each specific outcome or date of last news in the absence of the outcome. Information on outcomes during follow-up was obtained by analyzing the PMSI codes for each patient. All-cause death and myocardial infarction were identified using their respective ICD-10 codes (international classification of diseases). Mode of death (cardiovascular or non-cardiovascular) was identified based on the main diagnosis during hospitalization, resulting in death based on ICD-10 codes (for cardiovascular death: I00–I99–Diseases of the heart and circulatory system).

2.3) Data Collection and Outcomes

All patients admitted in France in 2013 were collected from the PMSI using the annually updated versions of the ICD10. RT patients were identified using the code Z940, and Z992 + JVJ004 for dialysis. Among the 3,306,383 patients, we considered two groups according to whether they had renal transplant at baseline (n = 17,526, RT) or not (n = 3,288,857, no RT) (Figure 1). This “Baseline population” was compared on demographic variables including age and sex. We also collected cardiovascular risk factors and comorbidities, history of CAD, history of MI, previous percutaneous coronary intervention (PCI), or coronary artery bypass graft (CABG) surgery. Regarding outcomes of interest, we analyzed incidence of myocardial infarction, all-cause death, and cardiovascular death. MI during follow-up was identified using the code I21 and a distinction was made between the two types of MI STEMI (ST-elevation MI) and NSTEMI (non ST-elevation MI).

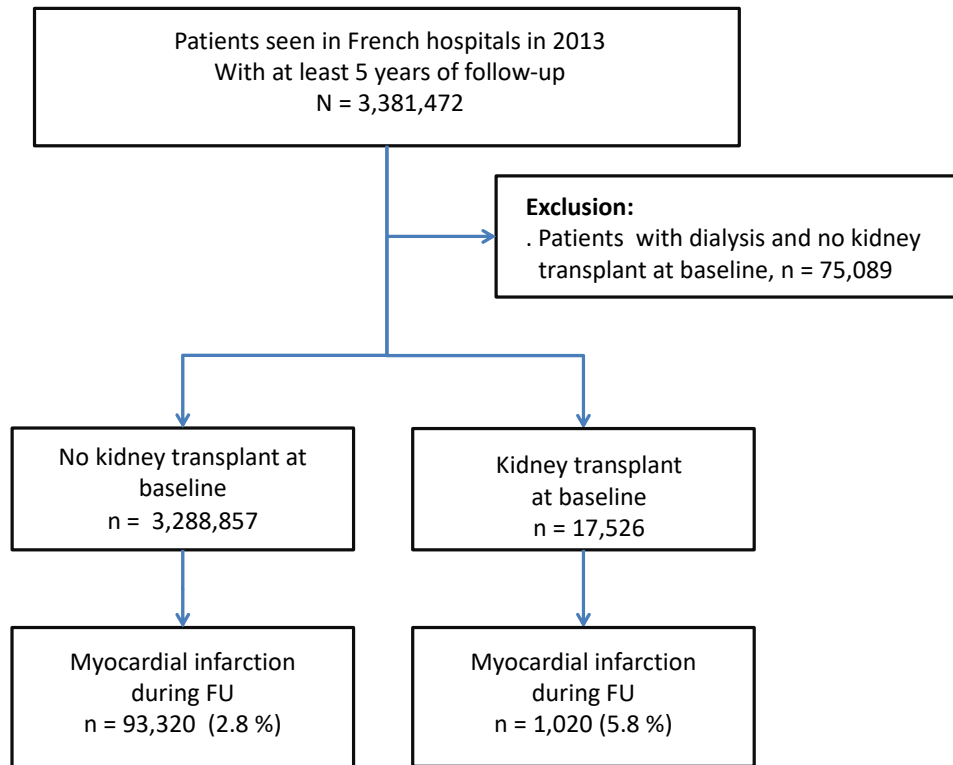


Figure 1. Flow chart of the study describing incidence of ACS in patients with kidney transplant or no kidney transplant seen in French hospitals in 2013 with at least 5 years of follow-up.

A total 94,340 of these patients were then analyzed because of MI during follow up (Figure 1). In this “MI population”, we aimed to compare the same demographic variables and we analyzed time from kidney transplantation to the onset of MI. The all-cause and cardiovascular death over 0–8 and 0–30 days post MI, and during longer term follow-up were also studied.

2.4) Statistical Analysis

Incidence of outcomes was analyzed by a proportional hazard regression model to calculate hazard ratio (HR) with 95% confidence intervals (CI). Multivariate adjustment was performed using a Cox analysis on all characteristics of Table 1. We also used a model by Fine and Gray for analyzing competing risks for (1) myocardial infarction and all-cause death and (2) cardiovascular and non-cardiovascular death. All comparisons with $p < 0.05$ were considered statistically significant. Analyses were performed using Enterprise Guide 7.1 (SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Cary, NC, USA) and STATA version 12.0 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

Table 1. Baseline characteristics of patients admitted in French hospitals in 2013 with at least a 5-year follow-up.

	Total (n=3,306,383)	No RT (n=3,288,857)	RT (n=17,526)	P
Age (years), (m ± SD)	59.1±21.6	59.1±21.6	55.4±14.5	<0.0001
Gender (male)	1538428 (46.5)	1527851 (46.5)	10577 (60.4)	<0.0001
Hypertension	981355 (29.7)	969014 (29.5)	12341 (70.4)	<0.0001
Diabetes mellitus	437463 (13.2)	432503 (13.2)	4960 (28.3)	<0.0001
Smoker	224978 (6.8)	223715 (6.8)	1263 (7.2)	0.03
Dyslipidemia	423169 (12.8)	418773 (12.7)	4396 (25.1)	<0.0001
Obesity	342223 (10.4)	340066 (10.3)	2157 (12.3)	<0.0001
Heart failure	331104 (10.0)	327218 (9.9)	3886 (22.2)	<0.0001
History of pulmonary oedema	23180 (0.7)	22504 (0.7)	676 (3.9)	<0.0001
Valvular heart disease	115792 (3.5)	114746 (3.5)	1046 (6.0)	<0.0001
Previous endocarditis	4095 (0.1)	4011 (0.1)	84 (0.5)	<0.0001
Dilated cardiomyopathy	72322 (2.2)	71411 (2.2)	911 (5.2)	<0.0001
Coronary artery disease	340834 (10.3)	337422 (10.3)	3412 (19.5)	<0.0001
Previous myocardial infarction	54777 (1.7)	54371 (1.7)	406 (2.3)	<0.0001
Previous PCI	84560 (2.6)	83883 (2.6)	677 (3.9)	<0.0001
Previous CABG	11426 (0.3)	11267 (0.3)	159 (0.9)	<0.0001
Vascular disease	272496 (8.2)	269344 (8.2)	3152 (18.0)	<0.0001
Atrial fibrillation	311035 (9.4)	309040 (9.4)	1995 (11.4)	<0.0001
Ischemic stroke	61970 (1.9)	61688 (1.9)	282 (1.6)	0.01
Alcohol related diagnoses	183092 (5.5)	182587 (5.6)	505 (2.9)	<0.0001
Chronic kidney disease	72510 (2.2)	60164 (1.8)	12346 (70.4)	<0.0001
Lung disease	331899 (10.0)	330417 (10.0)	1482 (8.5)	<0.0001
Sleep apnea syndrome	128674 (3.9)	127994 (3.9)	680 (3.9)	0.94
COPD	180632 (5.5)	179948 (5.5)	684 (3.9)	<0.0001
Inflammatory disease	171715 (5.2)	169675 (5.2)	2040 (11.6)	<0.0001
Anaemia	258380 (7.8)	251824 (7.7)	6556 (37.4)	<0.0001
Death during follow-up	916966 (27.7)	912462 (27.7)	4504 (25.7)	<0.0001
Cardiovascular death	184216 (5.6)	183157 (5.6)	1059 (6.0)	0.01

Data are expressed as n(%) or m±SD. RT: renal transplant. PCI: percutaneous coronary intervention. CABG = coronary artery bypass graft. COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

3) Results

3.1) Baseline population

Over the study period, 3,306,383 patients were included in the study. Among them, 17,526 were renal transplant recipients (Figure 1). Time from transplantation to inclusion in the study in the 17,526 patients with RT at the baseline was 25.7 ± 12.9 months (median 30.0, interquartile 16.4–35.9 months). Table 1 summarizes the characteristics of the patients with RT or no RT at baseline.

Male gender was predominant in RT patients (60.4% vs. 46.5%, $p < 0.0001$). Patients without RT were significantly older than RT patients (59.1 yo vs. 55.4 yo, $p < 0.0001$). RT patients were more likely to have hypertension (70.4% vs. 29.5%, $p < 0.0001$), diabetes (28.3% vs. 13.2% $p < 0.0001$), dyslipidemia (25.1% vs. 12.7% $p < 0.0001$), obesity (12.3% vs. 10.3%, $p < 0.0001$), and AF was significantly higher in RT patients (11.4% vs. 9.4%, $p < 0.0001$). History of cardiovascular disease (CAD, previous MI, previous PCI and CABG surgery) were significantly more frequent in RT patients ($p < 0.0001$ respectively) (Table 1). Patients with RT were more likely to have a history of heart failure (22.2% vs. 9.9%, $p < 0.0001$),

history of pulmonary edema (3.9 vs. 0.7%, $p < 0.0001$), and valvular heart disease (6.0% vs. 3.5%, $p < 0.0001$). (Table 1).

During follow-up, cardiovascular deaths occurred significantly more frequently in RT patients (6.0% vs. 5.6%, $p = 0.01$), while all causes-deaths were more frequently reported in patients without RT (27.7% vs. 25.7%, $p < 0.0001$) (Table 1).

Cumulative incidence of MI was significantly higher in RT patients (unadjusted HR 1.69, 95% CI 1.58–1.79). Multivariable adjustment was consistent with the univariate analysis (adjusted HR 1.45, 95% CI 1.35–1.55) (Figure 2). Fine and Gray model for competing risks of MI and all-cause provided similar findings (hazard ratio 1.86, 95% CI 1.74–1.97).

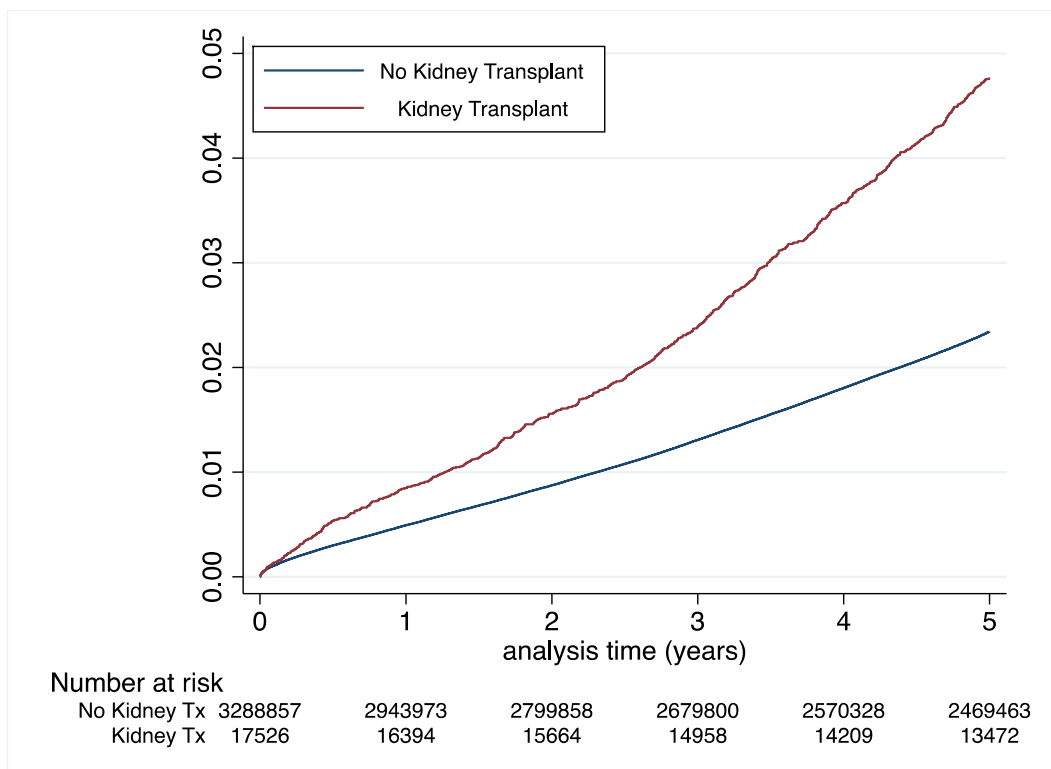


Figure 2. Cumulative incidence of myocardial infarction in patients seen in French hospitals in 2013 with at least 5 years of follow-up included in the study according to kidney transplant (94,340 events during follow-up of 4.6±1.8 years, median 5.4, IQR 5.0-5.8 years). Hazard Ratio 1.69, 95%CI 1.58-1.79 for kidney transplant vs. no kidney transplant. Adjusted Hazard Ratio 1.45, 95%CI 1.35-1.55, (adjustment on all characteristics of table 1). Ordinate Axis = Incidence of myocardial infarction.

3.2) Myocardial infarct Population

During the follow-up period, among the 3,306,383 patients in the baseline population, 94,340 had a MI (1020 RT patients, 93,320 non-RT patients), representing 5.8% of RT patients and 2.8% of non-RT patients (Figure 1).

MI patients with RT were younger than those without RT (59.5 yo vs. 70.6 yo, $p < 0.0001$), with a male predominance (69.4% vs. 62.8%, $p < 0.0001$). Hypertension (76.0% vs. 48.1%, $p < 0.0001$), diabetes (38.7% vs. 25.2%, $p < 0.0001$), and dyslipidemia (33.2% vs. 23.2%, $p < 0.0001$) were more common in RT patients (Table 2).

Table 2. Characteristics of patients admitted for acute myocardial infarction.

	Total (n=94,340)	No RT (n=93,320)	RT (n=1,020)	P
Age, years	70.5±13.3	70.6±13.3	59.5±11.5	<0.0001
Gender (male)	59269 (62.8)	58561 (62.8)	708 (69.4)	<0.0001
Hypertension	45679 (48.4)	44904 (48.1)	775 (76.0)	<0.0001
Diabetes mellitus	23955 (25.4)	23560 (25.2)	395 (38.7)	<0.0001
Smoker	8619 (9.1)	8522 (9.1)	97 (9.5)	0.68
Dyslipidaemia	21977 (23.3)	21638 (23.2)	339 (33.2)	<0.0001
Obesity	12130 (12.9)	11979 (12.8)	151 (14.8)	0.06
Heart failure	16679 (17.7)	16350 (17.5)	329 (32.3)	<0.0001
History of pulmonary oedema	636 (0.7)	592 (0.6)	44 (4.3)	<0.0001
Valvular heart disease	5309 (5.6)	5232 (5.6)	77 (7.5)	0.01
Previous endocarditis	151 (0.2)	142 (0.2)	9 (0.9)	<0.0001
Dilated cardiomyopathy	3086 (3.3)	3023 (3.2)	63 (6.2)	<0.0001
Coronary artery disease	23752 (25.2)	23390 (25.1)	362 (35.5)	<0.0001
Previous PCI	6032 (6.4)	5952 (6.4)	80 (7.8)	0.06
Previous CABG	575 (0.6)	562 (0.6)	13 (1.3)	0.01
Vascular disease	16421 (17.4)	16103 (17.3)	318 (31.2)	<0.0001
Atrial fibrillation	11522 (12.2)	11383 (12.2)	139 (13.6)	0.17
Ischemic stroke	2582 (2.7)	2559 (2.7)	23 (2.3)	0.34
Alcohol related diagnoses	5210 (5.5)	5182 (5.6)	28 (2.7)	0.0001
Chronic kidney disease	3619 (3.8)	2865 (3.1)	754 (73.9)	<0.0001
Lung disease	12171 (12.9)	12099 (13.0)	72 (7.1)	<0.0001
Sleep apnea syndrome	5133 (5.4)	5069 (5.4)	64 (6.3)	0.24
COPD	7932 (8.4)	7893 (8.5)	39 (3.8)	<0.0001
Inflammatory disease	5412 (5.7)	5254 (5.6)	158 (15.5)	<0.0001
Anaemia	7979 (8.5)	7599 (8.1)	380 (37.3)	<0.0001
STEMI	46283 (49.1)	45835 (49.1)	448 (43.9)	0.001
NSTEMI	48057 (50.9)	47485 (50.9)	572 (56.1)	0.001
Anterior MI	23738 (25.2)	23523 (25.2)	215 (21.1)	0.003
Inferior MI	15454 (16.4)	15302 (16.4)	152 (14.9)	0.2
MI with other location	55148 (58.5)	54495 (58.4)	653 (64.0)	0.0003
HF at the acute phase	22380 (23.7)	22200 (23.8)	180 (17.6)	<0.0001
Pulm. edema/shock at the acute phase	7808 (8.3)	7724 (8.3)	84 (8.2)	0.96
PCI during first 8 days	41619 (44.1)	41189 (44.1)	430 (42.2)	0.21
Death day 0-8 post MI	10685 (11.3)	10617 (11.4)	68 (6.7)	<0.0001
Death day 0-30 post MI	16864 (17.9)	16751 (18.0)	113 (11.1)	<0.0001
Death during follow-up	36026 (38.2)	35652 (38.2)	374 (36.7)	0.31
Cardiovascular death day 0-8 post MI	8012 (8.5)	7958 (8.5)	54 (5.3)	0.0002
Cardiovascular death day 0-30 post MI	11532 (12.2)	11452 (12.3)	80 (7.8)	<0.0001
Cardiovascular death	17891 (19.0)	17724 (19.0)	167 (16.4)	0.03

Data are expressed as n(%) or m±SD. RT: renal transplant. PCI: percutaneous coronary intervention. CABG = coronary artery bypass graft. COPD: chronic obstructive pulmonary disease

STEMI occurred more frequently in non-RT patients (49.1% vs. 43.9% p = 0.001), while a higher rate of NSTEMI was reported in RT patients (56.1 vs. 50.9%, p = 0.001). Occurrence of heart failure in the acute phase of MI was more frequent in the non-RT patients (23.8% vs. 17.6%, p < 0.0001). (Table 2). The time from kidney transplant to the onset of the myocardial infarction was 68 ± 27 months (median 70, IQR 48–90 months) (Figure 3).

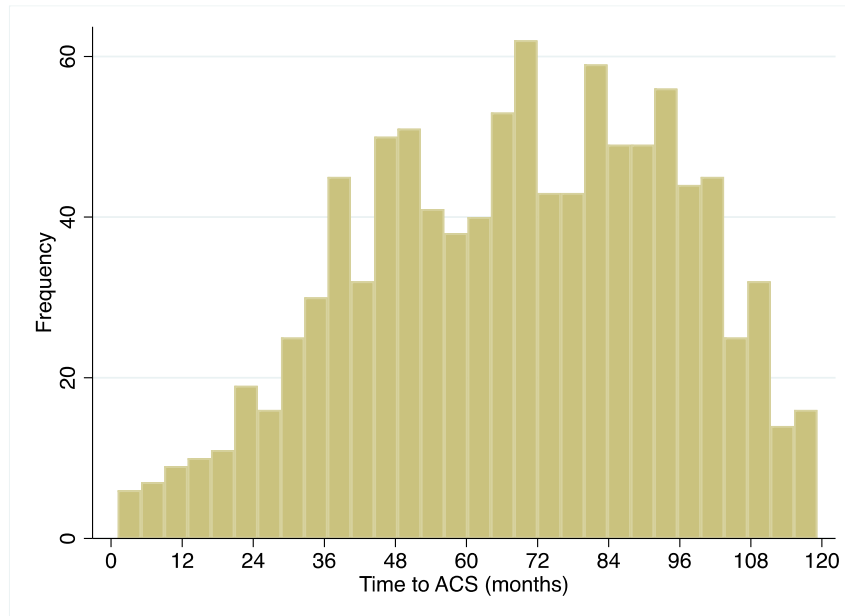


Figure 3. Time to the onset of the MI from kidney transplant in 1020 patients with kidney transplant and MI during follow-up. Mean 68 ± 27 months ; median 70, IQR 48-90 months.

Rates of all-cause mortality within 8-day and 30-day post-MI were lower in the RT patients than in non-RT patients (6.7% vs. 11.4%, $p < 0.0001$ and 11.1% vs. 18.0%, $p < 0.0001$, respectively) (Table 2). Non-adjusted cumulative incidence of all-cause death during the whole follow-up was lower in RT patients compared to non-RT patients (HR 0.86, 95% CI 0.77–0.95 for RT patients). However, after multivariable analysis, RT was independently associated with a higher risk for all-cause death (adjusted hazard ratio 1.15, 95% CI 1.03–1.28) (Figure 4).

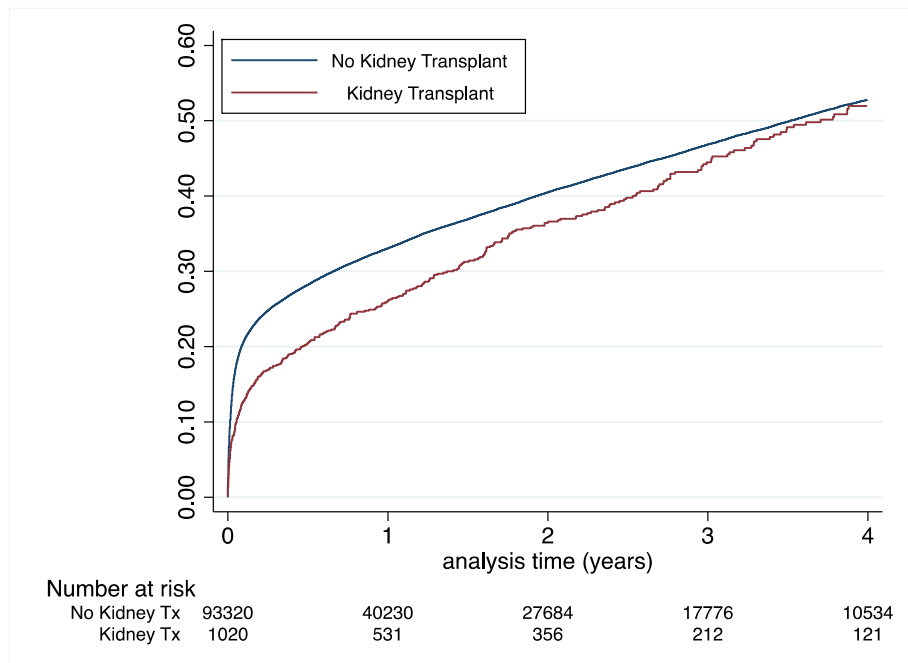


Figure 4. Cumulative incidence of all-cause death in patients seen in French hospitals in 2013 with myocardial infarction during follow-up according to kidney transplant (36,026 deaths during follow-up of 1.4 ± 1.7 years, median 0.6, IQR 0.1-2.4 years). Hazard Ratio 0.86, 95%CI 0.77-0.95 for kidney transplant vs. no kidney transplant. Adjusted Hazard Ratio 1.15, 95%CI 1.03-1.28 (adjustment on all characteristics of table 1). Ordinate Axis = Incidence of all-cause death.

4) Discussion

Our study, identifying 94,340 MI patients over a 5-year follow up period from a baseline population of 3,306,383 patients, showed relevant findings: a 45% higher risk of acute myocardial infarction in RT patients after multivariate adjustment; specific profiles of MI with kidney transplantation; and a 15% higher risk for all-cause mortality among RT patients after MI.

To the best of our knowledge, this was the first study carried out among such a nationwide population of RT from all hospitals performing kidney transplantations (after excluding patients on dialysis without kidney transplant). The first large cohort, published in 2004 included 60,141 RT patients and 66,813 adult kidney wait listed patients, and showed two major elements: high CV mortality in the first three months post-transplantation, and the impact of the pre-transplantation duration of dialysis on cardiovascular mortality [13]. The authors also underlined that CV mortality fell after the third month post-transplantation and reached a level below that of patients still on the waiting list [13]. Kasiske et al. in 2006, also reported an excess risk of MI in the first month post-transplantation. Nonetheless, this study did not provide long-term prognosis of MI in RT patients. [7].

During the whole follow-up period after MI, non-adjusted analysis reported a lower risk of all-cause mortality in RT patients than in non-RT patients (who were more than 10 years older). Nevertheless, adjusted cumulative incidence of all-cause of death showed a 15% higher risk for all-cause mortality among RT patients after MI (Figure 4).

The trend of 5.8% MI in RT patients at around five years found in our study is consistent with the literature. In a recent multicenter study conducted in Canada, incidence of MI in RT patients was 4% after 4.5 years of follow-up. Trends were significantly higher than in non-RT patients, and these results were consistent after adjustment [14].

In our study, median time from kidney transplantation to the onset of the MI was 70 months (IQR 48–90 month, Figure 4), meaning that 25% of MI in RT patients occurred in the first four years post transplantation. This slightly differs from the literature, but considers the risk of cardiovascular events during the first years post-transplantation. The structure of our analysis may also explain this apparent difference since we evaluated the incidence of MI with a relatively long follow-up in contrast to studies about the prevalence of MI with the history of RT identified in a shorter period before the index event.

Humar et al. described a risk of peri-operative cardiac events of 6%, and notably a risk of MI of 1.6% among the 2694 kidney transplantations at the University of Minnesota over 14 years [15]. Claes et al. reported an incidence of 3.3% of cardiac events in the short-term in a study of 331 RT patients at the University Hospitals of Leuven [16]. Finally, Lentine reviewed 35,847 patients using the United States Renal Data System (USRDS) and found that the post-operative incidence of MI (using administrative records) was 4.3% [10].

Patients with RT were more frequently admitted with MI, and non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) was more frequent than in patients with no RT whereas ST elevation myocardial infarction (STEMI) incidence was conversely lower. This was also reported in the study of Agrawal et al [17].

Patients with RT were significantly younger at the time of the MI. A combination of pathophysiologic and clinical data may explain the younger onset of MI in RT patients:

- Their high CV risk profile, with higher prevalence of CV risk factors (diabetes, hypertension, dyslipidemia).
- The prevalence of vascular disease was higher in RT patients compared to non-RT patients admitted with MI. This finding confirms that patients requiring kidney transplantation have a high prevalence of diffused atherosclerotic disease, suggesting that kidney disease is globally associated with an increased risk of atherosclerosis. This association is in keeping with the results of the study by Gill et al., who showed that the presence of peripheral arterial disease was associated with significantly increased cardiovascular risk [9].
- The higher prevalence of a history of coronary artery disease in kidney transplant patients, which we also found in our study, suggests a more rapid progression of the atherosclerotic process, probably related to chronic inflammation, whose consequences may notably include an increased CV risk [18,19].
- The immediate post-operative period is associated with significant hemodynamic stress in a pro-inflammatory milieu, which can promote the destabilization of atheromatous plaque and endothelial dysfunction, thus leading to MI [20]. This period is associated with an exacerbation of factors that contributes to increased shear stress in coronary arteries, leading not only to plaque rupture and thrombus formation, but also to an increase in myocardial demand for oxygen. There is also a state of acquired thrombophilia after transplantation. The use of immunosuppressive drugs, viral infections, and the interruption of anticoagulants in the first weeks following the transplantation may also play a role in the pro-thrombotic state [15,16,20].
- Moreover, anemia was more frequently observed in the RT patients whilst the role of anemia in type 2 NSTEMI has clearly been established [21].
- Finally, Kasiske showed that MI are more frequent when kidneys come from dead donors than alive donors [7]. Unfortunately, this information is not available in the PMSI database and could therefore not be included in our analysis.

These clinical characteristics appear to be major criteria that may help risk stratification in these patients, and support the use of models like the PORT model to evaluate the risk of CV events in the year following transplantation [12]. Traditional scores, like the Framingham score, have some limitations among patients with kidney failure and those with kidney transplants. CV risk in these patients is most often underestimated, thereby requiring the use of several specific scores that currently only assess the risk of major cardiovascular events (MACE) in the long-term. Risk evaluations should therefore give greater weight to cardiovascular history, hypertension, and diabetes, as with the INDANA Score [22].

The prevalence of traditional cardiovascular risk factors was very high in our series, which is in agreement with the literature [4–7]. Indeed, the majority were men (69.4%) and the percentages of diabetes and hypertension were high, which are again consistent with the literature [22–26].

The impact of some treatments used after renal transplantation on blood pressure, glycemia, or factors of thrombosis may also play a role. Patients treated with anti-calcineurins have a major impact on blood pressure. In addition, patients treated with steroids or mTor inhibitors often have marked lipid disorders [26–29].

4.1) Impact of Screening or Treatments

Prevention of post-transplantation CV events often depends on perioperative management. Prior to transplantation, a CV evaluation is highly recommended by validated guidelines including clinical evaluation, electrocardiogram, and cardiac echocardiography. Further explorations may be needed including invasive and non-invasive testing in the presence of more than three risk factors (diabetes, hypertension, dyslipidemia, smoking, prior CV disease, one year or more on dialysis, left ventricular hypertrophy, and age above 60 years) or in patients with clinical symptoms of coronary ischemia [30].

Ohtake et al. studied 30 patients at the moment hemodialysis was initiated. All underwent coronary angiography, and >50% had intermediate coronary stenosis while 83% of the diabetic patients had significant ones [31]. In another short series of 63 patients, these results were confirmed with 49% of patients (including asymptomatic ones) having significant coronary artery disease. The author showed a relationship between coronary lesions and the cardiovascular events over a 5-year follow-up [32]. Screening for ischemia and treating it are thus major objectives before renal transplantation. Finally, a large series showed that a dobutamine stress echocardiography revealed ischemia in a third of cases. It was associated with a significantly higher risk of MACE at one year, despite revascularization, with 22.4% vs. 3.4% ($p < 0.001$) of MI and 19.4% vs. 4.8% ($p < 0.001$) of ventricular arrhythmias in patients with a positive and negative stress test, respectively [33]. However, in a recent study, abnormal scintigraphy was associated with more revascularization of ischemic lesions than abnormalities shown with other diagnostic tests. Revascularization was required in 21/60 (35.0%) of patients undergoing coronary angiography, and revascularization indication increased by 50% when coronary angiography was performed because of abnormal scintigraphy [34]. Moreover, in a different study published in 2018, pre-renal transplantation abnormal myocardial perfusion was an independent predictor of post-transplantation CV events [33]. The time between the screening for myocardial ischemia and the transplantation as well as the frequency of screening is a matter of debate. Indeed, the preoperative examination is often performed before the patient is added to the transplant waiting list and patients remain on the waiting list for years, exposing them to a greater degree of oxidative stress, which may explain the higher prevalence of ischemic heart disease at the time of the transplantation.

This study recalls the importance of the screening of cardiovascular risks during the pre-transplantation and the transplantation period because it can lead to primary prevention treatments.

4.2) Study Limitation

This study has some limitations. Comorbidities of patients were recorded at discharge from hospital in this nationwide database. Variables may have been under-coded, but this process probably affected both groups to the same degree. It must be pointed out that the prospective payment system encourages hospitals to collect diagnoses and associated procedures exhaustively. The use of the database for the funding of French healthcare facilities has improved over the years, resulting in better coding. Unfortunately, little quantitative information is available and we were unable to identify patients treated with immunosuppressive drugs. All immunosuppressive drugs increased CV risk by

potentiating traditional risk factors. The left ventricular ejection fraction and details for coronary artery lesions were not recorded, even though they are known to be prognostic factors in these patients.

5) Conclusions

MI is not an uncommon complication after RT (incidence of around 5.8% after 5 years). RT is independently associated with a 45% higher risk of MI than in non-RT patients, with a predominance of NSTEMI. In the case of MI, RT is independently associated with a 15% higher risk of all-cause death.

UNIVERSITE DE BOURGOGNE

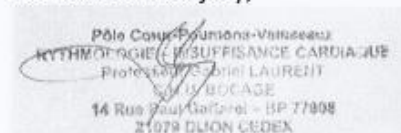
THESE SOUTENUE PAR MONSIEUR DIDIER ROMAIN

CONCLUSIONS

Les infarctus du myocarde ne sont pas rares après transplantation rénale. L'incidence est aux alentours de 5.8% après 5 ans de greffe. La transplantation rénale est associée à un surrisque de 45% d'infarctus du myocarde, avec une prédominance d'infarctus sans sus-décalage du segment ST. L'infarctus du myocarde chez le greffé rénal est associé à une surmortalité toute cause de 15% par rapport aux non transplantés.

MI is not an uncommon complication after RT (incidence of around 5.8% after 5 years). RT is independently associated with a 45% higher risk of MI than in non-RT patients, with a predominance of NSTEMI. In the case of MI, RT is independently associated with a 15% higher risk of all-cause death.

Le Président du jury,



Pr. Gabriel LAURENT

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 28 AVRIL 2021
Le Doyen

Pr. M. MAYNADIÉ

References

1. Kasiske, B.L. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Semin. Nephrol.* 2000, 20, 176–187.
2. Qiu, J.-X.; Cai, J.; Terasaki, P.L. Death with a functioning graft in kidney transplant recipients. *Clin. Transpl.* 2004, 18, 379–386.
3. Cecka, J.M. The OPTN/UNOS renal transplant registry. *Clin. Transpl.* 2004, 18, 1–16.
4. Awan, A.A.; Niu, J.; Pan, J.S.; Erickson, K.F.; Mandayam, S.; Winkelmayr, W.C.; Navaneethan, S.D.; Ramanathan, V. Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996–2014). *Am. J. Nephrol.* 2018, 48, 472–481.
5. Morales, J.M.; Marcén, R.; Del Castillo, D.; Andres, A.; Gonzalez-Molina, M.; Oppenheimer, F.; Serón, D.; Gil-Vernet, S.; Lampreave, I.; Gainza, F.J.; et al. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: A prospective multicentre study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012, 27, iv39–iv46.
6. Lohéac, C.; Aubert, O.; Loupy, A.; Legendre, C. Étude des étiologies spécifiques de perte des greffons rénaux: Place du rejet médié par les anticorps et approche en population. *Néphrol. Thérap.* 2018, 14, S39–S50.
7. Kasiske, B.L.; MacLean, J.R.; Snyder, J.J. Acute Myocardial Infarction and Kidney Transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 900–907.
8. Paizis, I.A.; Mantzouratou, P.D.; Tzani, G.S.; Melexopoulou, C.A.; Darema, M.N.; Boletis, J.N.; Barbetseas, J.D. Coronary artery disease in renal transplant recipients: An angiographic study. *Hell. J. Cardiol.* 2018.
9. Gill, J.S.; Ma, I.W.Y.; Landsberg, D.; Johnson, N.; Levin, A. Cardiovascular Events and Investigation in Patients Who Are Awaiting Cadaveric Kidney Transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 808–816.
10. Lentine, K.L.; Brennan, D.C.; Schnitzler, M.A. Incidence and Predictors of Myocardial Infarction after Kidney Transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 16, 496–506.
11. Chuang, P.; Gibney, E.; Chan, L.; Ho, P.; Parikh, C. Predictors of cardiovascular events and associated mortality within two years of kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2004, 36, 1387–1391.
12. Israni, A.K.; Snyder, J.J.; Skeans, M.A.; Peng, Y.; MacLean, J.R.; Weinhandl, E.D.; Kasiske, B.L.; PORT Investigators. Predicting Coronary Heart Disease after Kidney Transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *Arab. Archaeol. Epigr.* 2010, 10, 338–353.
13. Meier-Kriesche, H.-U.; Schold, J.D.; Srinivas, T.R.; Reed, A.; Kaplan, B. Kidney Transplantation Halts Cardiovascular Disease Progression in Patients with End-Stage Renal Disease. *Arab. Archaeol. Epigr.* 2004, 4, 1662–1668.

14. Ribic, C.M.; Holland, D.; Howell, J.; Jevnikar, A.; Kim, S.J.; Knoll, G.A.; Lee, B.; Zaltzman, J.; Gangji, A.S. Study of Cardiovascular Outcomes in Renal Transplantation: A Prospective, Multicenter Study to Determine the Incidence of Cardiovascular Events in Renal Transplant Recipients in Ontario, Canada. *Can. J. Kidney Health Dis.* 2017, 4.
15. Humar, A.; Kerr, S.R.; Ramcharan, T.; Gillingham, K.J.; Matas, A.J. Peri-operative cardiac morbidity in kidney transplant recipients: Incidence and risk factors. *Clin. Transplant.* 2001, 15, 154–158.
16. Claes, K.; Bammens, B.; Evenepoel, P.; Kuypers, D.; Coosemans, W.; Darius, T.; Monbaliu, D.; Pirenne, J.; Vanrenterghem, Y. Troponin I Is a Predictor of Acute Cardiac Events in the Immediate Postoperative Renal Transplant Period. *Transplantation* 2010, 89, 341–346.
17. Agrawal, S.; Garg, L.; Garg, A.; Mohananeey, D.; Jain, A.; Manda, Y.; Singh, A.; Nanda, S.; Durkin, R.; Puleo, P.; et al. Recent Trends in Management and Inhospital Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Renal Transplant Recipients. *Am. J. Cardiol.* 2017, 119, 542–552.
18. Ruilope, L.M.; Salvetti, A.; Jamerson, K.; Hansson, L.; Warnold, I.; Wedel, H.; Zanchetti, A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001, 12, 218–225.
19. Mann, J.F.; Gerstein, H.C.; Dulau-Florea, I.; Lonn, E. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency. *Kidney Int.* 2003, 63, S192–S196.
20. Devereaux, P.; Goldman, L.; Cook, D.J.; Gilbert, K.; Leslie, K.; Guyatt, G.H. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: A review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *Can. Med. Assoc. J.* 2005, 173, 627–634.
21. Saaby, L.; Poulsen, T.S.; Hosbond, S.; Larsen, T.B.; Diederichsen, A.C.P.; Hallas, J.; Thygesen, K.; Mickley, H. Classification of Myocardial Infarction: Frequency and Features of Type 2 Myocardial Infarction. *Am. J. Med.* 2013, 126, 789–797.
22. Pocock, S.; McCormack, V.; Gueyffier, F.; Boutitie, F.; Fagard, R.H.; Boissel, J.-P. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ* 2001, 323, 75–81.
23. Moore, R.; Boucher, A.; Carter, J.; Kim, S.J.; Kiberd, B.; Loertscher, R.; Mongeau, J.G.; Prasad, G.V.R.; Vautour, L.; Board, P.D.M.A. Diabetes mellitus in transplantation: 2002 consensus guidelines. *Transplant. Proc.* 2003, 35, 1265–1270.
24. Davidson, J.A.; Wilkinson, A.; Dantal, J.; Dotta, F.; Haller, H.; Hernandez, D.; Kasiske, B.L.; Kiberd, B.; Krentz, A.; Legendre, C.; et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus guidelines¹. *Transplantation* 2003, 75, SS3–SS24.
25. Montori, V.M.; Basu, A.; Erwin, P.J.; Velosa, J.A.; Gabriel, S.E.; Kudva, Y.C. Posttransplantation diabetes: A systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002, 25, 583–592.
26. Kasiske, B.L.; A Chakkera, H.; Roel, J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000, 11, 9.

27. Ducloux, D.; Motte, G.; Challier, B.; Gibey, R.; Chalopin, J.M. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: A prospective study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000, **11**, 4.
28. Mailloux, L.U.; Levey, A.S. Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998, **32**, S120–S141.
29. Sahadevan, M.; Kasiske, B.L. Hyperlipidemia in kidney disease: Causes and consequences. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002, **11**, 323–329.
30. Lentine, K.L.; Costa, S.P.; Weir, M.R.; Robb, J.F.; Fleisher, L.A.; Kasiske, B.L.; Carithers, R.L.; Ragosta, M.; Bolton, K.; Auerbach, A.D.; et al. Cardiac Disease Evaluation and Management Among Kidney and Liver Transplantation Candidates. *Circulation* 2012, **126**, 617–663.
31. Ohtake, T.; Kobayashi, S.; Moriya, H.; Negishi, K.; Okamoto, K.; Maesato, K.; Saito, S. High Prevalence of Occult Coronary Artery Stenosis in Patients with Chronic Kidney Disease at the Initiation of Renal Replacement Therapy: An Angiographic Examination. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, **16**, 1141–1148.
32. Fabbian, F.; Cacici, G.; De Biase, V.; Yabarek, T.; Gangemi, C.; Franceschini, L.; De Giorgi, A.; Benussi, P.; Lupo, A.; Portaluppi, F. Relationship between major adverse cardiac events and angiographic findings in dialysis patients. *Int. Urol. Nephrol.* 2010, **43**, 1171–1178.
33. Ives, C.W.; AlJaroudi, W.A.; Kumar, V.; Farag, A.; Rizk, D.V.; Oparil, S.; Iskandrian, A.E.; Hage, F.G. Prognostic value of myocardial perfusion imaging performed pre-renal transplantation: Post-transplantation follow-up and outcomes. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2018, **45**, 1998–2008.
34. Delville, M.; Sabbah, L.; Girard, D.; Elie, C.; Manceau, S.; Piketty, M.; Martinez, F.; Méjean, A.; Legendre, C.; Sberro-Soussan, R. Prevalence and Predictors of Early Cardiovascular Events after Kidney Transplantation: Evaluation of Pre-Transplant Cardiovascular Work-Up. *PLoS ONE* 2015, **10**, e0131237.

Titre de la Thèse :

Infarctus du myocarde après transplantation rénale : Un profil de risque spécifique. Analyses issues du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)

Auteur :

Romain DIDIER

Résumé :

Introduction:

Le receveur de greffon rénal est à haut risque d'évènements cardiovasculaires pendant la période péri-opératoire. La période suivant la transplantation est elle aussi à risque d'infarctus du myocarde. La maladie coronaire est une des causes majeures de décès chez ces patients transplantés rénaux. Nous avons évalué après transplantation rénale le risque d'infarctus du myocarde, le profil spécifique de comorbidités et le pronostic à long terme après infarctus du myocarde concernant la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toute cause.

Méthode:

A partir du registre du programme de médicalisation de systèmes d'information (PMSI), tous les patients vus dans un hôpital Français en 2013 avec au moins 5 ans de suivi ont été rétrospectivement identifiés. Les patients dialysés non transplantés ont été exclus. Ainsi, 17.526 patients transplantés rénaux et 3.288.857 patients sans transplantation rénale ont été identifiés.

Résultats:

Parmi ces patients, 1020 dans le groupe transplanté (5.8%) et 93.320 dans le groupe non transplanté (2.8%) ont présenté un infarctus du myocarde pendant une médiane de suivi de 5.4 années. Après analyse multivariée, le risque d'infarctus du myocarde était plus important chez les patients transplantés rénaux que les non transplantés (HR 1.45, IC 95% 1.35-1.55). L'âge moyen était de 59.5 ans chez les transplantés avec infarctus du myocarde et 70.6 ans dans la population de référence avec infarctus du myocarde ($p < 0.0001$). Les patients ayant présenté un infarctus du myocarde dans le groupe transplanté étaient plus hypertendus, diabétiques, dyslipidémiques et avec antécédant de maladie vasculaire périphérique que ceux du groupe non transplanté (respectivement 76.0% vs. 48.1%, 38.7% vs. 25.2%, 33.2% vs. 23.2%, and 31.2% vs. 17.3%, $p < 0.0001$). L'incidence d'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI) était plus fréquente dans le groupe transplanté tandis que l'incidence d'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI) était plus importante dans le groupe sans transplantation rénale. L'analyse non ajustée retrouve un risque de mortalité toute cause et de mortalité cardiovasculaire dans le mois suivant l'infarctus plus élevé chez les patients sans transplantation rénale (18% vs. 11.1% $p < 0.0001$ and 12.3% vs. 7.8%, $p < 0.0001$, respectivement). Cependant, l'analyse multivariée retrouve que le risque de mortalité toute cause était plus important chez les transplantés après ajustement (HR 1.15 IC 95% 1.03–1.28).

Conclusions:

Les infarctus du myocarde ne sont pas rares après transplantation rénale. L'incidence est aux alentours de 5.8% après 5 ans de greffe. La transplantation rénale est associée à un surrisque de 45% d'infarctus du myocarde, avec une prédominance d'infarctus sans sus-décalage du segment ST. L'infarctus du myocarde chez le greffé rénal est associé à une surmortalité toute cause de 15% par rapport aux non transplantés.

Mots clefs:

Infarctus du myocarde, greffe rénale, mortalité toute cause, suivi, mortalité cardiovasculaire.