

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2013

N° 013

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

NEPHROLOGIE

par

Lise-Marie POUTEAU  
née le 23 avril 1984 à Laval (53)

---

Présentée et soutenue publiquement le 23 avril 2013

---

**ATTEINTES RENALES DES PATIENTS PORTEURS DE MUCOVISCIDOSE ET  
TRANSPLANTES PULMONAIRES**

---

Président : Monsieur le Professeur FAKHOURI

Directeur de thèse : Madame le Professeur HOURMANT

## TABLE DES MATIERES

---

Remerciements .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Introduction.....	3
I - Les données de la littérature.....	4
1 - La mucoviscidose (MV).....	4
1 - Introduction.....	4
2 - Le gène, la protéine, les fonctions.....	4
3 - Atteintes des organes.....	8
4 - Atteintes rénales .....	10
2 - La transplantation thoracique.....	20
1 - Introduction.....	20
2 - Les atteintes rénales post-transplantation .....	22
II - Etude .....	25
1 - Méthodes .....	25
2 - Résultats.....	25
III - Discussion.....	30
Conclusion .....	36
Annexes - Description des 5 patients biopsiés rénaux :.....	38
1 - Mr JA, 25 ans à la transplantation pulmonaire .....	38
2 - MR GA, 15 ans à la transplantation pulmonaire .....	39
3 - Me CD, 26 ans à la transplantation pulmonaire.....	41
4 - Mr AA, 29 ans à la transplantation pulmonaire .....	42
5 - Me PA, 24 ans à la transplantation pulmonaire.....	44
Bibliographie.....	46

## INTRODUCTION

---

La mucoviscidose est une maladie multisystémique par ses atteintes propres et les atteintes secondaires. L'insuffisance rénale chronique est récemment apparue chez ces patients dont la vie est prolongée par les avancées thérapeutiques, et nécessite comme dans la population générale une prise en charge spécialisée.

Une première étude dans notre CHU en 2009 a permis de faire l'état de lieux de l'insuffisance rénale dans la population MV transplantés thoraciques, montrant une morbi-mortalité importante, mais aussi le caractère péjoratif des insuffisances rénales aiguës post-opératoires sur la fonction rénale à long terme de ces patients. Pour améliorer la prise en charge et les connaissances des atteintes néphrologiques dans cette population, l'étude MUCO-IRC a été mise en place, avec le soutien institutionnel de l'association Vaincre La Muco. L'objectif principal est la validation du marqueur urinaire de fibrose rénale PIIINP comme moyen d'évaluation de la fibrose rénale chez ces patients, où aucun moyen n'est disponible pour évaluer leur pronostic rénal. De plus une meilleure connaissance des lésions histopathologiques du tissu rénal de ces patients, exposés toute leur vie à des facteurs d'agressions rénaux, est nécessaire à l'amélioration de leur prise en charge néphrologique. Cette présente thèse de médecine présente les premiers résultats du versant histologique de l'étude Muco-IRC.

Abréviations: MV : Mucoviscidose ; IRA : Insuffisance rénale aiguë ; IRC : Insuffisance rénale chronique ; DFG : Débit de filtration glomérulaire ; TP : Transplantation pulmonaire ; TT : Transplantation thoracique ; ICN : anti-calcineurines ; MMF : Mycophénate mofetil

## I - LES DONNEES DE LA LITTERATURE

---

---

### 1 - LA MUCOVISCIDOSE (MV)

---

#### 1- INTRODUCTION

---

La mucoviscidose (ou Cystic fibrosis pour les Anglo-Saxons) est la maladie génétique grave à transmission autosomique récessive la plus fréquente dans la population caucasienne. 5800 patients en France en 2010 en sont atteints, 181 patients ont été diagnostiqué en 2010 dont les 2/3 grâce au diagnostic néo-natal, généralisé en France en 2002. L'âge moyen des patients prévalents est de 18 ans (0-80 ans) (1). Cette maladie est beaucoup plus rare dans les populations Noires et Asiatiques. Elle touche plusieurs organes, avec des atteintes de gravité variables d'un patient à un autre, cependant c'est l'atteinte respiratoire avec l'insuffisance respiratoire terminale qui représente l'essentiel de sa morbi-mortalité.

Depuis le Moyen-âge il est rapporté que les enfants dont les baisers sur leur front laissaient un goût salé étaient "ensorcelés et allaient bientôt mourir". Elle est décrite comme une entité pathologique à part entière en 1936 par le Dr Anderen. En 1983, Quinton montre que l'imperméabilité à l'ion chlore de l'épithélium des glandes sudoripares est la cause de l'augmentation des électrolytes dans la sueur des patients MV. Ce n'est finalement qu'en 1989 que l'anomalie génétique primitive est découverte (2) : la mutation d'un gène localisé sur le chromosome 7 codant une protéine de 1480 acides aminés, nommée CFTR pour *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*. Cette protéine est alors retrouvée sur les épithéliums glandulaires des bronches, du pancréas, de l'intestin. Le mucus produit par ces glandes est anormalement visqueux (d'où le terme "muco"- "visc" idose). CFTR est aussi retrouvée dans le rein.

Les avancées thérapeutiques du XXème siècle ont permis la progression de l'espérance de vie des patients, passant de 7 ans en 1965 à 47 ans en 2005. Cependant il n'existe actuellement que des traitements symptomatiques et palliatifs des déficiences des organes touchés: les antibiotiques, les enzymes pancréatiques, le drainage bronchique, la nutrition et plus récemment la transplantation thoracique, la première transplantation cardio-pulmonaire ayant eu lieu en 1984 .

---

### 2 - LE GENE, LA PROTEINE, LES FONCTIONS

---

*Atteintes rénales des patients porteurs de mucoviscidose transplantés pulmonaires*

Le gène CF se situe sur le chromosome 7. C'est un grand gène de 250 000 paires de bases répartis en 27 exons (3). Il code la protéine CFTR, qui est un canal ionique transmembranaire, sélectif des anions, faisant partie de la famille des ATP-binding cassette, et régulée par une phosphorylation AMPc dépendante :

Ainsi le molécule CFTR normale est composées de cinq domaines (figure 1):

- Deux domaines intra-membranaires (MSD) formant le canal chlore.
- Domaines NBD1 et 2 intracytosoliques. Ils possèdent des zones de fixation à l'ATP : lorsque de l'ATP est fixé il existe un changement conformationnel du canal autorisant le passage des ions dans le pore créé.
- Le domaine R a longtemps été considéré comme la clef de l'ouverture et de la fermeture du canal par sa phosphorylation/déphosphorylation par PKA et PKC. Cependant il semble maintenant qu'il favorise les interactions entre les domaines NBD 1 et 2 et l'ATP. Le flux d'anions à travers le canal est possible après phosphorylation du domaine R et l'interaction d'ATP sur les domaines NBD permettant un changement conformationnel (figure 1).

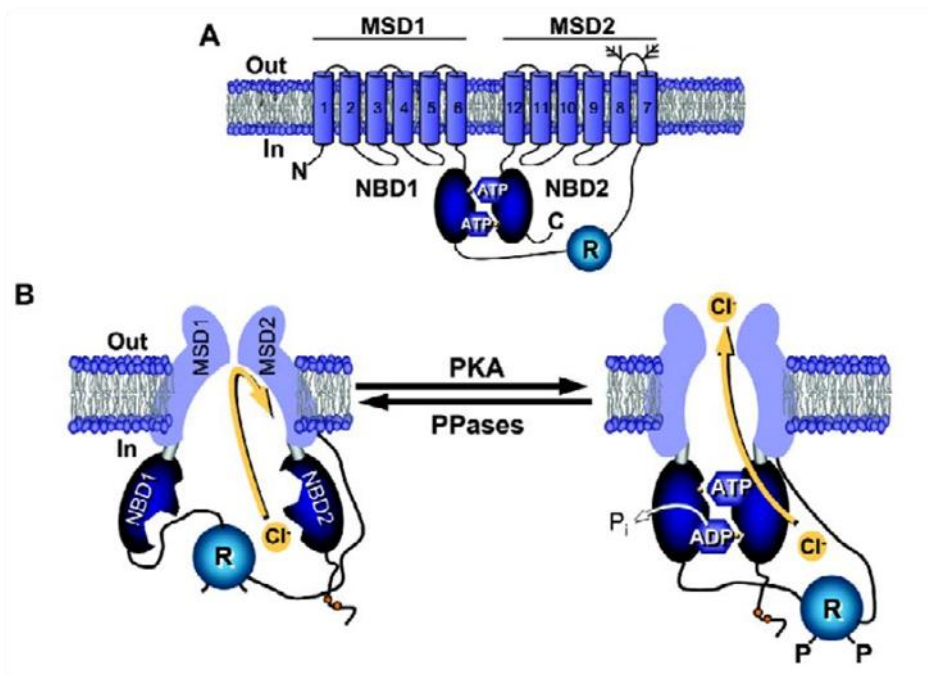


Figure 1 - Représentation de la molécule CFTR et sa conformation lors de son inactivation-activation. Selon Li. H 2007 (4).

La protéine CFTR n'est pas un canal inerte dans la membrane, elle est un élément de plusieurs processus cellulaires, probablement tous interdépendants :

- La régulation de son activité par la balance phosphorylation/déphosphorylation du domaine R. La phosphorylation est réalisée par des protéines kinases dont la protéine kinase A (PKA) semble la plus importante pour CFTR, elle est dépendante de l'AMPc. La déphosphorylation est différente d'un tissu à un autre : Protein-phosphatase 1 (PP1) et PP2A dans le canal sudoripare et PP2C dans le poumon et le tube digestif (5). De nombreux signaux complexes intracellulaires régulent finement la phosphorylation de CFTR (récepteur B2-adrénérique, cyclase adénylate ...) et donc son activité. L'apport de l'énergie nécessaire est aussi un point de régulation : il serait médié par AMPK (metabolic-sensing kinase AMP-activated protein kinase) responsable du ratio AMPc/ATP intracellulaire, cette protéine étant colocalisée avec CFTR à la membrane lors des périodes de stress cellulaire.

- Les trois derniers acides aminés en C-terminal créent un site de fixation à la protéine PDZ qui a un rôle dans la signalisation intra-cellulaire, et dans les interactions avec le cytosquelette.

La molécule CFTR est retrouvée au niveau du pôle apical des cellules épithéliales glandulaires (bronche, pancréas, intestin, foie, rein), mais est aussi décrite dans les myocytes cardiaques, les érythrocytes etc. Sa fonction principale (ou du moins la mieux décrite) est celle d'un canal ionique sélectif des anions, les anions se déplaçant dans le canal CFTR selon le gradient électro-chimique transmembranaire. Les anions transportés sont principalement le chlore, mais des anions plus larges comme le brome, l'ion iodure, le bicarbonate, le glutathion peuvent l'être aussi. Le glutathion est un antioxydant sécrété normalement dans les voies respiratoires, son absence dans le mucus pourrait être responsable d'anomalies dans la cascade de défense immunitaire de l'épithélium respiratoire (6).

Les ions chlorures sont transportés à travers les membranes cellulaires par diverses protéines : échangeurs d'anions, cotransporteurs cation dépendant, canaux chlorure dont le canal CFTR, qui serait le principal. Les canaux chlore, en permettant le mouvement entrée ou sortie de cet ion de la cellule, font que leur activité et leur régulation sont des points clef des transferts transépithéliaux du sodium et de l'eau, qui suivent passivement les ions chlorures. Ainsi le transfert du chlore à travers le canal est passif selon le gradient électrochimique, mais la régulation du canal est active avec nécessité d'ATP.

Actuellement cette seule fonction canal n'explique pas toutes les anomalies retrouvées dans la mucoviscidose. Il pourrait avoir une fonction de régulation d'autres protéines notamment la pompe potassique ROMK2 au pôle baso-latéral, et le canal sodique ENaC, devenant alors hyperactif conduisant à une hyperabsorption de sodium et donc une déshydratation. D'autres fonctions

seraient le transport de l'ATP, la régulation du pH des organelles intracellulaires, l'endocytose/exocytose, des interactions avec le cytosquelette... Dans des modèles murins il est montré que le défaut d'expression de CFTR a une influence dans l'expression d'autres gènes, notamment de protéines de l'inflammation, de signalisation cellulaire.

Les mutations de CFTR sont multiples, à ce jour plus de 1600 mutations sont connues (1), de tous types (faux-sens, microinsertions, délétions ...). Les conséquences sont qualitatives ou quantitatives sur la protéine CFTR. La plus ancienne et la plus fréquente connue est  $\Delta F508\text{del}$  : elle aboutit à l'élimination d'une phénylalanine en position 508, la protéine alors synthétisée est sous une forme non fonctionnelle (probablement par anomalie de NBD avec blocage des interactions avec l'ATP) et est rapidement dégradée avant l'arrivée à la membrane.

Ainsi la fonction communément admise est le canal chlore, mais le dysfonctionnement de cette protéine ubiquitaire est donc responsable d'anomalies dans de nombreux systèmes intracellulaires pouvant aussi expliquer la variabilité des symptômes d'un patient à l'autre (5,7,8). La sévérité de la maladie dépend des mutations CFTR mais aussi probablement de facteurs génétiques ou environnementaux associés. Le tableau suivant reprend les principales mutations connues et leurs conséquences biologiques et phénotypiques (7). Les pistes de recherches thérapeutiques actuelles se basent sur ces caractéristiques.

**Table 1**  
Classification of the *CFTR* gene mutations.

Class	Mutation prototypes	Consequences
<i>Severe CF phenotype</i>		
I	G542X, W1282X, R553X, 3950delT	CFTR is not synthesized because of stop codons or splicing defects
II	F508del, N1303K	CFTR is synthesized but in an immature form (only partly glycosylated, misfolded, not released from the endoplasmic reticulum) and is mostly degraded by the ubiquitin-proteasomal pathway
III	G551D	CFTR is synthesized and transported to the plasma membrane, but its activation and regulation by ATP or cAMP are disrupted
<i>Milder CF phenotype</i>		
IV	R334W, G314E, R347P, D1152H	CFTR is synthesized and expressed at the plasma membrane, but chloride conductance is reduced
V	3849 + 10 kb C > T, 3272-26 A > G	CFTR synthesis or processing is partly defective
<i>Severe CF phenotype</i>		
VI	1811 + 1.6 kb A > G	CFTR is synthesized, but membrane stability or conductance of ions other than chloride is reduced

FIGURE 2 - Classification des mutations de CFTR en fonction de leurs gravités phénotypiques. Selon Lubamba 2012.

### 3 - ATTEINTES DES ORGANES

Il est couramment admis que le défaut de l'homéostasie du chlorure de sodium est responsable des lésions observées dans la MV, cependant les mécanismes exacts ne sont pas bien connus et les mécanismes sont différents d'un tissu à un autre. La production d'un mucus aux propriétés rhéologiques modifiées (viscosité accrue gênant la clairance ciliaire oblitérant progressivement les acinis) est admis comme responsable des lésions des organes cibles (4,5) :

Dans le tissu digestif, pancréatique et biliaire, CFTR serait situé au pôle apical de l'épithélium (figure 2): 1/ Transport actif d'ion chlorure à travers la membrane baso-latérale, par l'interaction de plusieurs transporteurs membranaires (NaK-ATPase, NaK2Cl cotransporteur, canaux potassiques) 2/ Accumulation intracellulaire de chlore, au-dessus du milieu extracellulaire, créant un gradient électrochimique 3/ Transport passif du chlore à travers la membrane apicale selon le gradient électrochimique par le canal CFTR rendu perméable par phosphorylation et présence d'ATP, permettant dans un second temps un transfert passif paracellulaire de sodium et de d'eau. aboutissant à la formation d'un mucus abondant et liquide. CFTR muté ne permettant pas une sortie de chlorure ni ainsi d'eau et de sodium aboutit à la formation de sécrétions épaisses responsables dans la lumière de la glande.

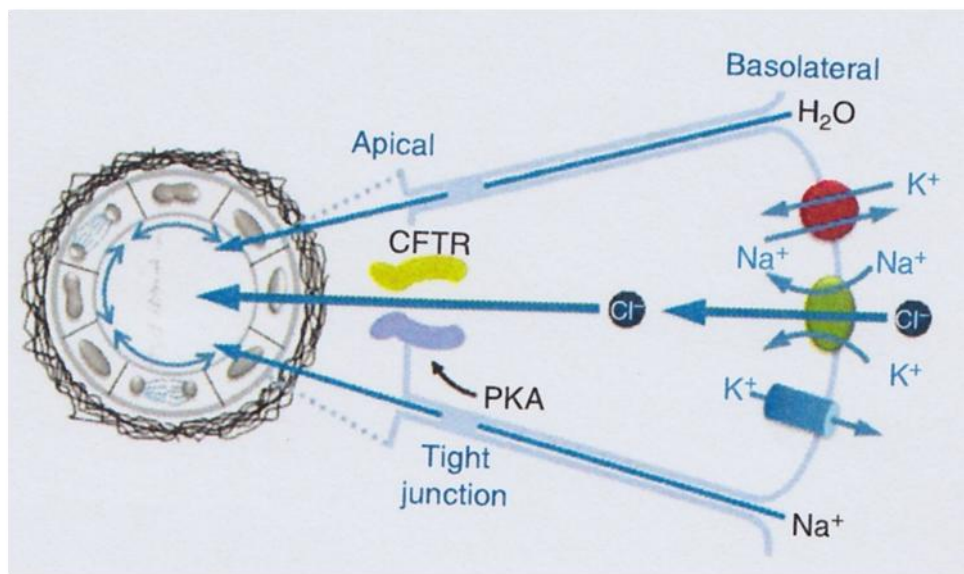


FIGURE 3 - Modèle de sécrétion de l'ion chlorure par CFTR activé. Selon Li, 2009 (6).

Les conséquences tissulaires sont une insuffisance pancréatique endocrine avec diabète insulino-requérant, et exocrine avec une malabsorption responsable d'iléus méconial à la naissance, d'un



retard de croissance staturo-pondéral, de diarrhées chroniques. L'atteinte hépatique est l'apparition d'une cirrhose biliaire secondaire à une bile trop épaisse. L'hépatomégalie est fréquente.

Dans les glandes sudoripares, une sueur primitive est produite au fond des glandes et est progressivement modifiée lors de son parcours dans le canal sudoripare avant sa sortie à la peau. En situation normale le sodium est réabsorbé à travers la membrane apicale par le transporteur ENaC, grâce à un gradient électro-chimique généré par le transporteur actif Na/K-ATPase baso-latéral. L'ion chlorure suit passivement le sodium par CFTR situé aux deux pôles cellulaires, ainsi que l'eau, formant ainsi une sueur définitive de faible quantité et peu salée. Dans cet organe il n'existerait qu'un seul canal chlore, le CFTR, ainsi lorsqu'il est non fonctionnel, le chlore ne peut pas être réabsorbé, limitant ainsi la réabsorption active du sodium, conduisant à une sueur abondante et salée. C'est sur ce phénomène que repose toujours le diagnostic de la maladie par le test à la sueur, qui est pathologique si la concentration est supérieure 60 mmol/l de NaCl. Le dépistage néonatal actuellement proposé en France repose sur le dosage de la trypsine immunoréactive à J3-4 de vie, complété par un test à la sueur faisant le diagnostic, et d'une étude génétique.

Dans le tissu pulmonaire, les cellules épithéliales semblent dotées des deux mécanismes décrits précédemment. Ainsi l'épithélium glandulaire est capable de sécrétion comme dans le tissu digestif mais aussi de réabsorption comme dans les glandes sudoripares, qui seraient régulées par les gradients électro-chimiques prédominants, mais aussi des mécanismes neuro-hormonaux. En effet lorsque CFTR est muté, il est observé : une imperméabilité au chlore de la membrane apicale, mais aussi une augmentation de la perméabilité au sodium de cette membrane. Ainsi deux hypothèses de la pathogénicité de CFTR dans le poumon existe :

- "High salt hypothesis" : Défaut de réabsorption du chlore et ainsi du sodium et de l'eau de la lumière vers l'interstitium, générant un mucus riche en chlorure de sodium inactivant des mécanismes anti-infectieux présents.

- "Low volume hypothesis" : CFTR muté désinhiberait, par un mécanisme non connu, le transporteur ENaC de la membrane apicale, responsable alors d'une réabsorption accrue de sodium, le chlore et l'eau suivants par différents biais (transporteurs, paracellulaire...), conduisant à une déshydratation excessive du mucus.

Par ailleurs il a été montré qu'il existe une réponse inflammatoire exagérée dans les bronches des patients MV. CFTR participant à l'activité lysosomale des macrophages, son défaut pourrait participer

aux anomalies de la défense infectieuse, mais aussi par le biais d'un défaut de sécrétion de glutathion (5,6)

Ainsi les conséquences tissulaires dans le tissu pulmonaire sont une obstruction chronique des alvéoles et des bronches, et une inflammation intense pouvant conduire à la destruction pulmonaire.

#### 4 - ATTEINTES RENALES

L'espérance de vie s'allongeant avec les avancées thérapeutiques dans la prise en charge de la mucoviscidose (antibiotiques, nutrition...), il émerge des complications méconnues jusque là, telle que l'insuffisance rénale, la dépression, les pathologies osseuses ... comme le suggère le graphique suivant, issu du Registre de la Mucoviscidose 2010 :

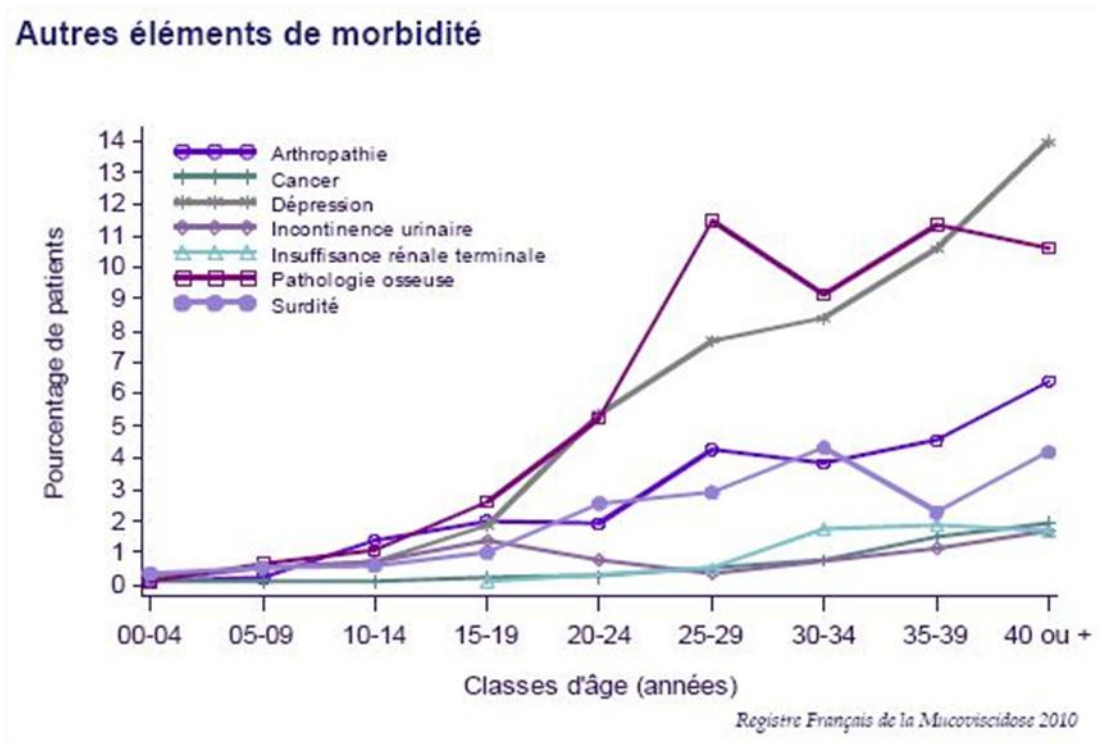


Figure 4 - Nouveaux éléments de morbidité chez les patients MV.

Concernant les atteintes rénales, il est seulement précisé dans ce registre que 0,4% des patients ont une insuffisance rénale terminale, signifiant probablement la nécessité d'une technique suppléance rénale. Il n'est pas évoqué la population insuffisante rénale chronique non terminale, ni la prévalence des atteintes rénales aiguës.

La littérature illustre cette problématique: Dans une cohorte de près de 12000 patients MV aux USA entre 2001 et 2008, suivi pendant en moyenne quatre ans, 204 patients ont développés une

insuffisance rénale (définie par une clairance inférieure à 60ml/min), avec une prévalence qui double à chaque décennie. Cette prévalence ajustée à l'âge correspond alors à une prévalence de deux fois supérieure à la population générale (9). Dans une étude rétrospective sur 8,5 ans reprenant des patients MV, 22% des 113 patients ont subi un ou plusieurs épisodes d'insuffisance rénale aiguë (créatininémie >12mg/l ou progression de 5mg/l chez l'insuffisant rénal chronique) (10).

La protéine CFTR est exprimée dans le rein, cependant son défaut n'est pas responsable d'un phénotype rénal typique chez les patients MV (11).

Nous allons décrire les rôles actuellement connus de CFTR dans le rein, puis les atteintes rénales secondaires de la prise en charge thérapeutique actuelle de la MV.

## 1 - ATTEINTES HYDROELECTROLYTIQUES

---

Chez les mammifères, le rein a pour rôle, entre autre, le maintien de l'homéostasie du chlorure de sodium, permettant la régulation des volumes intra et extracellulaires, via des canaux ou des échangeurs ou co-transporteurs transmembranaires disposés le long des tubules. La plus grande partie du chlore filtrée par les glomérules est réabsorbée dans les tubules, de façon active ou passive, par ces canaux ou transporteurs transmembranaires. L'ion chlore est l'anion le plus abondant chez les animaux. Les canaux spécifiques du transport de chlore les mieux connus sont les canaux CLC (responsables de la maladie de Dent et de certains syndromes de Bartter lorsqu'ils sont anormaux) et le CFTR.

L'ARNm de CFTR est détecté du tube proximal au canal collecteur, cependant :

- La localisation et l'action précise de CFTR dans la cellule tubulaire de chaque segment n'est pas clairement déterminée avec plusieurs études discordantes. L'absence de phénotype particulier chez les patients MV fait donc suspecter un rôle accessoire ou redondant du canal chlore CFTR dans le rein (6,11,12)
- Des épisodes de déshydratations sévères, avec classiquement une hypokaliémie, hypochlorémie, alcalose métabolique, et pouvant conduire à une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle sont dus essentiellement à la perte excessive de sueur salée ou diarrhées profuses, et par stimulation du système rénine-aldostérone (SRAA). Ces épisodes font parfois découvrir la maladie chez des enfants comme chez des adultes, des sont cas régulièrement décrits dans la littérature notamment au décours de grande canicule (13–15). L'incapacité du rein à retenir le chlorure de sodium pendant la MV n'est pas clairement établie, avec des études discordantes sur le défaut de dilution ou de concentration des urines (11,16).

- Les anomalies de l'endocytose créées par le CFTR muté pourrait être responsable d'une clairance rénale accrue de certains médicaments, notamment les aminosides, avec ainsi nécessité de doses plus importantes (17)

- Dans la polykystose autosomique dominante (PKAD), maladie héréditaire rénale la plus fréquente, la mutation de la polycystine 1 est responsable d'un défaut de contrôle de la prolifération et la différenciation cellulaire dans les tubules rénaux ayant pour conséquence la formation de multiples kystes détruisant progressivement le parenchyme rénal. Les patients porteurs de MV et de la mutation de la PKAD développe une maladie kystique rénale moins importante. En effet l'accumulation de fluide dans les kystes est rendue possible par des mouvements transépithéliaux de chlore stimulé par l'AMPC. Le blocage de CFTR normale dans la PKAD pourrait ainsi limiter la progression de la maladie kystique, en ralentissant l'accroissement de la taille des kystes. Il s'agit de pistes de recherche actuelles dans cette maladie (6).

Ainsi Morales conclue que les propriétés de ce canal (faible conductance et sa nécessité d'énergie pour son fonctionnement) n'en font pas un canal suffisamment puissant dans le rein pour produire des flux sécrétoires ou d'absorption, ainsi son rôle tiendrait plus dans la régulation des autres canaux (ENaC, ROMK2...) (11)

## 2 - ATTEINTES PARENCHYMATEUSES

---

Peu de séries rapportent des biopsies rénales chez les patients MV:

- En 2007, Bertenshaw (18) rapporte sept PBR réalisées chez des enfants MV dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë (IRA). De façon peu étonnante dans le contexte d'IRA six montraient une nécrose tubulaire aiguë (NTA) dont une associée à une néphrite tubulo-interstitielle chronique (NTIC), et une glomérulonéphrite post-infectieuse. Tous les patients avaient reçu des aminosides dans la semaine précédente l'IRA. 54% des 24 patients de la série avaient nécessité une dialyse.

- En 2009, Yahiaoui et Al (19) répertorie l'ensemble des PBR réalisées pour cause (insuffisance rénale, protéinurie) dans sa population de MV, ainsi sur 510 adultes MV suivis, 13 ont bénéficié d'une PBR dans leur suivi. Les atteintes retrouvées sur une même biopsie sont hétérogènes, ainsi après mise en corrélation avec la clinique ont été trouvé : trois néphropathies diabétiques, trois amyloses AA, deux hyalinose segmentaire et focale (HSF), une lésion glomérulaire minime (LGM), une glomérulonéphrite post-infectieuse, une néphropathie à IgA en lien avec un purpura rhumatoïde, une glomérulonéphrite extra-membraneuse et une néphropathie tubulo-interstitielle chronique. Parmi les lésions associées il était trouvé : de la fibrose interstitielle significative pour sept patients,

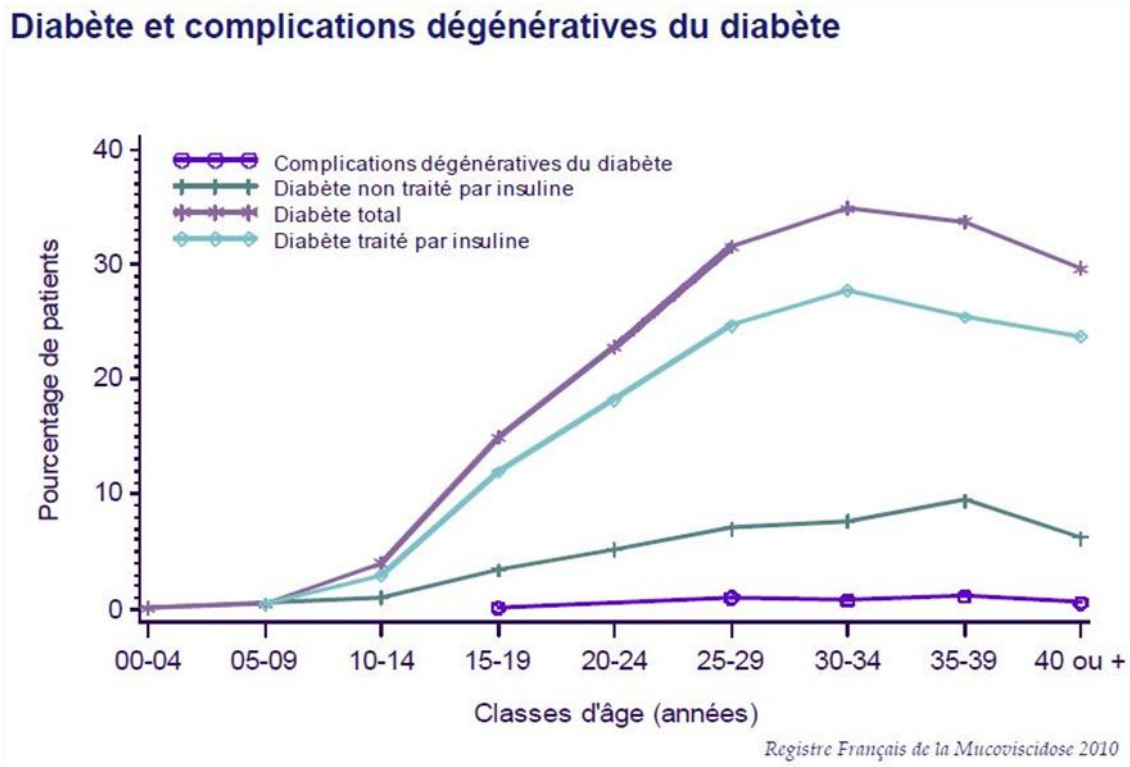
une néphropathie à l'oxalate et une biopsie montrait de la tubulopathie pigmentée. Les lésions vasculaires étaient absentes ou peu sévères. La moitié des patients biopsiés ont évolué vers l'insuffisance rénale, toutefois les biopsies rénales ont permis d'adapter les thérapeutiques, comme une greffe combinée poumon-rein pour une amylose AA, mais aussi l'utilisation plus prudente de la ciclosporine en post-transplantation pulmonaire dans le cas d'une néphrite interstitielle.

- Une série autopsique ancienne de 34 patients (20) montre une prédominance de lésions tubulo-interstitielles aiguës et chroniques.

Ainsi les atteintes classiquement admises dans la MV sont :

- La néphropathie diabétique : En 1982, la série autopsique d'Abramowsky (20) ne trouvait aucune néphropathie diabétique (âge : 4 mois - 35 ans). Cependant l'augmentation de la survie des patients a fait progresser la prévalence du diabète, secondaire à l'insuffisance pancréatique exocrine (figure 5). L'histoire naturelle du diabète chez les patients MV semble peu différente du diabète de type 1 comme le suggère la présence de la rétinopathie diabétique retrouvée à la même fréquence et après la même durée de diabète que les sujets type 1 (21).

### Diabète et complications dégénératives du diabète



FIGU

RE 4 - Prévalence du diabète et de ses complications.

Les atteintes classiques anatomo-pathologiques rénales du diabète sont une expansion du compartiment mésangial par augmentation de la matrice extra-cellulaire et du nombre de cellules mésangiales, pouvant aboutir au nodule typique de Kimmelstiel-Wilson ; un épaississement de la membrane basale glomérulaire ; une hyalinose artériolaire ; une fibrose tubulo-interstitielle.

Westall en 2004 (22) montre dans un case-report, que la glomérulosclérose nodulaire, considérée comme pathognomonique du diabète, est trouvée chez trois patients MV biopsiés pour insuffisance rénale, sans antécédent de diabète ni présence de rétinopathie diabétique. Yahiaoui et al (19) font des observations similaires à Westall en trouvant un patient avec une glomérulosclérose nodulaire sans antécédent de diabète, deux patients avec une glomérulosclérose nodulaire ayant un diabète parfaitement contrôlé et sans rétinopathie, mais aussi des patients diabétiques sans lésion rénale spécifique.

Plusieurs hypothèses sont proposées : des épisodes d'intolérance au glucose résolutive non diagnostiqués, l'activation accrue du système RAGE, qui est activé habituellement par les produits de glycation avancés synthétisés pendant les hyperglycémies, mais aussi par les cytokines de la famille S100/calgranuline synthétisées pendant les épisodes inflammatoires. Des facteurs génétiques directement liés à la mutation ou aux anomalies de la protéine seraient également possibles (22).

- Les toxicités médicamenteuses peuvent conduire à toutes les atteintes rénales : insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (diurétiques, AINS, ICN), par obstacle (cristallisation de quinolones), mais aussi organique avec atteintes des différents compartiments : atteintes glomérulaires, vasculaires, et tubulo-interstitielle avec nécrose tubulaire aiguë (NTA), néphropathie tubulo-interstitielle aiguë et chronique (23) :

La nécrose tubulaire aiguë se manifeste par une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique avec sédiment pauvre et absence de protéinurie. Elle est secondaire à une toxicité directe médicamenteuse, mais peut être aussi secondaire à une hypovolémie vraie ou relative (utilisation d'AINS, IEC/ARA2 lorsque le SRAA maintient de la volémie (insuffisance cardiaque, cirrhose, sepsis...)). En histologie on observe au niveau des cellules tubulaires une perte de la bordure en brosse, une vacuolisation et une desquamation dans la lumière tubulaire. Elle est habituellement réversible.

La néphropathie tubulo-interstitielle aiguë est une dysfonction rénale associée à la présence d'un infiltrat de cellules inflammatoires mononuclées dans l'interstitium rénal, associé à des lésions tubulaires (dégénérescence, atrophie, nécrose cellulaire, infiltration entre les cellules tubulaire (tubulite), rupture des membranes basales tubulaires) et typiquement absence d'atteinte

glomérulaire ou vasculaire. L'atteinte peut progresser en néphropathie tubulo-interstielle chronique (NTIC) avec apparition de fibrose interstielle et d'atrophie tubulaire.

La clinique est hétérogène, avec insuffisance rénale aiguë ou chronique, le sédiment urinaire montre une hématurie micro ou macroscopique, une leucocyturie aseptique est très fréquentes avec des cylindres granuleux, une protéinurie tubulaire faible ou modérée, et l'éosinophilurie classique est inconstante. Des signes de dysfonctions tubulaires (Syndrome de Fanconi, trouble de l'acidification des urines ...) peuvent être retrouvés lorsque la dysfonction rénale est minime ou modérée (24). Les étiologies possibles sont infectieuses, les maladies de systèmes et médicamenteuses. Pour cette dernière le mécanisme suggéré est immuno-allergique, les signes extra-rénaux sont inconstants (rash, fièvre, arthralgies, éosinophilie ...), et la notion d'introduction récente du médicament n'est pas indispensable au diagnostic.

Les aminosides sont employés dans cette population, en effet l'atteinte broncho-pulmonaire de la MV est responsable d'une colonisation bactérienne, notamment au *Pseudomonas aeruginosa*, nécessitant des cures antibiotiques par céphalosporines et aminosides itératives. Selon le Rapport de la Mucoviscidose 2010 : quatre cures par an et par patient, et d'une durée moyenne de 36 jours. Une étude prospective en 2005 montre que chez des adultes MV normo-rénaux nécessitant des cures d'aminosides, il existe un lien de causalité entre l'utilisation de ces antibiotiques et le déclin de la fonction rénale (25). Les atteintes rénales secondaires aux aminosides peuvent être une NTA, une néphropathie interstielle aiguë, et à long terme : NTIC. Elles sont secondaires à une fixation de l'aminoside à la bordure en brosse et une accumulation dans les lysozymes des cellules du tube proximal (26). Des études de pharmacocinétiques pour limiter la néphrotoxicité sont régulièrement menées dans cette population (dose unique journalière vs dose fractionnée).

Les quinolones sont fréquemment prescrites du fait de leur bonne diffusion dans le tissu pulmonaire et le mucus. Les atteintes sont relativement bien décrites dans la population générale : néphrite interstielle aiguë avec hématurie, insuffisance rénale aiguë... sans que le mécanisme physiopathologique soit connu. La récupération rénale spontanée à l'arrêt est habituelle. Deux PBR réalisées pour insuffisance rénale aiguë réalisées chez des patients MV sont retrouvées dans la littérature, elles montrent des atteintes tubulo-interstitielles (27).

Les céphalosporines peuvent aussi induire des néphropathies interstitielles aiguës, des lithiases, et une anémie hémolytique. Les macrolides comme les pénicillines peuvent être responsables de néphropathies interstitielles aiguës, ces dernières peuvent aussi être la cause d'une IRA obstructive par cristallisation dans les tubules.

Il est à noter que chez les patients MV la pharmacocinétique médicamenteuse est modifiée par plusieurs mécanismes :

1/ Liés aux comorbidités :

- Atteintes digestives et hépato-biliaires, avec une sécrétion accrue d'acide gastrique, des sécrétions duodénales visqueuses, des modifications des taux des lipides circulants.
- Hypoalbuminémie par dénutrition, ou atteinte hépatique.
- Modifications de la clairance de certaines molécules, notamment les aminosides. Les patients MV nécessitent de fortes doses pour obtenir un taux sérique satisfaisant. Ainsi il existerait une clairance rénale élevée qui pourrait être expliquée par un défaut d'endocytose dans le tube proximal en lien avec le dysfonctionnement de CFTR (17).

2/ Mais aussi liés aux thérapeutiques :

- Utilisation combinée ou rapprochée de néphrotoxiques, et interactions médicamenteuses.
- Index thérapeutique parfois étroit des molécules.

Ainsi plusieurs facteurs de risque de néphrotoxicité peuvent se cumuler, rendant l'adaptation posologique complexe, avec des risques importants de sur et de sous-concentrations sériques chez ces patients.

- Les lithiases rénales et la néphrocalcinose semblent être augmentées par rapport à la population générale (28). Une série ancienne autopsique de patients MV suggérait un lien avec une anomalie primitive de CFTR (29), sans que ces données ne soit confirmées. Plusieurs autres mécanismes sont cependant décrits :

- \* Rôle de la déshydratation chronique avec faible débit urinaire et donc urines concentrées.
- \* Déséquilibre de la lithogénèse : l'hyperuricémie (par l'apport d'extraits pancréatiques riches en purines), l'hypocitraturie (par pertes digestives alcalines et hypokaliémie entraînent une réabsorption de citrate accrue), l'hypercalciurie (rôle de diurétiques, corticoïdes, hyperparathyroïdie secondaire), l'hypomagnésurie (secondaire à l'hypomagnésémie en lien avec la malabsorption) mais aussi un défaut de réabsorption primaire de calcium par le CFTR muté (28,30).
- \* L'hyperoxalurie est un lithogène particulier à la MV. L'oxalate est une molécule ubiquitaire que l'on trouve dans de nombreux végétaux, et est absorbé dans le côlon. Une production endogène dans le foie existe. L'oxalate absorbé par le tube digestif est librement filtré par le glomérule et est sécrété par le tubule proximal. Lorsqu'il existe une hyperoxalurie (diagnostiquée par un taux supérieur à



550 $\mu$ mol/jour), l'oxalate peut précipiter en cristaux et s'accumuler dans la lumière des tubules ou être internalisé dans les cellules de ces derniers. Les conséquences sont une atteinte du compartiment tubulo-interstitiel pouvant évoluer vers la fibrose. Les autres atteintes systémiques sont une rétinopathie, une neuropathie périphérique. Des atteintes cardiaques, du système neurologique périphérique, articulaire sont décrites dans les formes génétiques d'hyperoxalurie.

Dans la MV, il existe deux mécanismes générateurs :

1/ Les cures antibiotiques répétées détruisent *Oxalobacter formigenes*, bactérie détruisant l'oxalate alimentaire dans le tube digestif.

2/ La malabsorption chronique et les éventuelles résections grêliques (parfois réalisées lors d'iléus méconial), sont responsable d'hyperoxalurie entérique. Ainsi l'insuffisance pancréatique exocrine en augmentant la présence de lipides dans la lumière digestive chélatent les ions calciums libres, qui sont les principaux chélateur de l'oxalate alimentaire. De plus les sels biliaires et les acides gras non absorbés augmentent la perméabilité colique à l'oxalate.

Aussi cette atteinte rénale peut être prévenue et/ou traitée, comme Dheda (31) le mentionne en 2012 chez un patient MV décompensant une néphropathie à l'oxalate en post-transplantation pulmonaire:

- > Limitation de l'absorption intestinale par traitement "intensif" de l'insuffisance pancréatique exocrine par enzymes pancréatiques, supplémentation en calcium oral, et de chélateur du phosphore au stade de l'insuffisance rénale chronique.
- > Hémodiafiltration quotidienne diminuer la charge filtrée.
- > Monitoring de l'oxalurie lors de la greffe rénale qui a suivi. En notant toutefois que la dégradation du DFG et du débit urinaire peuvent fausser le résultat.

L'amylose AA, secondaire aux dépôts diffus de protéine SAA secondaires aux épisodes inflammatoires récidivants. Son incidence est inconnue dans la MV. Le traitement insuffisant des exacerbations bronchiques dans l'enfance, ainsi que le défaut de compliance au suivi et traitement seraient des facteurs de risque. Le tableau rénal montre une protéinurie puis un syndrome néphrotique, et insuffisance rénale pouvant devenir terminale. Les autres organes touchés sont le foie, la rate la thyroïde, le coeur, les intestins et les surrénales. Le pronostic est sombre (28,32,33).

La néphropathie à IgA, est une néphropathie fréquemment retrouvée dans la littérature chez les patients MV, cependant comme il s'agit d'une maladie rénale fréquente dans la population générale, le lien de spécificité avec la MV n'est pas établi. Cependant les patients MV ont un taux

souvent élevé d'IgA circulantes du fait des infections bactériennes à répétition, le lien n'est toutefois pas établi (28).

Des ANCA sont parfois détectés chez les patients MV. Ils sont souvent dirigés contre la protéine *bactericidal permeability increasing* (BPI), protéine associée à la membrane des granules azurophiles des granulocytes neutrophiles, ayant une puissante activité antimicrobienne contre les bactéries gram-négatives. Leur présence est associée à des lésions pulmonaires étendues et de mauvais pronostic. Il n'est pas décrit d'atteinte rénale dans les études les mentionnant (34,35).

La revue de la littérature réalisée avec Pubmed en février 2013 avec l'occurrence suivante : ("kidney disease" mesh term and "cystic fibrosis" mesh term) retrouve 308 résultats, parmi lesquels on trouve jusqu'en 1984, avec au moins l'abstract disponible :

- 2008, case-report, South Medical Journal : Deux glomérulonéphrites membrano-prolifératives, dont un concomitant d'une néoplasie colique (36).
- 2007, case-report, Journal Med Case Rep : Syndrome néphrotique faisant découvrir une LGM (37).
- 2002, case-report, Obstetric Gynecology : SHU en post-partum chez une patiente MV avec pré-éclampsie sévère (38).
- 1997, case-report, Journal Intern med : Glomérulonéphrite fibrillaire (syndrome néphrotique, insuffisance rénale progressive, purpura membres inférieurs) (39).

La revue de la littérature des atteintes rénales chez les patients MV montre des atteintes préférentielles (médicamenteuse, diabète, lithiasique, amylose AA...), mais toute la "néphrologie" est possible. Malheureusement les examens sanguins et urinaires sont régulièrement insuffisamment informateurs. La biopsie rénale devient alors indispensable devant une insuffisance rénale, une protéinurie et autre anomalie du sédiment urinaire chez les patients MV, y compris chez les patients MV diabétiques, les lésions observées n'étant pas toujours en lien avec l'ancienneté et la sévérité du diabète.

Ainsi chez ces patients, malgré l'absence de phénotype spécifique rénal lié aux mutations de CFTR, il existe des atteintes rénales parenchymateuses secondaires directement liées à la maladie mais aussi aux thérapeutiques mises en œuvre, et ce, même avant le stade de la transplantation pulmonaire.



## 2 - LA TRANSPLANTATION THORACIQUE

---

### 1 - INTRODUCTION

---

La transplantation pulmonaire (TP), est un traitement palliatif de l'insuffisance respiratoire terminale lorsque le parenchyme pulmonaire, totalement détruit, ne peut plus assurer sa fonction d'hématose. Chez les patients MV, il peut être associé une indication de transplantation cardiaque si une HTAP pré-capillaire est présente ou de transplantation hépatique en cas de cirrhose biliaire.

Les recommandations 2006 de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) préconisent de débiter le bilan prégreffe pour les patients MV lorsque : le VEMS est inférieur à 30% de la théorique, ou supérieur à 30% mais avec un déclin rapide ; présence d'exacerbations bronchiques nécessitant un séjour en réanimation ou nécessitant des cures antibiotiques fréquentes ; pneumothorax récidivants ou réfractaires ; hémoptysies récurrentes non contrôlées par l'embolisation. Les critères de transplantation sont l'insuffisance respiratoire oxygène-dépendante, l'hypercapnie et l'hypertension artérielle pulmonaire. A noter que les contre-indications sont "*Untreatable advanced dysfunction of another major organ system (e.g., heart, liver, or kidney)* ", sans autre précision.

La première transplantation thoracique a eu lieu en 1982, la première transplantation pulmonaire en 1987. Elle est réalisée dans quatorze centres en France, dont le CHU de Nantes. L'activité de transplantation en France est régie par une agence publique nationale de l'État créée par la loi de Bioéthique de 2004, l'Agence de la Biomédecine. Les résultats de l'activité de la transplantation française sont présentés dans son rapport d'activité, le dernier datant de 2010 (40), ainsi :

- Les indications de la transplantation pulmonaire sont l'emphysème-BPCO dans 29% des cas, puis la mucoviscidose pour 27% des patients et enfin la fibrose pulmonaire pour 26%.
- Il est estimé 1085 porteurs d'un greffon pulmonaire en France (185 d'un greffon coeur-poumons).
- La survie post-greffe pulmonaire globale tend à progresser depuis les débuts de la transplantation (figure 5). Les malades atteints de mucoviscidose après greffe cardio-pulmonaire et pulmonaire ont une survie significativement meilleure (78%) que les autres indications (61 à 70%) (période 1993-2009) ( $p < 0,001$ ) (figure 6).

## Atteintes rénales des patients porteurs de mucoviscidose transplantés pulmonaires

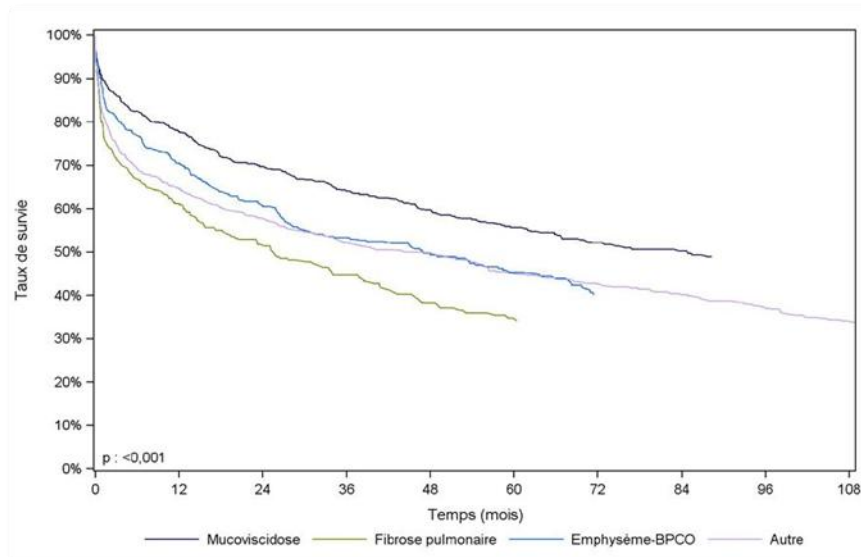


FIGURE 5 - Survie des transplantés pulmonaires en fonction de la période de greffe.

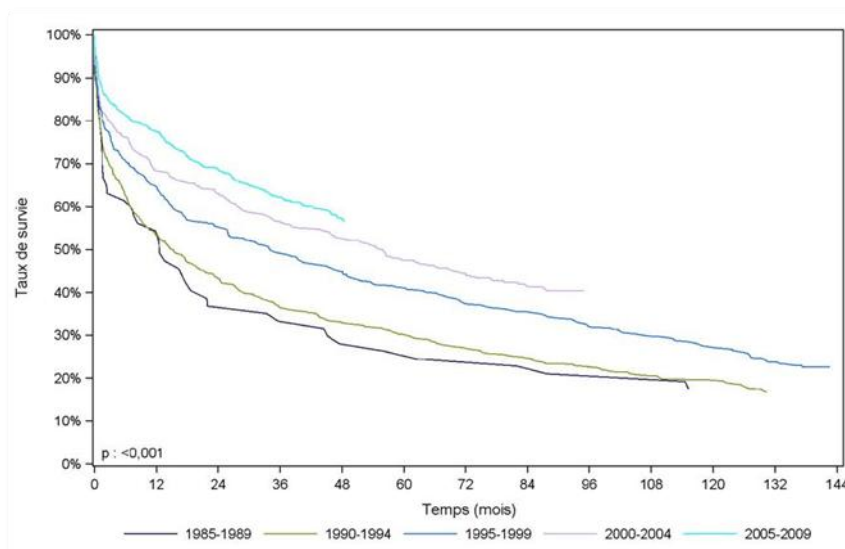


FIGURE 6 - Survie des transplantés thoraciques en fonction de leur pathologie initiale.

- La durée médiane d'attente pour un greffon pulmonaire est de 8,8 mois, avec près de 15,5 décès sur la liste d'attente pour 100 patient-années.

Les progrès techniques (circulation extracorporelle etc) et médicamenteux (immunosuppresseurs, antibiotiques...), permettant les transplantations d'organes, ne sont malheureusement pas dénués d'effets secondaires, notamment rénaux, faisant entrer cette population de patient transplantés d'organe dans une nouvelle aire de thérapeutique et de recherche.

---

## 2 - LES ATTEINTES RENALES POST-TRANSPLANTATION

---

### 1 - EPIDEMIOLOGIE

---

La première grande étude épidémiologique de l'insuffisance rénale chronique en post-transplantation d'un organe non rénal est menée par Ojo en 2003. Il reprend de manière rétrospective l'ensemble des transplantés non rénaux (53% hépatique) des USA de 1990 à 2000, le délai moyen de suivi est de 36 mois. Ainsi 16,5% des 69321 patients vont développer une insuffisance rénale chronique (DFG<30ml/min) dans les suites de la greffe, dont 30% en dialyse ou greffés rénaux. Les facteurs de risque significatifs de développement d'une insuffisance rénale chronique sont l'âge, l'hypertension, le diabète, mais surtout l'insuffisance rénale aiguë post-opératoire (RR 2,13). La mortalité était accrue dans le groupe insuffisant rénal terminal (RR 4,55), et la greffe rénale diminuait la mortalité dans ce groupe par rapport au maintien en dialyse (RR 0,56) (41).

Cependant, Broekroelofs dès 2000, avait établi de façon prospective que la perte de fonction rénale en post-opératoire chez 57 patients TP est prédictive de la fonction rénale à 2 ans, avec une perte plus importante dans la population MV que pour les autres indications de TP (-10ml/min/an vs -6ml/min/an pour l'emphysème et -1ml/min/an pour l'HTAP) (42).

Devenaient ensuite nécessaire d'établir les causes de ces atteintes rénales, pour tenter d'en limiter leur morbi-mortalité.

---

## 2 - HISTOLOGIE RENALE EN TRANSPLANTATION NON-RENALE

---

Dans une revue de la littérature, Goes en 2007, répertorie les atteintes rénales chroniques post-transplantation non rénale. Comme nous l'avons vu plus haut, toutes les atteintes rénales "classiques" sont possibles. Cependant certaines néphropathies sont spécifiques de la transplantation et de l'immunodépression, telles que les néphropathies liées aux virus CMV et BK virus, et les néphropathies secondaires aux traitements notamment les anti-calcineurines (ICN) (43).

La transplantation pulmonaire, par les moyens nécessaires que sont une circulation extra-corporelle, mais aussi les risques hémorragiques et infectieux per et post-opératoires immédiats sont régulièrement vecteurs de variations hémodynamiques importantes dont le rein est une cible privilégiée.

L'atteinte rénale liée au CMV est décrite dans la littérature uniquement chez les transplantés rénaux. Les lésions possibles sont une néphrite interstitielle, des lésions de l'endothélium

glomérulaire avec une accumulation de cellules mononuclées dans les capillaires, des podocytes proéminents, et ont été décrits des atteintes nécrosantes avec glomérulonéphrite à croissants. Le marquage positif avec un anticorps anti-CMV conforte le diagnostic (44).

Les infections à polyomavirus sont responsables de néphropathie après transplantation rénale. Le BK virus acquis pendant l'enfance, quiescent dans les voies urinaires, peut se réactiver à l'occasion d'une immunosuppression et se manifeste dans la très grande majorité des cas par une atteinte rénale avec infiltrat tubulo-interstitiel, cystite hémorragique, sténose urétrale. Dans une étude suivant 90 transplantés pulmonaires montre que le BK virus et le JC virus sont fréquemment retrouvés (42% et 28%) dans les urines. Toutefois deux études sont discordantes sur leur rôle sur la survie et la fonction rénale de ces patients (45) (46). Une étude rétrospective histologique montre que la recherche de lésions de BK virus sur les biopsies rénales de patients TP étaient positives sur deux biopsies sur neuf, et aucune ne l'était sur les 23 biopsies chez d'autres transplantés non rénaux (foie-moelle osseuse) (47).

L'atteinte rénale classique en post-transplantation est attribuée au traitement par anti-calcineurines (ICN) (ciclosporine et tacrolimus) qui sont la base de la thérapie immuno-suppressive actuelles de prévention du rejet. Les atteintes rénales parenchymateuses secondaires aux ICN sont de deux types (48):

- L'atteinte aiguë est liée à la vasoconstriction artériolaire afférente faisant chuter le débit de filtration glomérulaire responsable d'une insuffisance rénale aiguë. Le plus souvent il n'y a pas de lésion histologique décelable, cependant on peut observer une vacuolisation isométrique cytoplasmique tubulaire.

- La néphrotoxicité chronique touche l'ensemble des segments rénaux : Les vaisseaux sont le siège de la lésion la plus spécifique qui est la hyalinose artériolaire (HA). Elle est le remplacement des myocytes nécrosés par un dépôt de protéines, pouvant réduire la lumière des artérioles de façon importante. La localisation la plus spécifique est la média des artérioles, toutefois la HA de la toxicité CNI peut être sous-endothéliale. Le tissu tubulo-interstitiel souffre de l'ischémie locale induite et va présenter typiquement une fibrose typiquement en bande, une atrophie tubulaire. L'expression du TGF $\beta$  aux propriétés pro-fibrosantes est augmentée par les CNI. L'ischémie induite par la hyalinose artériolaire se répercute aussi sur les glomérules qu'ils sont scléreux, et présentent une capsule de Bowman épaissie comme dans le diabète.

Malheureusement, aucune de ces lésions ne sont spécifiques et/ou sensibles: La hyalinose artériolaire (alors classiquement sous-endothéliale) et la glomérulosclérose globale peuvent se voir

dans l'HTA, le diabète. La fibrose interstitielle lors d'ischémie chronique, d'infection, d'obstruction, de diabète, et des patients non exposés aux CNI peuvent présenter une HA.

- Les CNI sont aussi classiquement pourvoyeur d'HTA, d'une acidose tubulaire distale, d'hyperkaliémie, d'hypomagnésémie, et d'hypermagnésurie. Il a été montré que le tacrolimus (et probablement aussi la ciclosporine) entraîne une hyperactivité du cotransporteur Na/Cl (NCC) dans le tubule distal, ayant pour conséquence entre autre une HTA volo-dépendante. L'inhibiteur de NCC étant l'hydrochlorothiazide, il semble probable que cette classe thérapeutique améliore l'HTA chez ces patients (49).

- Les CNI favorisent aussi l'apparition ou la décompensation d'un diabète en post-transplantation (NODAT), une HTA par différents mécanismes.

- Un syndrome de microangiopathie thrombotique est également possible sous CNI.

L'insuffisance rénale est fréquemment rapportée à une toxicité des anti-calcineurines à défaut d'étude histologique. Cependant Kubal en 2012 montre que chez 62 greffés non rénaux (50% hépatique) tous sous CNI, l'histologie rénale réalisée pour dégradation de la fonction rénale montre certes des biopsies où les lésions des CNI sont prédominantes (35%), mais que les lésions secondaires à une HTA représentait 47% des biopsies, et que 19% montraient des néphropathie primitives (5 nécrose tubulaire aigue, 2 glomérulonéphrites membrano-prolifératives, 2 glomérulonéphrites mésangio-prolifératives, 1 néphropathie diabétique, 1 GN post-infectieuse, une GN membraneuse). Il n'existe pas de différence concernant les caractéristiques des patients, de leur greffe et de leur fonction rénale. 38,7% des patients évoluent vers l'IRT, à 6,9 ans en moyenne de la transplantation (50).

Ainsi l'insuffisance rénale chronique post-transplantation non-rénale est fréquente, et source d'une morbi-mortalité importante. La toxicité des CNI existe mais 65% des IR post-transplantation étant autres. La littérature concernant spécifiquement les patients MV transplantés thoraciques est actuellement très pauvre, une seule étude, celle de Lefaucheur en 2009, étudie tout particulièrement l'atteinte rénale des patients MV transplantés thoraciques.



## II - ETUDE

---

### 1 - METHODES

---

Une étude prospective multicentrique (MUCO-IRC) a été débuté en 2012 (investigateur principal Pr Hourmant Nantes), avec pour objectif principal l'étude de la valeur prédictive du marqueur PIIINP urinaire dans l'évolution de la fonction rénale des patients MV transplantés thoraciques, mais aussi l'étude histologique de biopsies rénales de patients insuffisants rénaux chroniques de cette population.

Les critères d'inclusion sont : l'âge supérieur à 18 ans, plus de 6 mois de greffe thoracique, un DFG isotopique supérieur à 30 ml/mn, et recueil du consentement du patient. Les patients ayant un DFG inférieur à 60 ml/mn et/ou une protéinurie supérieure 1 gr/j ont une biopsie rénale s'ils l'acceptent. Le suivi néphrologique est réalisé dans l'unité de Transplantation Thoracique du CHU de Nantes, et les PBR dans le service de Néphrologie. Il est réalisé une mesure isotopique de la clairance rénale par une scintigraphie au Chrome51-EDTA dans le service de Médecine Nucléaire du CHU de Nantes (Injection de 3,70MBq intra-veineux, réalisation de deux prélèvements veineux à H2 et H5 permettant de déterminer le DFG global et de DFG rapporté à la surface corporelle.)

Nous reprenons l'histoire clinique et biologique de chaque patient à partir des logiciels médicaux Clinicom, et Divat UT, elles sont reportées sur un graphique par patient, en annexe. La créatininémie est régulièrement dosée, les ionogrammes urinaires avec créatininurie et protéinurie sur échantillon sont disponibles pendant les suivis, permettant de calculer le rapport protéinurie/créatininurie en mg/mmol, correspondant à la protéinurie des 24h lorsque le ratio est multiplié par 8,84. Les poids sont rapportés quand ils sont disponibles.

Ainsi dans le cadre de l'étude MUCO-IRC, trois biopsies rénales ont été réalisés. Cet effectif étant faible (retard de démarrage de l'étude pour des raisons administratives) nous ajoutons, pour ce travail, deux biopsies réalisées pour les mêmes raisons antérieurement à l'étude, dont une réalisée au CHU de Rennes. Elles ont été lu par les anatomo-pathologistes Dr Moreau Anne et Dr Renaudin Karine.

### 2 - RESULTATS

---

#### **Caractéristiques générales des patients**

### *Atteintes rénales des patients porteurs de mucoviscidose transplantés pulmonaires*

Deux femmes et trois hommes ont été étudiés. Leur moyenne d'âge à la TP était de 24,1 ans (15,5 - 29). Tous ont reçu une transplantation bi-pulmonaire, réalisée au CHU de Nantes entre 2003 et 2011 pour insuffisance respiratoire chronique terminale secondaire à une mucoviscidose. Pour deux patients la TP a eu lieu dans un contexte d'urgence.

La créatininémie moyenne avant la TP est de  $42\mu\text{mol/l}$  ( $35 - 53\mu\text{mol/l}$ ), et la créatininémie moyenne lors de la PBR est de  $142\mu\text{mol/l}$  ( $116-190\mu\text{mol/l}$ ). Les suites immédiates de la TP sont marquées pour deux patients d'une insuffisance rénale aiguë sans nécessité d'épuration extra-rénale. Un patient a nécessité des séances d'hémodialyses dans un contexte de super-urgence pulmonaire et d'ECMO.

Deux patients sont décédés, à 22 mois et 4 ans de la TP, ce dernier était inscrit sur liste d'attente de greffe rénale et n'a pas été dialysé. Une patiente est hémodialysée à 8,5 ans de la TP, et est actuellement inscrite sur liste d'attente d'une greffe rein-pancréas. Un patient est inscrit sur liste d'attente d'un rein-pancréas en préemptif à 6 ans de la TP. Le dernier patient n'est ni dialysé ni inscrit, sa dernière clairance MDRD est à  $65\text{ml/min}$ , sans protéinurie.

Deux patients avaient un diabète avant la TP, l'un d'entre eux va présenter un déséquilibre des glycémies intense en post-greffe lié à des problèmes d'observance, deux patients qui avaient des HGPO limites en pré-greffe ont débuté un diabète nécessitant un traitement en post-greffe nécessitant des antidiabétiques oraux et/ou de l'insuline. Un patient n'a actuellement pas développé de diabète.

Tous les patients ont un traitement antihypertenseur dès les suites de la TP, avec diverses molécules. Tous avaient un bloqueur du SRAA lors de la réalisation de la PBR (IEC ou ARA2).

Le traitement immunosuppresseur d'entretien initial comportait pour 4 sur 5 de la Ciclosporine, un patient avait du Tacrolimus. Lors de la PBR, deux patients étaient sous Ciclosporine et Certican (pour des suspicions de rejet pulmonaire chronique), et les 3 autres patients sous Tacrolimus.

La moyenne des meilleurs VEMS post-TP est de 68% (45-95%). 4 patients sur les 5 vont présenter des complications infectieuses respiratoires parfois sévères en post-TP, avec nécessité de cures antibiotiques intraveineuses et en aérosols répétées. Trois patients vont présenter des rejets aigus ou chroniques (à entre 3 et 5 ans de TP). 66,7% des patients de la population dont sont issus nos patients avaient fait au moins un rejet aigu, 10,5% un rejet chronique pendant leur suivi. Parmi les causes de décès, 39% étaient secondaires à un rejet pulmonaire chronique.

### **Caractéristiques au moment de la PBR**

## *Atteintes rénales des patients porteurs de mucoviscidose transplantés pulmonaires*

Les patients ont été biopsiés pour exploration d'une insuffisance rénale chronique et/ou protéinurie supérieure à 1gr/jour, en moyenne à 4 ans et 9 mois de la TP (extrêmes : 1 an et 9 mois - 6 ans et 11 mois). La clairance calculée MDRD moyenne était alors de 50ml/min (extrême 38-66). Le ratio protéinurie/créatininurie estimait en moyenne la protéinurie à  $0,53 \pm 0,5\text{gr/jour}$ . Absence d'hématurie microscopique et de leucocyturie dans pour les cas avec données disponibles.

Trois patients ont donc bénéficié d'une mesure isotopique de leur clairance rénale par scintigraphie au Chrome-EDTA quelques semaines avant la PBR. La clairance calculée selon MDRD surestime dans les trois cas le débit de filtration glomérulaire mesurée par la scintigraphie Chrome-EDTA. Résultats disponibles dans le tableau 1.

Aucune complication hémorragique au décours de la PBR n'est à déploré.

### **Histologie**

Les résultats sont détaillés dans le tableau 1.

Le degré de fibrose interstitielle moyen est de  $37\% \pm 17\%$ . Le pourcentage de glomérules scléreux est de  $46\% \pm 23\%$ , toutefois sur deux biopsies les glomérules scléreux sont principalement sous-capsulaires et donc peu significatifs.

Les lésions rénales retrouvées sont :

- Des lésions de néphropathie diabétique sont présentes dans quatre PBR, avec hyperplasie mésangiale, discrète glomérulosclérose diffuse, épaissement fibreux de la capsule de Bowman, et en IF des dépôts linéaires d'IgG. Y sont associés une hyalinose artériolaire sous-endothéliale, une lésion de sclérose segmentaire pour une. Absence d'atteinte des artères. Aucune biopsie ne présente de nodule de Kimmelstiel-Wilson.
- Des lésions compatibles avec une toxicité aux ICN sont trouvées : Lésions aiguës avec microvacuolisation tubulaires dans deux biopsies, et toxicité chronique : toutes les biopsies montre une hyalinose artériolaire sévère de topographie sous-endothéliale, associée à des dépôts de topographie médiale dans une biopsie. Un pseudo thrombi est présent dans un seul glomérule, pouvant évoquer un stigmate de microangiopathie thrombotique sous ICN. A noter que la patiente au moment de la PBR ne présentait pas d'hypertension, ni de stigmate biologique de MAT, ni de surdosage en tacrolimus.
- Une artériosclérose (épaissement fibreux de l'intima des artères, pouvant être associée à une atrophie médiale) est présente dans 2 biopsies.

*Atteintes rénales des patients porteurs de mucoviscidose transplantés pulmonaires*

- Une NTIC est présente dans toutes les biopsies mais est prédominante dans un cas. L'infiltrat est lymphocytaire et toujours minime.
- Présence d'un pigment de nature indéterminée dans le cytoplasme des cellules épithéliales tubulaires, soit finement granuleux gris-bleuté ou sous forme de granulations plus volumineuses marron-orangée selon les colorations. Les différentes colorations spéciales effectuées ont permis d'éliminer l'hypothèse d'un pigment ferrique, mélanique ou calcique. Dans une biopsie ce pigment est également retrouvé dans les cellules pariétales de la capsule de Bowman et dans de rares podocytes.
- De rares calcifications tubulaires dans trois biopsies, sans cristaux d'oxalate, pouvant correspondre à des séquelles de souffrance tubulaire. A noter qu'une recherche de cristaux urinaires montre des cristaux d'oxalate pour un patient, sans que la présence de cristaux soit retrouvée sur la biopsie rénale. Des foyers de nécrose tubulaire aiguë existent sur deux biopsies.
- En immunofluorescence, une biopsie montre des dépôts mésangiaux d'IgA évocateurs d'une maladie à IgA (protéinurie à 1,3gr/j, et absence de donnée concernant le sédiment urinaire). Trois biopsies ont un marquage IgG linéaire compatible avec un diabète, tous ces patients présentent un diabète. Un patient présentant un diabète peu équilibré ne présente pas de fixation, mais une hyperplasie mésangiale légère sans hypercellularité.
- Absence d'amylose, d'oxalose ou d'argument pour une néphropathie infectieuse (BKvirus, CMV)

*Atteintes rénales des patients porteurs de mucoviscidose transplantés pulmonaires*

<b>Caractéristiques des patient :</b>	Mr JA	Mr GA	Me CD	Mr AA	Me PA
Temps entre TP et PBR	6,5 ans	5,7 ans	6,8 ans	2,7 ans	1,7 ans
Créatininémie avant la TP (en $\mu\text{mol/l}$ )	53	35	50	35	37
Créatininémie à 3 mois de la TP (en $\mu\text{mol/l}$ )	92	83	109	200	113
Créatininémie à la PBR (en $\mu\text{mol/l}$ )	116	142	135	190	130
Clairance MDRD à la PBR (en ml/min)	66,8	58	41,6	38,3	45,6
Scintigraphie Chrome-EDTA (en ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	41	53	ND	ND	38
Ratio Pu/Cu (mg/mmol)	2	129	147	10	11
Correspondant en gr/jour :	0,02	1,12	1,30	0,09	0,10
Leucocyturie	1 million	ND	ND	1 million	<1 million
Hématurie	4 millions	ND	ND	4 millions	2 millions
Diabète (avant/après TP)	-/-	+ /++++	+ /++	+ /++	+ /+
HTA (avant/après TP)	- /+	ND /+	- /+	- /+	- /+
Evolution (RA:Dialyse ; I:Inscrit ; D: décès)	RA- I-	RA- I+	RA+ I+	D (RA- I+)	D (RA- I-)
<b>Résultats des ponctions biopsies rénales :</b>					
<b>Interstitium</b>					
Fibrose interstitielle (% surface corticale)	25% En bande	30% En bande	30-40%	80%	10-15%
Infiltrat lymphocytaire	Minime	Minime	Minime	Minime	Minime
<b>Tubes</b>					
Atrophiques	oui	oui 30%	oui	oui 80%	oui
Microvacuolisés	-	-	ND	++	++
Pigment présent	-	-	ND	++	++
Calcifications	Rares	Quelques	ND	Rares	ND
Autre		Foyers NTA			NTA légère
<b>Glomérules (perméable/scléreux)</b>					
Ischémiques	14/12 (sous-capsulaire) non	14/42 (sous-capsulaire) oui	10/34 oui	20/7 oui	12/1 oui
Capsule Bowman épaissie	+	++	+++	++	+
Hyperplasie mésangiale	+	++	+	+	++
Autre		1 lésion de hyalinose segmentaire	1 lésion d'HSF ancienne		1 pseudo-thrombi
<b>Vaisseaux</b>					
Capillaires péri-tubulaires	ND	ND	ND	-	-
Artérioles	Hyalinose sévère sous endothéliale	Hyalinose sous-endothéliale et médiale	Hyalinose sévère.	Hyalinose sévère sous endothélial, non médiale	Hyalinose sévère sous endothéliale
Artères moyen calibre	Discrète endartérite fibreuse	-	Fibrose intimale majeure	-	-
<b>Immunofluorescence</b>					
IgA mésangiale	-	-	+	-	-
IgG (membrane basale glomérulaire)	-	+	+	-	+
<b>Diagnostic retenu</b>	<b>NTIC</b>	<b>Diabète Tox Chr ICN</b>	<b>Diabète Vasculaire IgA</b>	<b>NTIC Tox A ICN Diabète</b>	<b>Diabète Tox A ICN</b>

Tableau 1 - Résultats des PBR. ND : Données manquantes. - : négatif ou normal. + à +++ fonction de l'intensité.

### III - DISCUSSION

---

Cette série rapporte les premières biopsies rénales de l'étude MUCO-IRC débutée en 2012, dont l'un des objectifs est la documentation histologique des atteintes rénales des patients MV transplantés thoraciques. Elle constitue actuellement la deuxième série d'atteintes rénales documentées histologiquement dans cette population de patient. La poursuite de l'étude pendant les années qui viennent viendra étoffer ce travail. Ainsi cinq patients ont bénéficiés de biopsies rénales pour bilan d'insuffisance rénale chronique et/ou protéinurie au décours de leur TP.

Tout d'abord les patients biopsiés dans cette présente étude ont été greffés et suivi dans notre CHU de Nantes où une thèse de Médecine en 2009 avait fait l'état de lieu de l'insuffisance rénale chronique dans cette population, soit 78 patients MV et TP suivis en moyenne 79 mois, normo-rénaux avant la greffe. Parmi les résultats on retenait que :

- La fonction rénale en post-TP était souvent altérée avec un DFG <60ml/min à 1, 3 et 5 post-greffe, respectivement pour 57%, 68% et 78% des patients.
- Treize patients ont été dialysés et sept ont bénéficié d'une transplantation rénale dans les suites de la TP.
- L'analyse multivariée montrait que les facteurs prédictifs d'évolution vers l'IRC à un an post-greffe étaient, entre autre, le début de l'IRC dès la période post-opératoire et de la survenue de plus d'un épisode d'IRA.

L'échantillon de patients biopsiés dans cette série n'avaient pas tous été greffés en 2009, toutefois il semble que leur évolution soit concordante avec ces données: Parmi les cinq patients biopsiés, trois avaient fait des IRA dans les suites immédiates dont une avec nécessité d'hémodialyse temporaire. Les deux patients décédés pendant le suivi faisait parti de ces patients, le troisième est actuellement sur liste d'attente d'un rein-pancréas en préemptif 6 ans après la TP.

Ces données vont dans le sens de l'augmentation de la morbi-mortalité secondaire à l'IRA et l'IRC en post-transplantation pulmonaire décrite dans la littérature, en effet plusieurs études récentes montrent que dans la population transplantées pulmonaires, les épisodes d'insuffisances rénales aiguës post-opératoires pouvant nécessité une épuration extra-rénale représentaient 5 à 17% de la population, et elles étaient corrélées à la fonction rénale à court et long terme mais aussi à la survie à court et long terme de ces patients (42,51,52).

Notre population est particulière dans le sens où nous n'avons étudié que des patients MV dans notre centre, et qu'il est établi que les patients MV ont une progression de l'insuffisance rénale plus rapide post-TP que les patients avec une autre pathologie initiale respiratoire (- 10ml/min/an vs -1 ml/min/an pour l'HTAP) (42).

Le champ étendu de lésions possibles au niveau du rein, rendent dans certaines situations, notamment lorsque les marqueurs "classiques" (biologie, imagerie ...) ont atteint leurs limites, indispensables la biopsie rénale, geste invasif mais très informatif pour le diagnostic mais aussi pour le pronostic rénal.

Une seule étude a étudié la population MV greffées thoraciques : Lefaucheur en 2009 a colligé 15 PBR réalisées pour dégradation accélérée de la fonction rénale en post-transplantation (dégradation du plus de 30% en 6 mois) chez des patients MV de plus de 16 ans lors de la TT (transplantation thoracique) ayant survécu plus de trois mois à la TT, et ayant un DFG supérieur à 15ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Ont été exclu les patients ayant des surdosages manifestes en néphrotoxiques (dont ICN) ou une pyélonéphrite lors de l'IRA.

La néphropathie à l'oxalate était l'unique variable associée à la progression vers l'IRC. La rapidité de la dégradation de la fonction rénale semblait différente selon que les lésions dominantes soient tubulaires (oxalate/pigmentaire) ou vasculaires et glomérulaires. Ces derniers semblant progresser plus lentement, et avaient des protéinuries significativement plus élevée (0,66 vs 2,54g/j, p 0,016). Il n'avait pas de différence entre les patients qui évoluaient vers l'IRCT ou non en terme de présence de cristaux tubulaires, de tubulopathie pigmentée, ni de présence d'artériopathie induite par les ICN. Parmi leurs 12 patients diabétiques, trois patients avaient une glomérulosclérose diabétique et six avaient une fixation linéaire d'IgG. Huit patients évoluent vers la dialyse, les sept autres ont une clairance à la fin du suivi à 44±12,5ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Le tableau 2 montre les résultats des deux études, la comparaison en terme de fréquence ne nous semble pas possible au vu de notre faible effectif. On peut noter que l'âge à la TT des populations sont proches, ainsi que leurs niveaux de fonction rénale avant et à 3 mois de la TP. Les atteintes histologiques sont du même ordre avec des néphropathies tubulo-interstitielles chroniques et aiguë, des néphropathies diabétiques, des lésions de tubulopathie pigmentée, de microangiopathie thrombotique. Une des biopsies de notre série montre une IgA mésangiale. Nous ne trouvons pas de néphropathie à l'oxalate, même si une cristallurie est positive pour un des patient, sans néphropathie patente. Aucune amylose n'a été retrouvé dans les deux séries.

*Atteintes rénales des patients porteurs de mucoviscidose transplantés pulmonaires*

	Lefaucheur, 2009	Nous, 2013
n	15	5
Age	26±6	24,1±3,5
Homme	73%	60%
Type de transplantation	10 TP - 4 foie+TP - 1 cœur+TP	5 TP
Suivi moyen	40 mois ±26	70 mois ±27
Temps entre TP et PBR	47 ±51 mois	57,3 ±24 mois
Créatininémie avant TP ( $\mu\text{mol/l}$ )	59 ±30	42 ±7
Créatininémie 3 mois après TP ( $\mu\text{mol/l}$ )	95,8 ±28	119 ±32
Créatininémie à la PBR ( $\mu\text{mol/l}$ )	ND	142 ±19
GFR à la PBR (MDRD)( $\text{ml/min}$ )	32,2	50±9
Protéinurie ( <i>en gr/gr ou gr/24h</i> )	1,7 (0,2-5,7)	0,57 (0,02-1,30)
Hématurie ( <i>nb</i> )	13,30%	0%
HTA	86%	100%
Diabète	80%	80%
Tacrolimus	86,70%	60%
Ciclosporine	13,30%	40%
Néphropathie diabétique	6/15	3/5
Néphropathie à oxalate	5/15	0/5
Tubulopathie pigmentée	8/15	2/5
Lésions de MAT	6/15	1/5
Artériosclérose	12/15	5/5
Néphrotoxicité chronique des CNI	93%	4/5

Tableau 2 - Comparaison avec l'étude de Lefaucheur 2009.

Comme développés plus haut, il s'agit donc de biopsies comportant d'importantes anomalies, portant sur les quatre compartiments, dont il est difficile d'établir la signature étiologique :

- Dans le tissu interstitiel : La fibrose dans notre série semble être du même ordre que celle de Lefaucheur (37 ±17% vs 38 ±27%). Le sédiment urinaire est négatif avec absence notamment de leucocyturie. Son origine est multifactorielle, par toxicité directe des néphrotoxiques, mais secondaire à l'hypoxie tissulaire des lésions vasculaires. Son lien avec la fonction rénale n'est pas établi dans l'étude de Lefaucheur. Dans notre population, une biopsie montrait une fibrose majeure avec 80 % de la surface, la fonction rénale était faussement rassurante avec une clairance calculée à 38ml/min (MDRD). Cela rappelle la difficulté à apprécier la fonction rénale réelle de ces patients. En effet cette population est fréquemment dénutrie (IMC moyen 18,9 ± 0,6kg/m<sup>2</sup> chez nos patients) avec pour certains la nécessité d'un support nutritionnel par alimentation entérale avant et après la



TP. Les formules de calcul de la clairance rénale (MDRD et Cockcroft) à partir de la créatininémie ne sont pas validées pour des IMC inférieurs à 18,5kg/m<sup>2</sup> (53). Il semble donc raisonnable de demander des clairances mesurées chez ces patients, par méthodes isotopiques (scintigraphie Chrome-EDTA, recueil urinaire sur 24h). De plus, comme développé plus haut, les patients MV ont une pharmacodynamie différente (hypoalbuminémie, clairance augmentée des aminosides). En résulte des adaptations posologiques des traitements pouvant être compliquées, en particulier des néphrotoxiques classiques. Les dosages sériques de ces derniers sont régulièrement utilisés pour leur monitoring.

Les rares cristaux tubulaires (non oxalates de calcium), la microvacuolisation tubulaire, mais aussi les quelques foyers de nécrose tubulaires aigues retrouvés sont des marqueurs de souffrance tubulaire plus ou moins ancienne, non spécifiques du processus initial. Deux patients semblent présenter des lésions aiguës secondaires aux CNI avec microvacuolisation tubulaire et une lésion glomérulaire compatible avec une MAT. Les diagnostics différentiels de la vacuolisation tubulaires sont la néphrose osmotique (IgIV, produit de contraste iodés), et l'ischémie tubulaire.

La tubulopathie pigmentée est une entité mal décrite dans la littérature, pour Lefaucheur elle serait secondaire à l'administration de néphrotoxiques (notamment anti-infectieux), et il s'agirait du pigment lipofuscine. Cependant Montagnac retrouve des vacuoles pigmentées tubulaires après une administration de ciprofloxacine, et établi après analyse biochimique qu'il s'agit de cristaux de ciprofloxacine (54). Les patients de notre série présentant ces lésions ont reçu pour l'un : une C3G (ceftriaxone) et une quinolone (ciprofloxacine) trois mois avant la PBR pour une pyélonéphrite, et le second aucune antibiothérapie depuis au moins un an avant la PBR. La nature de ce pigment n'a pas pu être déterminé par nos anatomopathologistes. La capacité lésionnelle ainsi que leur persistance dans le temps de ces pigments ou non ne sont pas connus.

Nous ne mettons pas en évidence de néphropathie à l'oxalate, cependant elle fréquemment retrouvée dans la série de Lefaucheur, et nécessite de maintenir une vigilance particulière chez ces patients car des épisodes d'agressions rénales d'origine diverses peuvent favoriser la précipitation de cristaux (31).

- Au niveau des vaisseaux : 93% des biopsies montraient une atteinte chronique des ICN dans l'étude de Lefaucheur, dans notre série toutes les biopsies montrent une hyalinose artériolaire sévère, principalement sous-endothéliale et dans un cas associée à une localisation médiale. La définition de la toxicité chronique aux ICN est classiquement une hyalinose médiale, mais elle est remise en cause dans la littérature, ainsi la localisation sous-endothéliale est possible. Il existe ainsi de nombreux diagnostics différentiels comme décrits plus haut. La fibrose interstitielle induite est classiquement décrite en "bande" dans la toxicité des anticalcineurines, ce qui est retrouvé dans deux biopsies.

*Etude européenne en 2010 chez 92 TP montre que la réduction des CNI par everolims améliore fonction rénale (dossier final VLM)*

- Au niveau glomérulaire il existe des lésions de souffrance ischémique, et des lésions compatibles avec un diabète, sans autre glomérulopathie significative. Associées aux lésions vasculaires elles sont évocatrices d'un retentissement rénal de l'hypertension artérielle, en effet aucun patient ne présentait d'HTA avant la TP, et tous en développe une au décours, dans des délais variables. Cela correspond aux données de la littérature : L'HTA est, dans deux études portant sur les TP, associées au développement d'une insuffisance rénale (55)(56), cependant les patients TP sont parmi les patient greffés d'autres organes, ceux qui ont le moins de facteurs cardio-vasculaires avant la greffe (56) mais ils les développent ensuite, ainsi la prévalence de l'HTA en post-TP est d'environ 50% à un an et de 67 à 87% à cinq ans, chiffres cependant encore plus importants en post-transplantation hépatique, cardiaque et rénale (70%, 70% et 80% respectivement à un an) (57). L'HTA post-transplantation est liée à plusieurs mécanismes : Les traitements immunosuppresseurs, l'insuffisance rénale chronique (en réalisant ainsi un cercle vicieux) et les causes d'HTA secondaires classiques. La ciclosporine augmente les résistances vasculaires périphériques et de l'artériole rénale afférente, et stimule les différents éléments du SRAA (rénine, angiotensine II, récepteur de l'angiotensine II) responsable d'une balance hydro-sodée positive. Les atteintes parenchymateuses des ICN induisent une perte de fonction rénale vectrice également d'une HTA volo-dépendante. Les corticostéroïdes induisent une expansion volémique, potentialisent l'angiotensine II et diminue l'activité vasodilatatrice du NO (57).

Le diabète en post-TP est fréquent, et ce d'autant plus chez les patients MV comparé aux autres indications de TP, comme le montre une étude suivants les facteurs de risques cardio-vasculaires dans une population TP (56). Ainsi une atteinte histologique secondaire au diabète est retrouvée chez les quatre patients présentant un diabète post-TP, mais à des degrés variables. Le patient ayant un diabète très déséquilibré à des lésions rénales principalement secondaires au diabète et à la toxicité ICN avec des glomérules scléreux et ischémiques, tandis qu'il existe un touche de néphropathie diabétique chez le patient ayant la fibrose majeure, cependant l'histoire clinique avec le diagnostic plus récent du diabète, font suspecter une origine plus multifactorielle de la fibrose. Aucune biopsie ne montre un nodule de Kimmelstiel-Wilson, y compris chez le patient n'ayant pas de diabète, comme parfois décrit dans la littérature. De plus il est montré que le diabète est associé à un déclin accéléré de la fonction respiratoire et une augmentation de la mortalité (58). Aussi il doit être systématiquement dépisté et traité dans cette population.

### *Atteintes rénales des patients porteurs de mucoviscidose transplantés pulmonaires*

Ces biopsies ne montrent pas d'atteinte spécifique (oxalose, amylose AA) qui relèverait d'un traitement spécifique, mais elles montrent un ensemble de lésions secondaires aux prises en charge et elles permettent d'évaluer la fibrose interstitielle, qui est parfois majeure. La morbi-mortalité cardiovasculaire est devenue une des causes principales de décès et de perte du greffon chez les patients transplantés. Les facteurs de risques cardio-vasculaire (HTA, diabète, dyslipidémie) doivent être pris en compte, cependant actuellement aucune grande étude n'a défini d'objectif dans cette catégorie particulière de patient (57).

## CONCLUSION

---

---

Malgré l'absence de phénotype caractéristique lié à la dysfonction de la protéine CFTR, pourtant présente dans le rein, il existe des atteintes rénales chez les patients MV. Elles sont secondaires aux différentes complications ou thérapeutiques employées pendant toute la vie du patient MV. L'évolution ultime est la destruction du tissu fonctionnel rénal pour sclérose des différents compartiments aboutissant à l'insuffisance rénale chronique terminale. Cette dernière, dans toutes les populations, mais encore plus chez les patients transplantés thoraciques, est grevée d'une morbi-mortalité importante. Dans le cas particulier de la MV, les atteintes rénales s'accumulent toute la vie du patient, dès l'enfance avec les cures d'antibiotiques répétées, puis le diabète, l'oxalose etc, la transplantation pulmonaire n'a malheureusement pas réglé tous les problèmes. Les études épidémiologiques de registres des transplantés thoraciques montrent que l'insuffisance rénale chronique est responsable d'une morbi-mortalité importante. Les études spécifiques histologiques rénales nécessaires à la compréhension manquent, et lorsqu'elles sont faites montrent que l'atteinte classiquement retenue de néphrotoxicité liée aux ICN n'est pas toujours prépondérante, avec souvent des lésions secondaires à une hypertension, mais aussi des néphropathies primitives.

L'étude MUCO-IRC a pour but d'améliorer la prise en charge des patients MV transplantés pulmonaires, en évaluant un marqueur urinaire de fibrose rénale mais aussi en caractérisant les lésions histologiques. Les premières biopsies sont présentées dans ce travail. Elles montrent la présence d'une fibrose rénale parfois majeure cependant sans spécificité d'un processus pathologique précis : Néphrotoxicité chronique et aiguë des antibiotiques (aminoside, quinolone) et des ICN, atteintes vasculo-glomérulaires du diabète et de l'hypertension artérielle. Vu le faible effectif, des atteintes primitives classiques (oxalose, amylose AA) rares ne sont pas retrouvées. Des lésions tubulaires pigmentées sont retrouvées, dont il pourrait être intéressant de déterminer leur nature.

L'issue souhaitée est une amélioration de la prise en charge néphrologique à partir de ces données, cependant la prise en charge de ces patients est compliquée par plusieurs facteurs : La balance des immunosuppresseurs (ICN ou inhibiteur m-tor, objectifs de taux sériques) entre les risques de rejet et toxicité rénale n'est jamais évidente, la cause principale de mortalité après TP étant le rejet chronique pulmonaire. Cette préciosité et fragilité du greffon pulmonaire peut parfois

justifier de "sacrifier le rein", mais il ne faut pas oublier que comme les atteintes rénales, les épisodes infectieux ou néoplasiques secondaires à ces traitements sont aussi vecteurs d'une morbi-mortalité importante. La prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires est importantes, ceux-ci s'aggravant après la TP et nécessitant parfois des thérapeutiques lourdes pour ces jeunes patients (insulinothérapie par pompe ou basal-bolus voire greffe pancréatique, plusieurs antihypertenseurs, dont les bloqueurs du SRAA et leur surveillance rénale nécessaire). La présence d'une néphropathie primitive ou directement secondaire à la MV doivent aussi toujours être suspectée, car possiblement éligible à un traitement spécifique. Lorsque les examens non-invasifs sont à leur limite, il semble important de discuter la biopsie rénale (ou d'un autre organe plus accessible dans le cas de l'amylose). La nécessité de développer des méthodes non invasives pour prédire et prévenir les maladies rénales semblent aussi indispensables.

## ANNEXE - DESCRIPTION DES 5 PATIENTS BIOPSIES RENAUX :

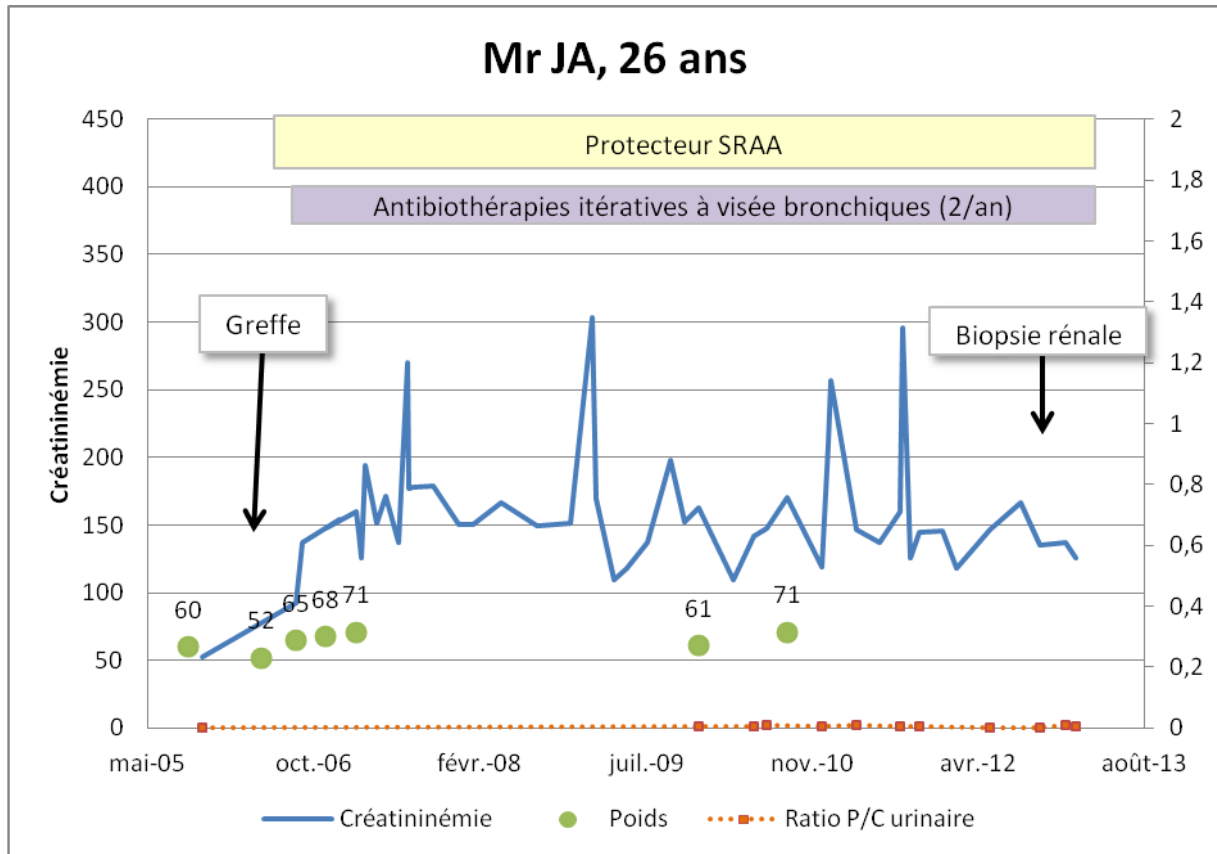
### 1 - MR JA, 25 ANS A LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE

Début de prise en charge en 2005 au CHU de Nantes pour une insuffisance respiratoire chronique sévère, avec un VEMS à 25%, sous oxygène et VNI. Le génotype est deltaF508-G551D. Il est colonisé à *Pseudomonas aeruginosa*, *S.aureus* et parfois *Achromobacter xyloxydans* et bénéficie de cures antibiotiques par NEBCINE-FORTUM tous les 2 à 3 mois, et aérosols de COLIMYCINE. Il existe une HGPO pathologique, sans nécessité de traitement, associé à une insuffisance pancréatique exocrine bien compensée. Nutrition entérale par sonde naso-gastrique qu'il pose tous les soirs, IMC 19,7, albuminémie 32,5gr/l. Une polypose nasale traitée par méatotomie.

La transplantation bi-pulmonaire a lieu le 17/03/2006, sans contexte d'urgence. Les suites sont compliquées d'un sepsis pulmonaire bactérien et fongique. Pas de complication rénale a priori. Le traitement immunosuppresseur est Ciclosporine, MMF et corticoïdes. A 3 ans de la greffe, le MMF est remplacé pour du Certican pour suspicion de rejet chronique devant une baisse du VEMS.

Le suivi post-transplantation montre :

- Fonction respiratoire : VEMS 50 % à un an de greffe. Très nombreuses surinfections bronchiques et/ou pneumopathies à *Pseudomonas*, *S.aureus*, puis apparition d'un *Achromabacter* en mars 2009, *Aspergillus* été 2009 (VFEND). Multiples antibiothérapies orales, intraveineuses (2/an) par céphalosporines, quinolones, aminosides, linézolide. Par ailleurs aérosols fréquents de COLI.
- Apparition d'une HTA après la TP, traitée trithérapie, dont un ARA2.
- Absence de diabète à 5 ans post-greffe.
- Fonction rénale : La créatininémie est passé de 50 à près de 110 $\mu$ mol/l après la TP. Les premières années de suivi remarque une grande labilité en fonction du dosage de ciclosporine. Toutefois les valeurs de bases se situent entre 120 et 160 $\mu$ mol/l avec des épisodes d'acutisation parfois concomitant d'épisodes infections respiratoires. On observe une amélioration de la fonction rénale après adaptation des traitements néphrotoxiques. Les recherches de protéinurie sont négatives avant la TP, mais aussi pendant le suivi (R P/C < 0,05) sous ARA2. A signaler un épisode d'hématurie macroscopique de faible abondance en décembre 2008, avec un ECBU négatif au décours. L'échographie montre une vessie normale, mais aussi la présence d'une lithiase calicelle gauche de 5mm.



Le patient a été inclus dans le protocole MUCO-IRC et a donc bénéficié d'une scintigraphie au Cr 51-EDTA montrant un DFG global à 41,63ml/min (41,62/ml/min/1,73m<sup>2</sup>) le 25/09/2012 (poids 63kg). La créatininémie était à 135µmol/l, soit une clairance MDRD : 56ml/min, MDRD 6 variables 52,6ml/min, Cockcroft 61,3ml/min.

## 2 - MR GA, 15 ANS A LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE

Début de prise à charge à Nantes en avril 2006 pour une insuffisance respiratoire sévère sous oxygénothérapie et VNI, le VEMS est à 25%. Le génotype est DeltaF508 homozygote. A ce stade il existe une insuffisance pancréatique exocrine sous EUROBIOL, ainsi qu'un diabète insulino-requérant déséquilibré (HbA1c 8%), les paramètres nutritionnels sont un IMC à 19,5kg/m<sup>2</sup> avec refus de la gastrostomie d'alimentation. Le patient a un suivi psychiatrique pour un syndrome dépressif.

Le portage bronchique chronique est *Staphylocoque aureus méticilline-résistant*, *Stenotrophomonas maltophilia*, pour lequel des cures antibiotiques avec VANCOMYCINE, GENTAMICINE et CLAVENTIN sont réalisées, de plus une ABPA traitée par SPORANOX.

La transplantation bi-pulmonaire a lieu le 11 décembre 2006 sans contexte d'urgence. Les suites sont marquées par une "insuffisance rénale aigue non anurique" rapidement résolutive

(absence de chiffre de créatininémie retrouvée). Un second épisode d'IRA (créatininémie 250 $\mu$ mol/l) à 5 mois de la TP lors d'une pneumopathie sévère à *Achromobacter xyloans multirésistant*, *Pseudomonas aeruginosa*, et *S.aureus méti-sensible* sur sténose d'une suture bronchique, nécessitant une intubation.

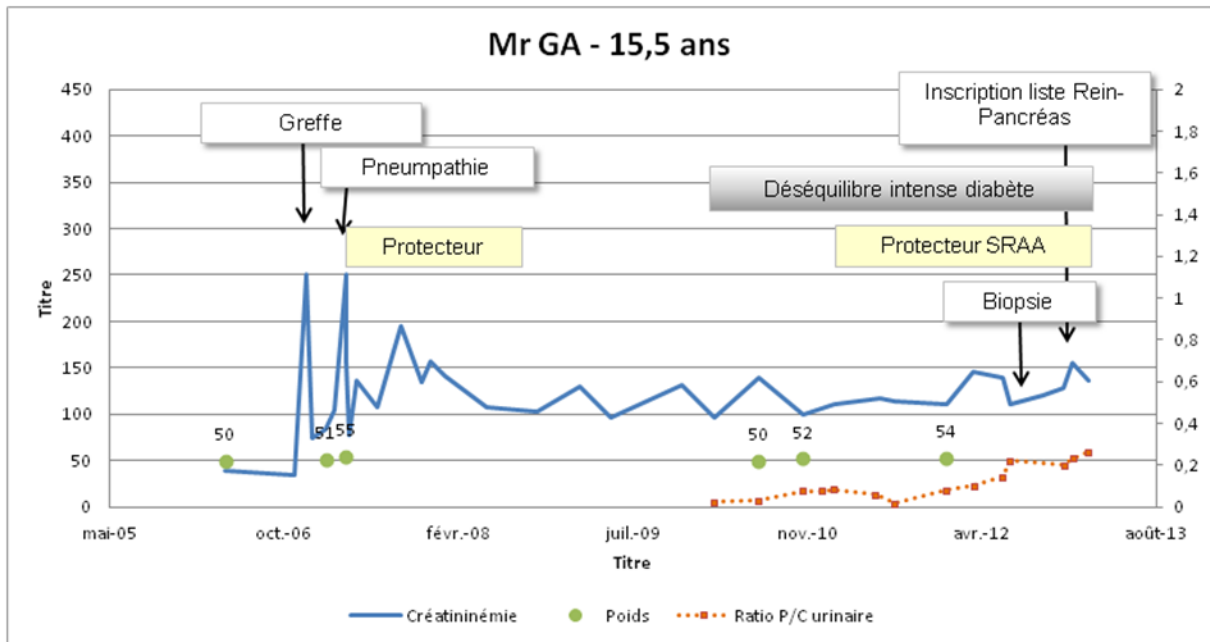
Le traitement immunosuppresseur d'entretien initial comporte de la Ciclosporine, Mycophénate mofétil (MMF), et Cortancyl. Devant un hirsutisme la Ciclosporine est switchée pour du Tacrolimus à 16 mois de la transplantation. La forte suspicion de rejet pulmonaire chronique devant une altération du VEMS à 50%, fait switcher à 5 ans de transplantation le MMF pour de la Rapamycine, avec amélioration des EFR au décours. L'observance pour les corticoïdes est très mauvaise, avec un arrêt spontané par le patient pendant le suivi.

Les paramètres post-greffe montrent :

- un VEMS à 80% à 3 ans de greffe. Nécessité de cures antibiotiques itératives (1 à 2 par an) à partir de 2009 avec quinolones, bêtalactamines larges spectres, colistine
- un déséquilibre majeur du diabète, avec des HbA1c supérieures à 10% à partir de 3 ans post-greffe, attribué à des difficultés d'observance importante.
- un traitement antihypertenseur dès le post-TP par ARA2 et inhibiteur calcique. L'ARA2 est stoppé en mai 2008 pour hypotension, un IEC est repris en janvier 2011 pour protéinurie.

La fonction rénale n'a jamais retrouvé son niveau pré-TP. Le suivi montre des fluctuations importantes de la créatininémie en fonction des sur ou sous-dosages fréquents de ciclosporine (problème d'observance). La protéinurie tend à augmenter. Devant les résultats péjoratifs de la PBR dans le bilan de cette insuffisance rénale chronique et le déséquilibre sévère du diabète sur le mode hyperglycémique il est décidé d'une inscription sur liste d'attente de transplantation de rein et pancréas en février 2013.





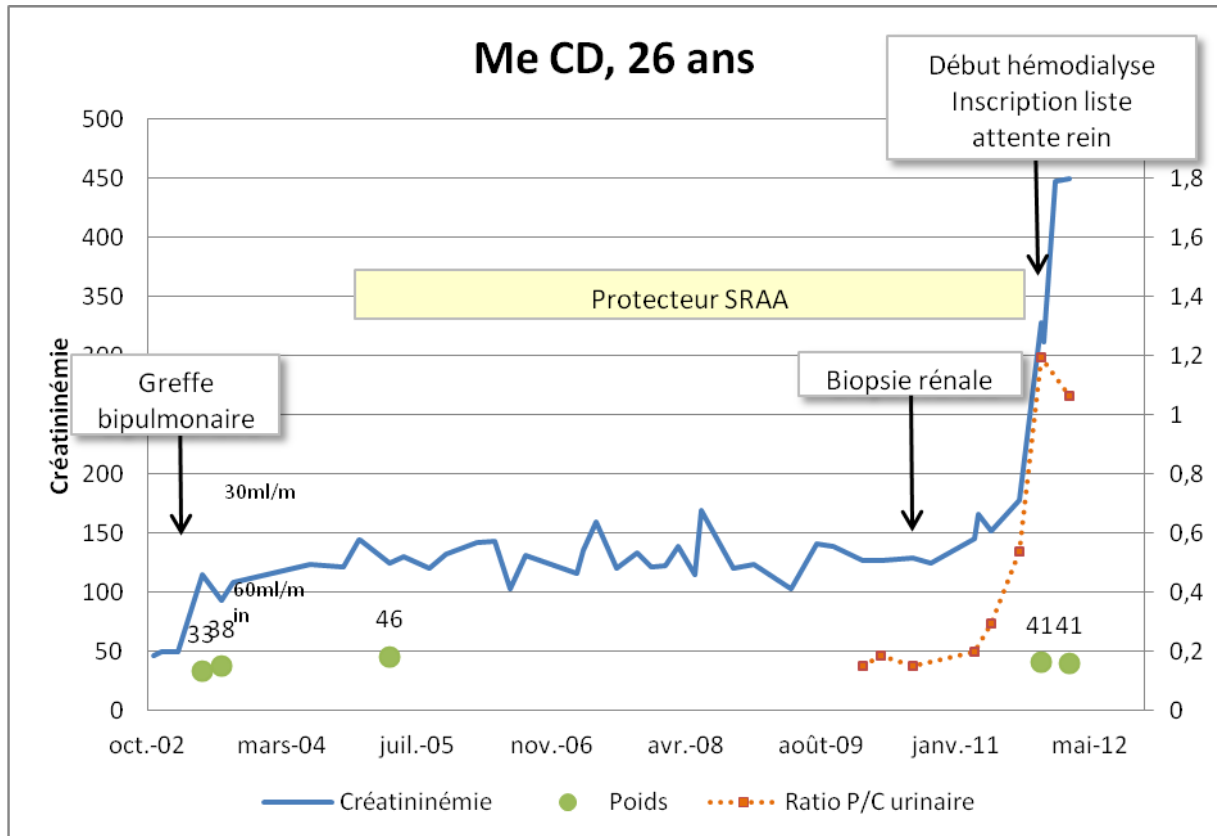
### 3 - ME CD, 26 ANS A LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE

Début de prise en charge au CHU de Nantes en 2002 pour bilan pré-transplantation pour insuffisance respiratoire chronique sévère, avec VEMS 25%, sous oxygène et VNI nocturne. Par ailleurs : insuffisance pancréatique exocrine substituée par enzymes pancréatiques, vitamine D et K, et diabète insulino-requérant. La colonisation bronchique est à *S.aureus méti-S* et *Pseudomonas aeruginosa* pour lesquelles elle bénéficie de cures antibiotiques par NEBCINE et TOBRAMYCINE.

Transplantation bi-pulmonaire le 7 mai 2003, en dehors de contexte d'urgence. Suites post-opératoires simples, cependant petit décrochage de la créatininémie à 115µmol/l. L'immunosuppression comporte du Tacrolimus, MMF, et Corticoïdes.

Le suivi post-TP montre :

- Fonction respiratoire : VEMS 80% à 9 ans de la TP. Complications infectieuses à partir de la 3ème années post-TP, au rythme d'une cure tous les 1 à 2 ans par aérosols de TOBI, CIFLOX, FORTUM et NEBCINE.
- Diabète insulino-requérant relativement équilibré avec des HbA1c entre 6,6% et 8%.
- Apparition d'une HTA 2 ans après la TP, nécessitant une trithérapie avec présence d'un IEC.
- Constitution d'une leucopénie en 2011, bilan étiologique par BOM et TDM TAP ne retrouvant pas d'étiologie. Résolution sous NEUPOGEN, et arrêt des traitements myélotoxiques.



La fonction rénale montre un décroché en post-transplantation, puis une relative stabilité entre 100 et 150µmol/l, dans un contexte de diabète et d'hypertension relativement équilibré. Absence d'épisode d'IRA. Mi-2011, à 5 ans post-TP, détérioration rapide concomitante de l'apparition d'une protéinurie. En décembre 2011 : Echographie rénale montrant des reins de 9 cm et une cytologie urinaire montre quelques cristaux d'oxalate de calcium mono-hydratés. La PBR a été réalisé au CHU de Rennes .

#### 4 - MR AA, 29 ANS A LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE

Il s'agit d'un patient suivi au CHU de Nantes depuis l'adolescence. Les paramètres de sa maladie sont une insuffisance respiratoire sévère, une insuffisance pancréatique exocrine, une insuffisance pancréatique endocrine limite avec une HGPO positive sous corticoïdes lors du bilan pré-greffe, et d'une atteinte hépato-biliaire avec hépato-splénomégalie et traitement par acide ursodésoxycholique. Le portage bronchique chronique est à *S.aureus méticilline résistant* et trois souches de *P.aeruginosa* dont un multirésistante traités par des cures antibiotiques trois à quatre par an par principalement : Nebcine, Fortum, Bactrim, mais aussi Ticarpen, ciflox, zyvoxid minocycline.

La transplantation bi-pulmonaire a lieu le 21 mai 2007, dans un contexte de super-urgence. En effet le patient étant en grande détresse respiratoire, nécessite la mise en place d'une assistance cardio-respiratoire extracorporelle dans l'attente d'un greffon. La période postopératoire est

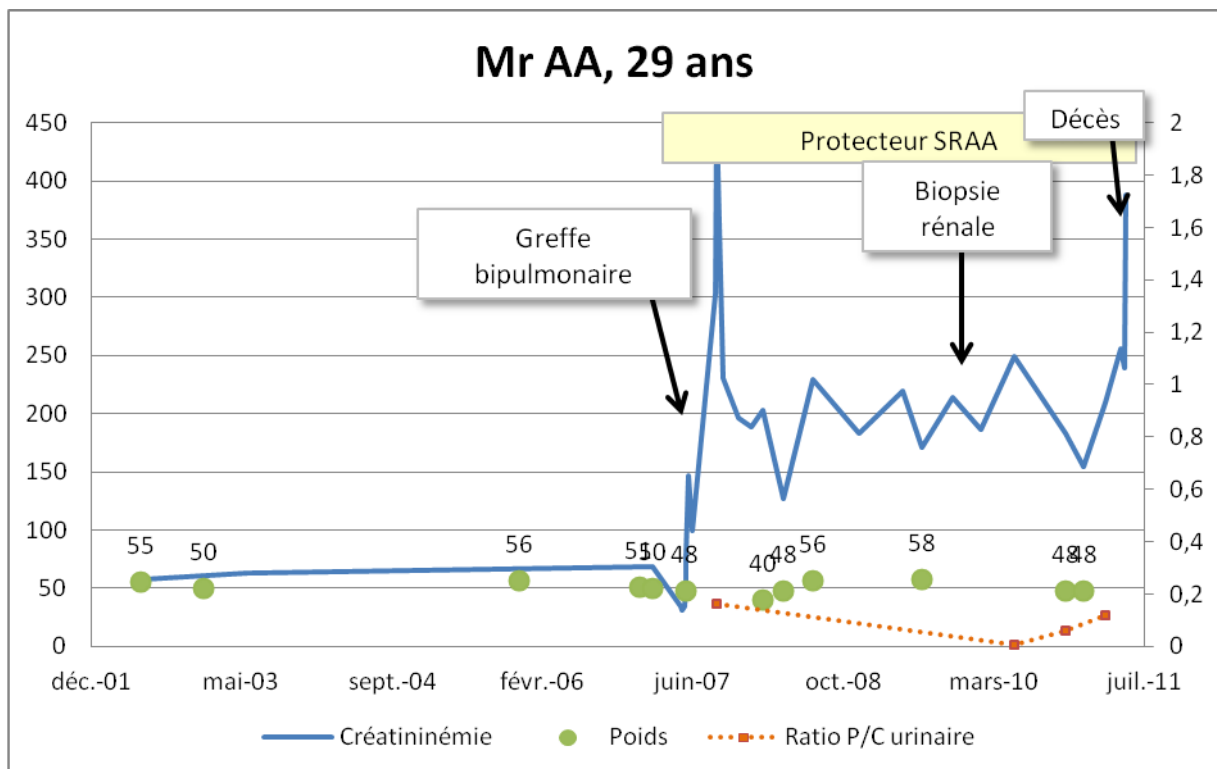
## Atteintes rénales des patients porteurs de mucoviscidose transplantés pulmonaires

marquée par deux épisodes d'insuffisance rénales aiguës, avec nécessité d'hémodialyse transitoire, la créatininémie de sortie est à 100 $\mu$ mol/l. L'immunosuppression est ciclosporine et corticothérapie. La ciclosporine est switchée pour du tacrolimus définitivement au décours d'un épisode d'encéphalopathie.

Le suivi post-opératoire retrouve :

- La décompensation d'un diabète nécessitant une insulinothérapie, avec des HbA1c entre 6 et 8%.
- L'apparition d'une HTA nécessitant une trithérapie dont un IEC.
- Sur le plan respiratoire, le VEMS évolue entre 50 et 30%. Par ailleurs l'évolution est marquée par de nombreuses pneumopathies à *S. aureus* et *Achromobacter* sur des sténoses répétées de bronches, mais aussi des épisodes de surcharge, diagnostic d'un rejet chronique à 3 ans de la transplantation traité par corticoïdes.
- De plus : Encéphalopathie étiquetée secondaire à la ciclosporine, péricardite nécessitant un drainage chirurgical compliquée d'une insuffisance rénale aiguë en 2010.

Le patient décède en mai 2011 d'une défaillance multi viscérale dans les suites d'une chirurgie ORL, soit 4 ans après la transplantation.



Sur le plan rénal on observe un net décroché de la créatininémie au moment de la transplantation, sans jamais de récupération. Absence de protéinurie.

Le patient est inscrit sur liste d'attente d'un rein en 2010, avec de nombreuses périodes de contre-indication temporaire pour problèmes infectieux. Il décède sur liste sans avoir été dialysé.

---

#### 5 - ME PA, 24 ANS A LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE

---

Le début du suivi au CHU de Nantes est en 2007 pour réalisation d'un bilan pré-transplantation devant des signes d'hypoventilation alvéolaire, VEMS altéré à 30% nécessitant oxygénothérapie et ventilation non invasive (VNI). Le génotype est DeltaF508-G551D. Il existe alors en plus de l'insuffisance respiratoire sévère, une insuffisance pancréatique exocrine sous substituts pancréatiques, une absence de diabète mais l'HbA1C est limitée à 7,1% (HGPO normale), des épisodes de sub-occlusions fréquents, une dénutrition avec une gastrostomie en place (albumine 22,5gr/l, IMC 18kg/m<sup>2</sup>), une perte d'audition secondaire aux aminosides. La fonction rénale est à 40µmol/l, pour un poids à 45kg et une taille à 1m57. Le portage chronique bronchique de *Pseudomonas aeruginosa*, de *Staphylocoque aureus méticilline-résistant*, de *Stenotrophomonas maltophilia*, d'*Aspergillus fumigatus* nécessitant des cures antibiotiques toutes les six semaines, par FORTUM et NEBCINE, MERONEM, SPORANOX mais aussi aérosolthérapie par COLIMYCINE.

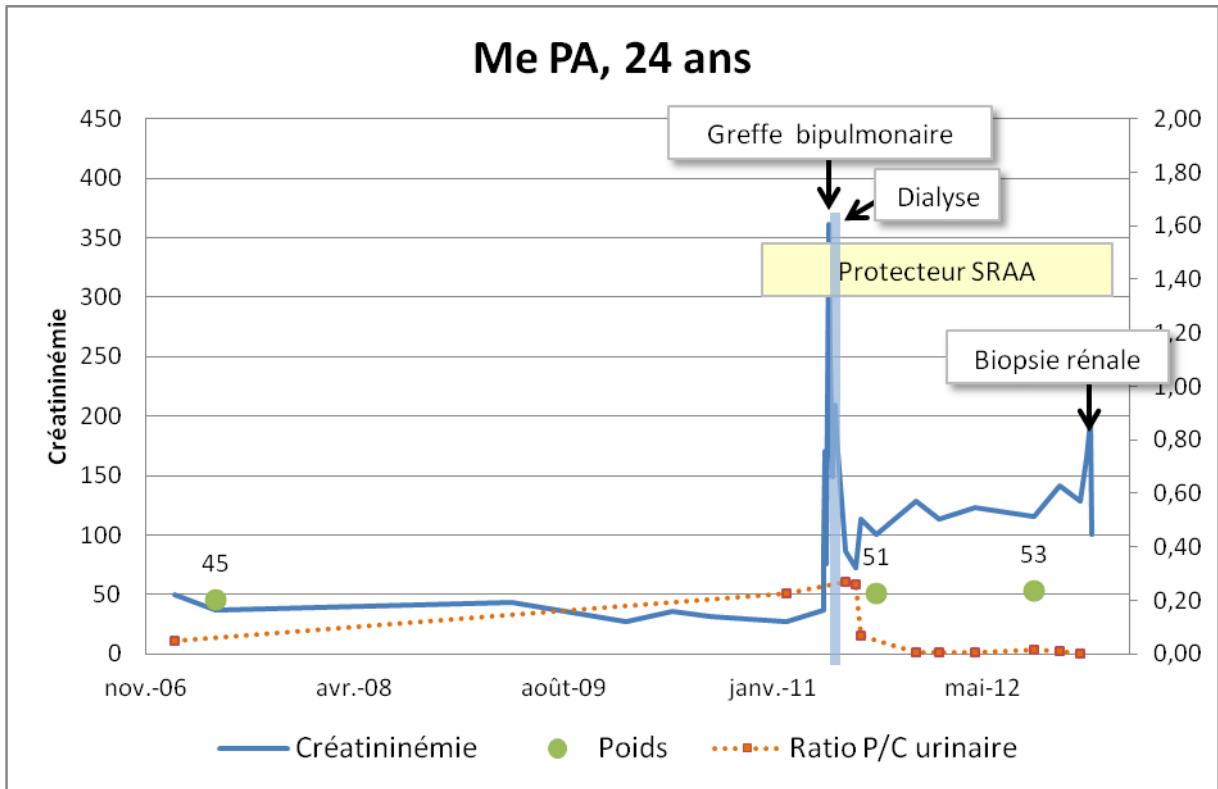
La transplantation bi-pulmonaire est réalisée le 8 mai 2011, dans un contexte respiratoire très précaire, sans nécessité d'une priorité par super-urgence. En effet depuis plusieurs mois l'état respiratoire nécessite des cures antibiotiques très rapprochées, VEMS 18%, une ventilation non invasive et oxygénothérapie 24h/24h. L'immunosuppression est entretenue par Ciclosporine remplacée par du Tacrolimus à six mois de greffe, Mycophénate mofétil, et Corticoïdes.

Les suites opératoires immédiates sont marquées par une insuffisance rénale aigue non anurique, ayant nécessité des hémodialyses avec ultra-filtration, ainsi qu'un sepsis pulmonaire.

A un an de greffe, le VEMS est à 80%, il n'y a pas d'épisode de rejet, ni d'épisode infectieux. Un diabète nécessitant de faibles doses d'insuline ou des antidiabétiques oraux simples est apparu, les HbA1c sont à moins de 7%. Une nutrition entérale nocturne est maintenue plusieurs mois.

La fonction rénale c'est nettement dégradée au décours de la transplantation, la créatininémie étant aux alentours de 120µmol/l. Une protéinurie était apparue pendant la période d'instabilité respiratoire pré-greffe, avec introduction à ce moment d'un IEC. La protéinurie était redevenue négligeable dans les suites de la transplantation (ratio P/C inférieur à 0,10mg/mmol). Un inhibiteur calcique était présent sur l'ordonnance de sortie de TP pour une HTA. Quelques semaines avant la biopsie rénale, épisode de pyélonéphrite bilatérale non compliquée à E.coli sensible.

La patiente décède à presque 3 ans de greffe secondaire à une maladie à CMV (pulmonaire, digestive) responsable d'une défaillance multiviscérale.



## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Bellis G, Cazes M-H, Lemonnier L. Registre français de la mucoviscidose - Rapport 2010.
2. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989 Sep 8;245(4922):1073–80.
3. Wainwright BJ, Scambler PJ, Schmidtke J, Watson EA, Law HY, Farrall M, et al. Localization of cystic fibrosis locus to human chromosome 7cen-q22. *Nature*. 1985 Dec 28;318(6044):384–5.
4. Li H, Cai Z, Chen J-H, Ju M, Xu Z, Sheppard DN. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Cl<sup>-</sup> channel: a versatile engine for transepithelial ion transport. *Sheng Li Xue Bao*. 2007 Aug 25;59(4):416–30.
5. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med*. 2005 May 12;352(19):1992–2001.
6. Li H, Sheppard DN. Therapeutic potential of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) inhibitors in polycystic kidney disease. *BioDrugs*. 2009;23(4):203–16.
7. Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, Leal T. Cystic fibrosis: insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clin. Biochem*. 2012 Oct;45(15):1132–44.
8. Edelman A, Sausseureau E. [Cystic fibrosis and other channelopathies]. *Arch Pediatr*. 2012 May;19 Suppl 1:S13–16.
9. Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Smyth AR, Goss CH. Risk factors for chronic kidney disease in adults with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011 Nov 15;184(10):1147–52.
10. Florescu MC, Lyden E, Murphy PJ, Florescu DF, Fillaus J. Long-term effect of chronic intravenous and inhaled nephrotoxic antibiotic treatment on the renal function of patients with cystic fibrosis. *Hemodial Int*. 2012 Jul;16(3):414–9.
11. Morales MM, Falkenstein D, Lopes AG. The cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) in the kidney. *An. Acad. Bras. Cienc*. 2000 Sep;72(3):399–406.
12. Morales MM, Carroll TP, Morita T, Schwiebert EM, Devuyst O, Wilson PD, et al. Both the wild type and a functional isoform of CFTR are expressed in kidney. *Am. J. Physiol*. 1996 Jun;270(6 Pt 2):F1038–1048.
13. Davé S, Honney S, Raymond J, Flume PA. An unusual presentation of cystic fibrosis in an adult. *Am. J. Kidney Dis*. 2005 Mar;45(3):e41–44.
14. Desmazes-Dufeu N, Hubert D, Burgel P-R, Kanaan R, Vélea V, Dusser D. [Severe dehydration and August 2003 heat wave in a cohort of adults with cystic fibrosis]. *Presse Med*. 2005 May 14;34(9):647–8.
15. Augusto J-F, Sayegh J, Malinge M-C, Illouz F, Subra J-F, Ducluzeau P-H. Severe episodes of extra cellular dehydration: an atypical adult presentation of cystic fibrosis. *Clin. Nephrol*. 2008 Apr;69(4):302–5.
16. Stanton BA. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) and renal function. *Wien. Klin. Wochenschr*. 1997 Jun 27;109(12-13):457–64.

17. Raggi C, Fujiwara K, Leal T, Jouret F, Devuyst O, Terryn S. Decreased renal accumulation of aminoglycoside reflects defective receptor-mediated endocytosis in cystic fibrosis and Dent's disease. *Pflugers Arch.* 2011 Dec;462(6):851–60.
18. Bertenshaw C, Watson AR, Lewis S, Smyth A. Survey of acute renal failure in patients with cystic fibrosis in the UK. *Thorax.* 2007 Jun;62(6):541–5.
19. Yahiaoui Y, Jablonski M, Hubert D, Mosnier-Pudar H, Noël L-H, Stern M, et al. Renal involvement in cystic fibrosis: diseases spectrum and clinical relevance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 May;4(5):921–8.
20. Abramowsky CR, Swinehart GL. The nephropathy of cystic fibrosis: a human model of chronic nephrotoxicity. *Hum. Pathol.* 1982 Oct;13(10):934–9.
21. Andersen HU, Lanng S, Pressler T, Laugesen CS, Mathiesen ER. Cystic fibrosis-related diabetes: the presence of microvascular diabetes complications. *Diabetes Care.* 2006 Dec;29(12):2660–3.
22. Westall GP, Binder J, Kotsimbos T, Topliss D, Thomson N, Dowling J, et al. Nodular glomerulosclerosis in cystic fibrosis mimics diabetic nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2004;96(3):c70–75.
23. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Toxicité rénale des médicaments. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2010 Feb;6(1):58–74.
24. Stephens SE, Rigden SPA. Cystic fibrosis and renal disease. *Paediatr Respir Rev.* 2002 Jun;3(2):135–8.
25. Al-Aloul M, Miller H, Alapati S, Stockton PA, Ledson MJ, Walshaw MJ. Renal impairment in cystic fibrosis patients due to repeated intravenous aminoglycoside use. *Pediatr. Pulmonol.* 2005 Jan;39(1):15–20.
26. Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999 May;43(5):1003–12.
27. Moffett BS, Rosenstein BJ, Mogayzel PJ. Ciprofloxacin-induced renal insufficiency in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2003 Sep;2(3):152–4.
28. Montagnac R, Sanlaville F, Soto B, Vuiblet V, Schillinger F. Mucoviscidose et rein. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2009 Nov;5(6):550–8.
29. Katz SM, Krueger LJ, Falkner B. Microscopic nephrocalcinosis in cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1988 Aug 4;319(5):263–6.
30. Gibney EM, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with cystic fibrosis. *Am. J. Kidney Dis.* 2003 Jul;42(1):1–11.
31. Dheda S, Swaminathan R, Musk M, Sinniah R, Lawrence S, Irish A. Acute irreversible oxalate nephropathy in a lung transplant recipient treated successfully with a renal transplant. *Nephrology (Carlton).* 2012 Apr;17 Suppl 1:12–5.
32. Mc Laughlin AM, Crotty TB, Egan JJ, Watson AJ, Gallagher CG. Amyloidosis in cystic fibrosis: a case series. *J. Cyst. Fibros.* 2006 Jan;5(1):59–61.
33. Padilla-Galo A, Plata-Ciézar AJ, Oliveira C. [Secondary amyloidosis with renal involvement in an adult patient with cystic fibrosis]. *Arch. Bronconeumol.* 2010 Nov;46(11):614–5.

34. Lachenal F, Nkana K, Nove-Josserand R, Fabien N, Durieu I. Prevalence and clinical significance of auto-antibodies in adults with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2009 Nov;34(5):1079–85.
35. Carlsson M, Shukla S, Petersson AC, Segelmark M, Hellmark T. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: pyocyanin negative strains are associated with BPI-ANCA and progressive lung disease. *J. Cyst. Fibros.* 2011 Jul;10(4):265–71.
36. Soriano E, Fischman D, Cheriya P. Membranoproliferative glomerulonephritis in patients with cystic fibrosis: coincidence or comorbidity? A case series. *South. Med. J.* 2008 Jun;101(6):641–5.
37. Al-Shawwa BA, Rao AR. Cystic fibrosis and renal disease: a case report. *J Med Case Rep.* 2007;1:24.
38. Plante LA, Ortega E. Cystic fibrosis and hemolytic uremic syndrome coexisting during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002 May;99(5 Pt 2):930–2.
39. Laufer J, Augarten A, Szeinberg A, Rapoport J, Katzenelson D, Yahav Y. Nephrotic syndrome and fibrillary glomerulonephritis. *J. Intern. Med.* 1997 Jul;242(1):83–6.
40. Le rapport médical et scientifique de l'Agence de la Biomédecine 2010 [Internet]. Available from: <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2010/accueil.html>
41. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N. Engl. J. Med.* 2003 Sep 4;349(10):931–40.
42. Broekroelofs J, Navis GJ, Stegeman CA, van der Bij W, de Boer WJ, de Zeeuw D, et al. Long-term renal outcome after lung transplantation is predicted by the 1-month postoperative renal function loss. *Transplantation.* 2000 Apr 27;69(8):1624–8.
43. Goes NB, Colvin RB. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 12-2007. A 56-year-old woman with renal failure after heart-lung transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2007 Apr 19;356(16):1657–65.
44. Tiple A, Kamar N, Esposito L, Mengelle C, Combelles S, Otal P, et al. Unusual presentation of cytomegalovirus infection in patients after organ transplant. *Exp Clin Transplant.* 2009 Mar;7(1):45–9.
45. Thomas LD, Milstone AP, Vilchez RA, Zanwar P, Butel JS, Dummer JS. Polyomavirus infection and its impact on renal function and long-term outcomes after lung transplantation. *Transplantation.* 2009 Aug 15;88(3):360–6.
46. Doucette KE, Pang XL, Jackson K, Burton I, Carbonneau M, Cockfield S, et al. Prospective monitoring of BK polyomavirus infection early posttransplantation in nonrenal solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2008 Jun 27;85(12):1733–6.
47. Schwarz A, Mengel M, Haller H, Niedermeyer J. Polyoma virus nephropathy in native kidneys after lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2005 Oct;5(10):2582–5.
48. Snanoudj R, Rabant M, Royal V, Pallet N, Noël L-H, Legendre C. [Nephrotoxicity of calcineurin inhibitors: presentation, diagnostic problems and risk factors]. *Nephrol. Ther.* 2009 Dec;5 Suppl 6:S365–370.
49. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Fürstenberg A, Yang C-L, Roeschel T, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. *Nat. Med.* 2011 Oct;17(10):1304–9.



50. Kubal C, Cockwell P, Gunson B, Jesky M, Hanvesakul R, Dronavalli V, et al. Chronic kidney disease after nonrenal solid organ transplantation: a histological assessment and utility of chronic allograft damage index scoring. *Transplantation*. 2012 Feb 27;93(4):406–11.
51. George TJ, Arnaoutakis GJ, Beaty CA, Pipeling MR, Merlo CA, Conte JV, et al. Acute kidney injury increases mortality after lung transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 2012 Jul;94(1):185–92.
52. Wehbe E, Brock R, Budev M, Xu M, Demirjian S, Schreiber MJ Jr, et al. Short-term and long-term outcomes of acute kidney injury after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2012 Mar;31(3):244–51.
53. Launay-Vacher V. Adaptation posologique chez le patient insuffisant rénal: Quelle formule utiliser ? [Internet]. 2013. Available from: <http://www.sitegpr.com/upload/files/GPRSZ1358444952.pdf>
54. Montagnac R, Briat C, Schillinger F, Sartelet H, Birembaut P, Daudon M. [Fluoroquinolone induced acute renal failure. General review about a case report with crystalluria due to ciprofloxacin]. *Nephrol. Ther.* 2005 Mar;1(1):44–51.
55. Kunst H, Thompson D, Hodson M. Hypertension as a marker for later development of end-stage renal failure after lung and heart-lung transplantation: a cohort study. *J. Heart Lung Transplant.* 2004 Oct;23(10):1182–8.
56. Silverborn M, Jeppsson A, Mårtensson G, Nilsson F. New-onset cardiovascular risk factors in lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2005 Oct;24(10):1536–43.
57. Glatz N, Wuerzner G, Pruijm M, Golshayan D, Burnier M. [Hypertension in solid organ transplants]. *Rev Med Suisse.* 2009 Sep 9;5(216):1771–4, 1776–7.
58. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J. Cyst. Fibros.* 2004 Dec;3(4):209–22.

NOM : POUTEAU

PRENOM : Lise-Marie

**Titre de Thèse : Atteintes rénales des patients porteurs de mucoviscidose transplantés pulmonaires**

---

## **RESUME**

La mucoviscidose est une maladie multi-systémique, mais malgré la présence de la protéine CFTR dans le rein, il n'y a pas de phénotype rénal spécifique. La transplantation pulmonaire (TP) est un tournant évolutif de la maladie respiratoire mais aussi souvent rénale, avec constitution d'une insuffisance rénale fréquemment au décours de la TP. L'étude MUCO-IRC a pour but d'évaluer un marqueur de fibrose rénale urinaire mais aussi l'histologie rénale chez les patients MV transplantés pulmonaires. Les premières biopsies montrent des lésions multifactorielles, avec de la fibrose parfois majeure, secondaires à mécanismes chroniques comme la toxicité des aminosides, des anticalcineurines, mais aussi au diabète et à l'HTA. Ils nécessitent une prise en charge attentive pour éviter à cette population fragile la morbi-mortalité importante de l'insuffisance rénale chronique.

---

## **MOTS-CLES**

MUCOVISCIDOSE - TRANSPLANTATION PULMONAIRE - CFTR - NEPHROPATHIE - INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE - FIBROSE - ANTICALCINEURINE - FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRES