

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**Faculté de Médecine**

ANNÉE 2014

THÈSE N°

**ETUDE DES DYSFONCTIONNEMENTS  
TUBULAIRES PROXIMAUX AU COURS DE LA  
TRANSPLANTATION RENALE**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 juin 2014

Par **Gaël ENSERGUEIX**

Né le 12 septembre 1984, à Châteauroux (36)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Jean-Claude ALDIGIER ..... Président du Jury  
M. le Docteur Julien ALLARD ..... Directeur de Thèse  
Mme le Professeur Marie ESSIG ..... Juge  
Mme le Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTI ..... Juge  
M. le Docteur Franck SAINT-MARCOUX ..... Membre invité



**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**Faculté de Médecine**

ANNÉE 2014

THÈSE N°

**ETUDE DES DYSFONCTIONNEMENTS  
TUBULAIRES PROXIMAUX AU COURS DE LA  
TRANSPLANTATION RENALE**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 juin 2014

Par **Gaël ENSERGUEIX**

Né le 12 septembre 1984, à Châteauroux (36)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Jean-Claude ALDIGIER .....Président du Jury

M. le Docteur Julien ALLARD ..... Directeur de Thèse

Mme le Professeur Marie ESSIG ..... Juge

Mme le Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTI ..... Juge

M. le Docteur Franck SAINT-MARCOUX .....Membre invité

# LISTE DU CORPS ENSEIGNANT

---

---

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ABOYANS Victor	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE Responsable de service
ACHARD Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
ARNAUD Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Responsable de service
AUBRY Karine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L.
BEDANE Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE Responsable de service
BERTIN Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE Responsable de service de RHUMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. Responsable de service
BONNAUD François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Doyen Honoraire

BORDESSOULE Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE
CHARISSOUX Jean-Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOTHERAPIE Responsable de service
CLEMENT Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service
COGNE Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service
COLOMBEAU Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
CORNU Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE Responsable de service
DANTOINE Thierry	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service
DARDE Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service
DAVIET Jean-Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE et SANTE au TRVAIL Responsable de service
DUMAS Jean-Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE Responsable de service

ESSIG Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE Responsable de service
FAUCHAIS Anne-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
FEUILLARD Jean	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE Responsable de service
FUNALOT Benoît	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Responsable de service
LACROIX Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LASKAR Marc	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE Responsable de service Assesseur
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE Responsable de service
LOUSTAUD-RATTI Véronique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATOLOGIE

MABIT Christian	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
MAGY Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE Responsable de service
MATHONNET Muriel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Responsable de service
MERLE Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MOHTY Dania	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE Responsable de service
MOREAU Jean-Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE Responsable de service Assesseur
MOUNAYER Charbel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-RENIMATION Responsable de service
PARAF François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service
PLOY Marie-Cécile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service
PREUX Pierre-Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service du SIME Assesseur

ROBERT Pierre-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE Responsable de service
SALLE Jean-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service
SAUTEREAU Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE Responsable de service
STURTZ Franck	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE Responsable de service
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service
VALLAT Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIENNE Doyen
VERGNENEGRE Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier REANIMATION Responsable de service
VINCENT François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
VIROT Patrice	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MALADIES INFECTIEUSES Responsable de service



TERRO Faraj

Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOLOGIE CELLULAIRE

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

BUISSON Jean-Gabriel

Professeur associé à mi-temps  
MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie

Professeur associé à mi-temps  
MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine

Professeur associé à mi-temps  
MEDECINE GENERALE

### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE**

MENARD Dominique

Maître de Conférences associé à mi-temps  
MEDECINE GENERALE

### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE des UNIVERSITES**

BARREAU Olivier

Maître de Conférences associé des Universités  
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

### **PROFESSEURS EMERITES**

BONNETBLANC Jean-Marie

Professeur des Universités Emérite

VIDAL Elisabeth

Professeur des Universités Emérite

# REMERCIEMENTS

---

**Monsieur le Professeur Jean-Claude ALDIGIER,  
Professeur des Universités en Néphrologie,  
Praticien Hospitalier,**

Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse.

Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance pour l'intérêt que vous portez à ce travail et vous remercie pour l'ensemble des connaissances que vous m'avez transmises pendant mon internat de Néphrologie.

Soyez assuré de mon entière gratitude.

**Madame le Professeur Marie ESSIG,  
Professeur des Universités en Néphrologie,  
Praticien Hospitalier,  
Chef de Service,**

Vous m'avez fait l'honneur d'encadrer ce travail et je vous en remercie.

J'ai grâce à vous découvert les différentes facettes de la Néphrologie, aussi bien auprès des patients, qu'à la paillasse du laboratoire. Votre disponibilité sans faille m'a beaucoup aidé tout au long de ma formation. Je n'ose imaginer le temps que vous avez dû passer à relire mes manuscrits ces dernières années ! Je vous suis également très reconnaissant de m'avoir toujours guidé dans mes choix professionnels.

Soyez assurée de mon entière gratitude.

**Madame le Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTI,  
Professeur des Universités en Hépatologie,  
Praticien Hospitalier,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie.

Je n'ai pas oublié l'aide que vous m'avez apporté il y a quelques années, lorsque tout jeune interne, j'avais « hérité » d'un sujet sur la sprue réfractaire à préparer pour les cours de DES d'Hépatogastro-entérologie. Je n'aurais pu m'en sortir sans vous ! J'ai par ailleurs beaucoup apprécié les quelques mois passés à vos côtés dans l'unité d'hospitalisation de semaine du service de Médecine Interne A.

Soyez assurée de mon entière gratitude.

**Monsieur le Docteur Julien ALLARD,**  
**Docteur en Néphrologie,**  
**Praticien Hospitalier,**

Je te remercie d'avoir initié et encadré ce projet.

Grâce à tes conseils et à ton inaltérable bonne humeur, j'ai finalement pu le mener à son terme. Je pense que nous nous souviendrons longtemps des aléas de la recherche clinique !

**Monsieur le Docteur Franck SAINT-MARCOUX,**  
**Docteur en Pharmacologie,**  
**Praticien Hospitalier,**

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Cette étude n'aurait pu voir le jour sans le dosage de cystatine C urinaire que tu as développé. Ta contribution a été essentielle et je t'en suis très reconnaissant. Comme j'apprécie la transversalité, je suis heureux que tu apportes ta compétence pharmacologique à ce jury médical.

**Je remercie également,**

Toute l'équipe de l'hospitalisation de jour de Néphrologie pour son implication dans ce projet et la gestion des prélèvements biologiques.

Monsieur Benoît Marin pour l'encadrement méthodologique de cet essai.

Mesdames Séverine Ponsard et Sandra Bodeau, pour leur aide dans la saisie et la vérification des données.

Madame Marie-Agnès Costa pour les dosages biochimiques de dernières minutes.

Madame Anaïs Labrunie pour la qualité des analyses statistiques.

**Cette thèse est aussi l'occasion d'adresser mes pensées les plus affectueuses à tous mes proches,**

A mes parents adorés qui m'ont toujours conseillé et encouragé dans chacune de mes entreprises. Si l'accomplissement de ce travail peut contribuer à votre bonheur, ce sera ma plus grande réussite.

A mes trois frères, Benjamin, Yohan et Emmanuel, alias le clan des Siciliens ! Je vous souhaite un total épanouissement personnel et professionnel dans chacun de vos domaines respectifs !

A Kat et Véronique, mes très chères tantes qui m'accompagnent depuis mes premiers pas.

A mes cousins et ma cousine Jade, qui cherche encore sa voie, pourquoi pas Médecine ?!

A mes grands parents paternels qui ne liront pas cette thèse, mais qui auront droit à un cours de rattrapage ! A mes grands parents maternels qui auraient sans nul doute été fiers de me voir Docteur en Médecine.

A tous mes amis de fac, Emeric (Evar le Gallois), Alexandre (notre conscience à tous !), Pierrick (Bijou l'Ortho, pas facile à caser dans une thèse de Néphro !) Cyprien (Zyp), Nicolas (Kervi le skipper Australien !), Mathieu (l'unique 12-7 médicale !), Julien (le Tap', assez unique également dans son genre !), Sébastien (Jusby... j'ai dû abrégé le surnom !), Alexis, Antoine... pour tous les fabuleux moments passés ensemble ! La distance et le temps n'ont pas d'emprise sur notre petite équipe !

A Adrien mon ami des débuts. J'apprécie toujours autant discuter musique, poésie ou cinéma avec toi !

Enfin, à mon Aurore chérie pour sa présence, sa patience et son soutien. Ce n'est pas une sinécure de supporter un thésard obsessionnel quand on révise les ECN, mais tu as réussi l'exploit d'égayer nos journées studieuses ! Je ne conçois pas l'avenir sans toi.

# SOMMAIRE

---

---

<b>LISTE DU CORPS ENSEIGNANT</b> .....	2
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	9
<b>LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS</b> .....	20
<b>INTRODUCTION</b> .....	23
1. Rappels de physiologie rénale.....	23
1.1. Présentation générale .....	23
1.2. Le néphron .....	23
1.3. La filtration glomérulaire.....	24
1.3.1. Généralités .....	24
1.3.2. La barrière de filtration glomérulaire.....	25
1.4. La traversée tubulaire .....	26
1.4.1. Organisation générale du tubule .....	26
1.4.2. Mécanismes de réabsorption et de sécrétion du tube contourné proximal .....	27
1.4.2.1. Introduction .....	27
1.4.2.2. Réabsorption de l'eau, du sodium, du chlore et du potassium.....	28
1.4.2.3. Réabsorption du glucose .....	29
1.4.2.4. Réabsorption du phosphate .....	30
1.4.2.5. Réabsorption des acides aminés .....	31
1.4.2.6. Réabsorption du bicarbonate .....	32
1.4.2.7. Réabsorption du calcium et du magnésium.....	32
1.4.2.8. Réabsorption et sécrétion de l'acide urique .....	33
1.4.2.9. Réabsorption des protéines de bas poids moléculaire .....	33
1.4.2.10. Les transporteurs des xénobiotiques .....	34
2. Similitudes entre cellule tubulaire proximale et entérocyte .....	36
2.1. Organisation générale de l'épithélium intestinal .....	36

2.2. Analogies morphologiques entre entérocyte et cellule tubulaire proximale .....	37
2.3. Analogies fonctionnelles et moléculaires entre entérocyte et cellule tubulaire proximale .....	37
2.3.1. Absorption de l'eau, du sodium et du chlore .....	38
2.3.2. Absorption des glucides .....	38
2.3.3. Absorption du phosphate .....	39
2.3.4. Absorption des acides aminés .....	39
2.3.5. Absorption du bicarbonate .....	39
2.3.6. Absorption du calcium .....	40
2.3.7. Les transporteurs des xénobiotiques .....	40
3. Principales méthodes d'étude des dysfonctionnements tubulaires proximaux .....	41
3.1. Transport maximal et excrétion fractionnelle.....	41
3.1.1. Transport maximal de glucose rapporté au débit de filtration glomérulaire.....	41
3.1.2. Transport maximal de phosphate rapporté au débit de filtration glomérulaire.....	41
3.1.3. Transport maximal de bicarbonate rapporté au débit de filtration glomérulaire ....	42
3.1.4. Excrétion fractionnelle de l'acide urique .....	42
3.2. Analyse des protéines tubulaires .....	42
3.2.1. La bêta-2-microglobuline.....	42
3.2.2. La cystatine C .....	43
3.2.2.1. Définition .....	43
3.2.2.2. Intérêt de la cystatine C urinaire comme marqueur de dysfonctionnement tubulaire proximal .....	44
4. La transplantation rénale .....	46
4.1. Définition de la maladie rénale chronique.....	46
4.2. Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique .....	47
4.3. Avantages et limites de la transplantation rénale .....	47
4.4. Les modes d'action des différents immunosuppresseurs d'entretien .....	48
4.4.1. Les inhibiteurs de la calcineurine.....	48

4.4.1.1. La Cyclosporine A .....	48
4.4.1.2. Le Tacrolimus .....	51
4.4.2. Les antimétabolites .....	52
4.4.2.1. L'Azathioprine .....	52
4.4.2.2. Le Mycophénolate Mofétyl et le sel sodique de l'Acide Mycophénolique .....	53
4.4.3. Les corticostéroïdes .....	54
4.4.4. Les inhibiteurs de la mammalian-target of rapamycin.....	55
4.5. La dysfonction chronique du greffon .....	56
4.6. Les dysfonctionnements tubulaires observés au cours de la transplantation rénale.....	57
4.6.1. Introduction.....	57
4.6.2. Anomalies de la kaliémie.....	57
4.6.3. Anomalies de la régulation acido-basique .....	58
4.6.4. Anomalies phospho-calciques.....	58
4.6.5. Anomalies de la magnésémie.....	59
4.6.6. Perturbations des transporteurs des xénobiotiques .....	59
4.7. Les atteintes entérocytaires des immunosuppresseurs.....	60
4.8. La diarrhée non infectieuse comme possible témoin de dysfonctionnement tubulaire proximal.....	60
<b>PATIENTS ET METHODES .....</b>	<b>62</b>
1. Schéma de l'étude .....	62
2. Critères d'éligibilité des patients.....	62
3. Objectifs et critères d'évaluation de l'étude.....	62
3.1. Objectif et critère d'évaluation principaux .....	62
3.2. Objectifs et critères d'évaluation secondaires .....	63
4. Recrutement des patients.....	64
5. Collection d'échantillons biologiques .....	64
6. Dosage de la cystatine C urinaire .....	65

7. Recueil des données .....	65
8. Analyses statistiques .....	65
8.1. Détermination de la taille de l'échantillon .....	65
8.2. Plan statistique.....	66
<b>RESULTATS</b> .....	68
1. Diagramme de flux.....	68
2. Description clinique de la population.....	69
3. Description biologique de la population .....	69
4. Prévalence des dysfonctionnements tubulaires proximaux.....	70
5. Analyses secondaires.....	71
5.1. Association entre dysfonctionnement tubulaire proximal et les quatre anomalies biologiques les plus fréquemment retrouvées dans ce contexte .....	71
5.2. Association entre dysfonctionnement tubulaire proximal et chacune des quatre anomalies biologiques les plus fréquemment retrouvées dans ce contexte.....	71
5.3. Association entre dysfonctionnement tubulaire proximal et troubles digestifs.....	72
5.4. Autres variables susceptibles d'influencer le dysfonctionnement tubulaire proximal ..	72
5.4.1. Immunosuppression .....	72
5.4.2. Autres paramètres .....	74
5.4.3. Analyse multivariée finale .....	76
<b>DISCUSSION</b> .....	77
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b> .....	83
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	84
<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	92
<b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....	94
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	96
<b>RESUME</b> .....	97

# LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS

---

<b>AA :</b>	Acide aminé
<b>ABC :</b>	ATP binding cassette
<b>Ac-MPAG :</b>	Acyl de l'acide mycophénolique glucoronide
<b>ACR :</b>	Ratio albuminurie/créatininurie
<b>ADH :</b>	Hormone anti-diurétique
<b>ADN :</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>Ag :</b>	Antigène
<b>ARNm :</b>	Acide ribonucléique messenger
<b>ATP :</b>	Adénosine tri-phosphate
<b>AUC :</b>	Area under the curve
<b>AZT :</b>	Azathioprine
<b>β2M :</b>	β2-microglobuline
<b>CaBP :</b>	Calcium binding protein
<b>CCU :</b>	Cystatine C urinaire
<b>CD :</b>	Cluster of differentiation
<b>Cdk :</b>	Cyclin-dependent protein kinase
<b>CnA :</b>	Calcineurine A
<b>CRP :</b>	C-reactive protein
<b>CsA :</b>	Cyclosporine A
<b>Da :</b>	Dalton
<b>DAG :</b>	Diacyl glycérol
<b>DCG :</b>	Dysfonction chronique du greffon
<b>DFG :</b>	Débit de filtration glomérulaire
<b>d-GTP :</b>	Désoxyguanosine triphosphate
<b>EF :</b>	Excrétion fractionnelle
<b>ELISA :</b>	Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>FGF23 :</b>	Fibroblast growth factor 23
<b>FKBP12 :</b>	FK binding protein 12
<b>GH :</b>	Growth hormone
<b>GRE :</b>	Glucocorticoïde responsive element

<b>GST :</b>	Glutathion-S-transférase
<b>HGPRT :</b>	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase
<b>HTA :</b>	Hypertension artérielle
<b>IC :</b>	Intervalle de confiance
<b>IL :</b>	Interleukine
<b>IMPDH :</b>	Inosine monophosphate déshydrogénase
<b>IP3 :</b>	Inositol-triphosphate
<b>IRC :</b>	Insuffisance rénale chronique
<b>IS :</b>	Immunosuppresseur
<b>ISRS :</b>	Inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine
<b>Kb :</b>	Kilo base
<b>KDIGO :</b>	Kidney disease improving global outcomes
<b>LCR :</b>	Liquide céphalo-rachidien
<b>LT :</b>	Lymphocyte T
<b>MATE :</b>	Multidrug resistance and toxin extrusion
<b>MBG :</b>	Membrane basale glomérulaire
<b>MMF :</b>	Mycophénolate mofétyl
<b>MMP :</b>	Méthylmercaptopurine
<b>MP :</b>	Mercaptopurine
<b>MPA :</b>	Acide mycophénolique
<b>MPAG :</b>	Acide mycophénolique glucoronide
<b>MPS :</b>	Sel sodique de l'acide mycophénolique
<b>MRC :</b>	Maladie rénale chronique
<b>MRP :</b>	Multi drug resistance protein
<b>m-TOR :</b>	Mammalian target of rapamycin
<b>NCX :</b>	Sodium-calcium exchanger
<b>NFAT :</b>	Nuclear factor of activated T cell
<b>NF-κb :</b>	Nuclear factor-κb
<b>NK :</b>	Natural killer
<b>OAT :</b>	Organic anion transporting
<b>OATP :</b>	Organic anion transporting polypeptide
<b>OCT :</b>	Organic cation transporting
<b>OR :</b>	Odds ratio
<b>PBR :</b>	Ponction biopsie rénale

<b>PCR :</b>	Ratio protéinurie/créatininurie
<b>P-gp :</b>	P-glycoprotéine
<b>PIKK :</b>	Phosphatidylinositol 3 kinase-related-kinase
<b>PIP2 :</b>	Phosphatidylinositol
<b>PMCA :</b>	Plasma membrane calcium ATPase
<b>PRPP :</b>	Phosphoribosyl-pyrophosphate aminotransférase
<b>PTH :</b>	Parathormone
<b>ROMK :</b>	Renal outer medullary potassium channel
<b>SLC :</b>	Solute carriers
<b>Tac :</b>	Tacrolimus
<b>TCD :</b>	Tube contourné distal
<b>TCP :</b>	Tube contourné proximal
<b>TCR :</b>	T-cell receptor
<b>TGN :</b>	Thioguanine nucléotide
<b>Tm :</b>	Transport maximal
<b>TmHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/DFG :</b>	Transport maximal de bicarbonate rapporté au débit de filtration glomérulaire
<b>TmPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>/DFG :</b>	Transport maximal de phosphate rapporté au débit de filtration glomérulaire
<b>TPMT :</b>	Thiopurine méthyltransférase
<b>TRPM :</b>	Transient receptor potential melastatin
<b>TRPV :</b>	Transient receptor potential vanilloid
<b>UDP :</b>	Uridine diphosphate
<b>UGT :</b>	UDP glucuronosyltransférase
<b>VHB :</b>	Virus de l'hépatite B
<b>VIH :</b>	Virus de l'immunodéficience humaine
<b>XO :</b>	Xanthine oxydase

# INTRODUCTION

---

---

## 1. RAPPELS DE PHYSIOLOGIE RENALE

---

---

### 1.1. PRESENTATION GENERALE

---

Les reins sont des organes pairs situés dans le rétro-péritoine, mesurant en moyenne 12 cm de longueur, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur. Ils sont indispensables à la vie car ils assurent trois fonctions essentielles :

- ❖ L'homéostasie du milieu intérieur (équilibre hydro-électrolytique).
- ❖ L'élimination des déchets (produits terminaux du catabolisme et xénobiotiques).
- ❖ Une activité endocrine (en particulier la synthèse de la vitamine 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>, de l'érythropoïétine et de la rénine).

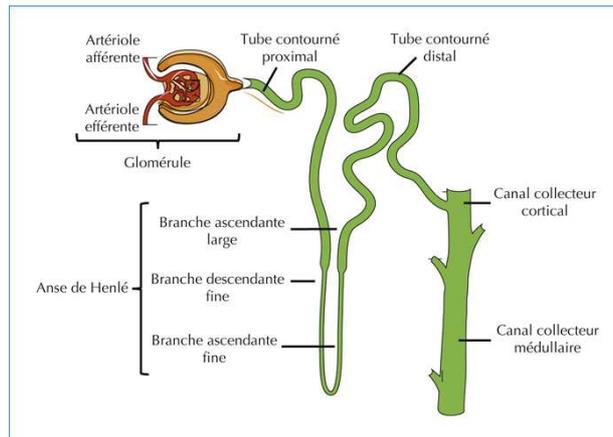
Ils sont composés chacun d'environ un million de structures microscopiques appelés les néphrons.

### 1.2. LE NEPHRON

---

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein (**figure 1**), il comporte deux éléments en série, le glomérule (corpuscule rénal de Malpighi) et le tubule, qui sont associés à un système vasculaire. Ils élaborent l'urine lors de deux grandes étapes successives :

- ❖ La formation de l'urine primitive, issue de la filtration plasmatique glomérulaire.
- ❖ La transformation de l'urine primitive par des processus de réabsorption et de sécrétion tout au long du tubule, conduisant à l'urine finale.

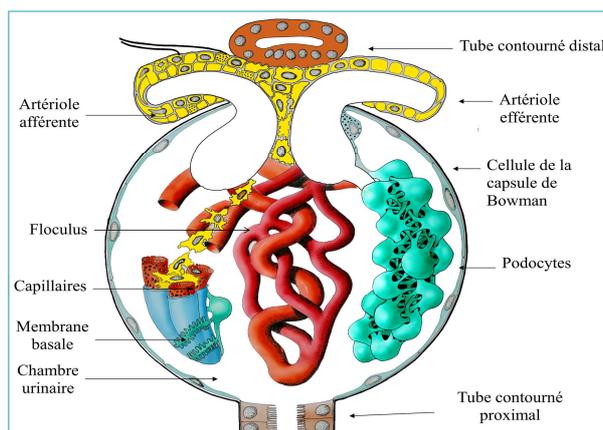


**Figure 1 :** Organisation générale du néphron.

### 1.3. LA FILTRATION GLOMERULAIRE

#### 1.3.1. GENERALITES

Le glomérule (**figure 2**) a la forme d'une sphère de 150 microns de diamètre, limitée par une membrane, la capsule de Bowman. Il présente deux pôles : un vasculaire, où pénètre l'artériole afférente et d'où sort l'artériole efférente, et un urinaire, où s'insère le tube contourné proximal (TCP). Le glomérule comporte un réseau capillaire dense, le floculus, qui naît des branches de division de l'artériole afférente et se draine par l'artériole efférente.



**Figure 2 :** Schéma d'un glomérule en coupe.

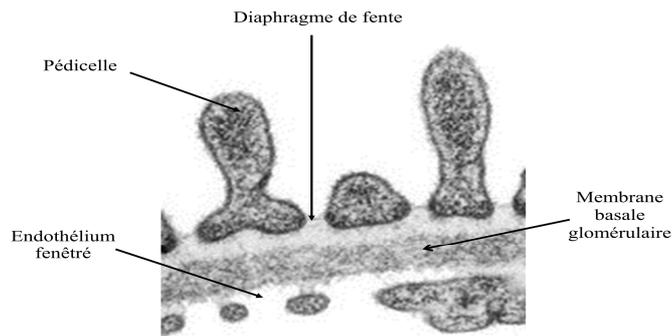
---

### 1.3.2. LA BARRIÈRE DE FILTRATION GLOMERULAIRE

---

La barrière de filtration glomérulaire (**figure 3**) sépare le sang, qui se trouve dans les capillaires glomérulaires, de l'urine filtrée dans la chambre urinaire (espace de Bowman). Elle se compose de trois couches, aux caractéristiques spécifiques, limitant le passage des particules en fonction de leur poids moléculaire, configuration ou charge électrique. Ces trois couches sont : l'endothélium, la membrane basale glomérulaire (MBG) et les podocytes <sup>1</sup>.

- ❖ L'endothélium capillaire glomérulaire est fenêtré (pores de 70 à 100 nm) et s'oppose à au passage des éléments figurés du sang. La présence d'un glycocalyx, chargé négativement, à la surface des cellules endothéliales, contribue à limiter le passage des protéines (comme l'albumine), qui sont électro-négatives.
- ❖ La MBG est un assemblage de glycoprotéines anioniques sur lesquelles sont arrimés, de part et d'autre, les podocytes et les cellules endothéliales. Elle est essentiellement composée de collagène IV, de laminine, de nidogène, de fibronectine, d'entactine, de podocalyxine et de protéoglycanes, ces derniers lui conférant une charge négative.
- ❖ Les podocytes ou cellules épithéliales viscérales recouvrent le versant externe de la MBG. Leurs prolongements secondaires (pédicelles), s'entrelacent comme les dents d'engrenage d'une fermeture éclair, en ménageant des fentes de filtration, connectées entre elles par des jonctions cellulaires spécialisées (diaphragmes de fente). Cette structure est spécifique au glomérule et se compose de nombreuses glycoprotéines (les principales étant la néphrine, la podocine et la P-cadhérine) qui ménagent des pores (25 à 65 nm). Ils assurent la filtration de l'eau et des molécules dissoutes, mais s'opposent au passage des protéines dont le poids moléculaire est supérieur à celui de l'albumine (68 000 Da). De plus, des glycoprotéines anioniques restreignent le passage des charges négatives.



**Figure 3 :** La barrière de filtration glomérulaire (microscopie électronique).

Chez l'être humain, les glomérules filtrent environ 120 mL de plasma par minute, soit 170 litres par jour. La volémie étant de 5 litres en moyenne, les pertes engendrées seraient rapidement incompatibles avec la vie en l'absence de modifications de l'urine primitive. Les tubules ont donc pour rôle de réabsorber intensément cet ultra-filtrat. Au final, la diurèse est de l'ordre de 2 litres par 24 heures et la composition chimique de l'urine finale est très différente de celle de l'urine primitive.

## 1.4. LA TRAVERSEE TUBULAIRE

---

### 1.4.1. ORGANISATION GENERALE DU TUBULE

---

Le tubule comporte cinq segments s'étendant de la capsule de Bowman à la pointe de la papille : le TCP, l'anse de Henlé, le tube contourné distal (TCD), le canal connecteur et le canal collecteur. Le revêtement externe est assuré par les cellules tubulaires, qui sont des cellules épithéliales très différenciées. Elles sont polarisées avec un pôle apical, pourvu d'une bordure en brosse pour augmenter la surface d'échange avec le fluide tubulaire, et une membrane baso-latérale, sous-tendue par une membrane basale, qui est au contact de l'interstitium et des capillaires péri-tubulaires<sup>2</sup>. Le tubule associe deux principales fonctions :

- ❖ Une réabsorption massive, de l'urine vers le sang, des substances filtrées par le glomérule.

- ❖ L'ajustement précis de la composition de l'urine définitive, afin de maintenir l'homéostasie du milieu intérieur.

Chaque partie du tubule assure des activités spécifiques. Schématiquement, le TCP est responsable du travail de réabsorption massif de nombreuses substances, l'anse de Henlé participe à la création du gradient osmotique cortico-médullaire (permettant de concentrer ou diluer les urines), le TCD et le canal connecteur ajustent les bilans du calcium et du magnésium, et le canal collecteur équilibre ceux du sodium, de l'eau, du potassium et des protons.

Les échanges entre les lumières tubulaire et capillaire sont réalisés par voies trans et paracellulaires, par de multiples transporteurs. Ils fonctionnent grâce aux gradients chimiques ou électriques générés par l'activité de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase présente au pôle baso-latéral des cellules tubulaires, ou directement par l'hydrolyse de l'ATP. Tout au long du tubule, la majeure partie de la consommation d'oxygène est dédiée à la réabsorption du sodium qui sert de force motrice à la réabsorption ou à la sécrétion d'autres solutés.

In fine, l'excrétion urinaire de chaque substance est la résultante de trois processus : sa filtration glomérulaire, sa réabsorption et sa sécrétion tubulaires. La plupart des substances qui doivent être éliminées de l'organisme ne sont pas réabsorbées (comme la créatinine) ou peu réabsorbées et sécrétées (comme certains médicaments) et sont par conséquent éliminées en grande quantité dans les urines. A l'inverse, les électrolytes précieux comme les ions sodium, chlorures et bicarbonates sont très fortement réabsorbés. Si la réabsorption est quantitativement plus importante que la sécrétion tubulaire, cette dernière joue toutefois un rôle déterminant dans l'ajustement de la quantité finale de chaque substance excrétée dans l'urine. Seul le fonctionnement du TCP sera détaillé dans le chapitre suivant.

---

## 1.4.2. MECANISMES DE REABSORPTION ET DE SECRETION DU TUBE CONTOURNE PROXIMAL

---

### 1.4.2.1. INTRODUCTION

---

Le TCP est le plus actif des segments du tubule <sup>3</sup>. Environ 60% de l'ultrafiltrat initial y sont réabsorbés et la composition de l'urine primitive y est fortement modifiée. La quasi-totalité

des acides aminés (AA), des vitamines et du glucose, 80% des bicarbonates et des phosphates, 65% de l'eau, du sodium et du potassium, ainsi que 50% du chlore filtrés sont réabsorbés dans cette portion du tubule. Par ailleurs, il est le siège d'une importante activité d'endocytose protéique et de dégradation lysosomale au sein des cellules tubulaires proximales. Enfin, il intervient dans l'excrétion urinaire de certains xénobiotiques.

#### 1.4.2.2. REABSORPTION DE L'EAU, DU SODIUM, DU CHLORE ET DU POTASSIUM

---

Le TCP réabsorbe 65 % du sodium et du potassium, et 50% du chlore filtrés par le glomérule. Cette réabsorption, massive et peu régulée, est iso-osmotique, c'est-à-dire qu'elle s'accompagne d'une réabsorption proportionnelle d'eau.

- ❖ Dans la première moitié du TCP, le sodium est réabsorbé en grande partie avec le bicarbonate, le glucose, le phosphate et les acides aminés (AA). Plusieurs transporteurs spécifiques favorisent l'entrée du sodium au pôle apical des cellules tubulaires proximales. L'antiport  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (NHE3) représente la voie majeure d'entrée du sodium dans cette partie du tubule (40% du sodium filtré). Il couple l'absorption de sodium à la sécrétion d'un proton, qui titre le bicarbonate luminal. Le sodium pénètre aussi dans la cellule tubulaire proximale par les symports  $\text{Na}^+$ -glucose,  $\text{Na}^+$ -AA,  $\text{Na}^+$ - $\text{PO}_4^{2-}$ . Il sort ensuite à travers la membrane baso-latérale par la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase et plus accessoirement par le co-transporteur  $\text{Na}^+$ - $\text{HCO}_3^-$  (NBC1). La réabsorption trans-cellulaire de sodium crée une différence de potentiel trans-épithéliale, lumière tubulaire négative, favorisant la réabsorption passive du chlore. L'abondante réabsorption de solutés dans le TCP diminue l'osmolalité du fluide luminal, augmente l'osmolalité du fluide interstitiel et permet donc une réabsorption massive d'eau par osmose. Ceci est facilité par la grande perméabilité de l'épithélium du TCP à l'eau, aussi bien par la voie para-cellulaire, que trans-cellulaire (via les aquaporines 1). Le transport d'eau de la lumière vers l'interstitium péri-tubulaire s'accompagne d'un mouvement dans le même sens de sodium, connu sous le nom de solvant-drag (ultra-filtration).

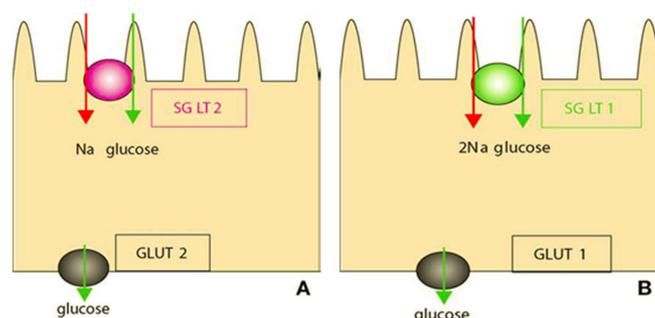
- ❖ Dans la deuxième moitié du TCP, le sodium est essentiellement réabsorbé avec le chlore par les deux voies, trans-cellulaire et para-cellulaire. La voie trans-cellulaire utilise l'entrée apicale de sodium assurée par l'antiport NHE3, et celle du chlore par l'antiport Cl<sup>-</sup>/anion (formate ou oxalate). La sortie baso-latérale de sodium est effectuée par la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase et celle de chlore par le symport Cl<sup>-</sup>-K<sup>+</sup>. La réabsorption para-cellulaire résulte de la concentration élevée de chlore dans la lumière tubulaire, qui favorise sa diffusion para-cellulaire. La réabsorption majoritaire du chlore crée une différence de potentiel trans-épithéliale, lumière tubulaire positive, qui favorise alors la réabsorption para-cellulaire du sodium par diffusion passive. Au total, la réabsorption de chlorure de sodium établit un gradient osmotique trans-tubulaire qui favorise une réabsorption proportionnelle d'eau par osmose.
- ❖ La réabsorption du potassium dans le TCP est secondaire à celle du sodium et se fait exclusivement par voie para-cellulaire et de façon non régulée. Elle est assurée par deux mécanismes : le solvant drag et la diffusion passive. Le premier est lié à l'activité de la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, qui en favorisant la réabsorption du sodium entraîne une diminution de l'osmolalité du fluide tubulaire et une réabsorption passive d'eau et de potassium. Le second mécanisme est généré par la différence de potentiel trans-épithéliale lumière positive existant dans la deuxième partie du TCP.

#### 1.4.2.3. REABSORPTION DU GLUCOSE

---

La réabsorption du glucose est assurée uniquement par le TCP. Le glucose entre au pôle apical de la cellule tubulaire proximale par un processus actif nécessitant la présence de sodium et sort ensuite passivement au pôle baso-latéral pour rejoindre la lumière des capillaires péri-tubulaires (**figure 4**). Quatre transporteurs sont exprimés dans la cellule tubulaire proximale : deux au pôle apical, SGLT2 et SGLT1 et deux au pôle baso-latéral, GLUT 2 et GLUT 1. Ces transporteurs sont couplés deux à deux : SGLT2 avec GLUT 2 et SGLT1 et GLUT1. Les transporteurs apicaux sont des co-transporteurs sodium-glucose, ce qui signifie que le gradient de sodium fournit l'énergie nécessaire à la réabsorption du glucose. Les transporteurs baso-latéraux sont eux des transporteurs facilités dont l'activité ne nécessite ni sodium, ni énergie.

- ❖ SGLT2 est présent dans les segments initiaux (S1 et S2) du TCP, il transporte un ion sodium pour une molécule de glucose, il a une faible affinité de fixation et une forte capacité de transport du glucose. SGLT1 est exprimé dans la partie la plus distale (S3) du TCP, il transporte deux ions sodium pour une molécule de glucose et présente, au contraire, une forte affinité et une faible capacité.
- ❖ De façon similaire, GLUT2 est présent dans les segments S1 et S2 du TCP et possède une basse affinité pour le glucose et GLUT1 est localisé dans le segment S3 du TCP et possède une haute affinité pour la molécule. Cette asymétrie fonctionnelle s'explique par la modification de la composition de l'urine tout au long du TCP. En effet, au début du TCP, l'urine est concentrée en glucose et un transporteur de faible affinité, mais de forte capacité est nécessaire. Au contraire, à la fin du TCP la concentration de glucose diminue, l'affinité du transporteur doit augmenter alors que sa capacité de transport peut décroître.



**Figure 4 :** Mécanisme de réabsorption du glucose dans le TCP.

#### 1.4.2.4. REABSORPTION DU PHOSPHATE

Comme le glucose, le phosphate est presque exclusivement réabsorbé dans le TCP. La quantité réabsorbée dépend des apports digestifs et des besoins de l'organisme, qui varient au cours de la vie, étant plus important lors de la croissance que chez l'adulte. La réabsorption du phosphate au pôle apical de la cellule tubulaire proximale est assurée par trois transporteurs actifs : NPT1, NPT2a (majoritaire) et NPT2c, nécessitant la présence de sodium. Le mécanisme par lequel le phosphate sort au pôle baso-latéral est encore inconnu. La réabsorption tubulaire de phosphate est régulée par plusieurs facteurs, les deux plus importants étant l'hormone parathyroïdienne (PTH) et le Fibroblast Growth Factor (FGF23) :

- ❖ La PTH inhibe la réabsorption rénale de phosphate. L'action de l'hormone s'explique par une diminution de l'activité des transporteurs apicaux NPT2, par l'intermédiaire d'une activation des voies de l'adénylate cyclase et de la protéine kinase A, conduisant à une endocytose accélérée des transporteurs présents dans la membrane <sup>4</sup>.
- ❖ Le FGF23 est une phosphatonine découverte en 2000 <sup>5</sup>, synthétisée par les ostéocytes et les cellules bordantes, particulièrement dans les zones où l'activité de remodelage osseux est la plus élevée. Le FGF23 permet d'éliminer du phosphate lorsque la minéralisation osseuse est suffisante, il augmente ainsi la phosphaturie et diminue la phosphatémie. Il agit directement sur le TCP où il se lie au récepteur FGFR3C, couplé à la protéine Klotho qui constitue un co-récepteur <sup>6</sup>. Le FGF23 a quatre effets principaux : il provoque une diminution rapide de l'expression membranaire apicale des co-transporteurs NPT2a et NPT2c, et dans une moindre mesure de NPT1 ; il inhibe l'activité la 1- $\alpha$ -hydroxylase rénale, ce qui diminue la synthèse de calcitriol ; il stimule la 24-hydroxylase, ce qui augmente la dégradation du calcitriol ; et il diminue la synthèse de PTH. Chez l'animal, au moins deux déterminants de la concentration sanguine de FGF23 ont été identifiés : l'apport alimentaire en phosphate et les métabolites de la vitamine D. En effet, la concentration sanguine de FGF23 varie positivement avec l'apport alimentaire de phosphate. De même, l'administration de calcitriol produit une augmentation dose-dépendante de la concentration plasmatique de FGF23. Ces données suggèrent ainsi que le FGF23 est impliqué dans le contrôle, en situation physiologique, du bilan de phosphate, d'une part en diminuant la réabsorption tubulaire rénale de phosphate, lorsque les apports alimentaires sont importants, et d'autre part en diminuant la synthèse de calcitriol lorsque celle-ci s'élève.

#### 1.4.2.5. REABSORPTION DES ACIDES AMINES

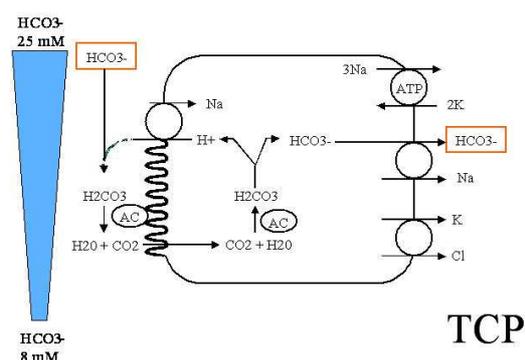
---

Le TCP est le lieu exclusif de réabsorption des AA. Ils existent plusieurs types de co-transporteurs Na<sup>+</sup>-AA qui permettent la réabsorption de plusieurs AA aux caractéristiques chimiques proches. On distingue en particulier les transporteurs d'AA neutres, cationiques, anioniques, de prolyne et glycine, et d'AA  $\beta$  (taurine,  $\beta$ -alanine et GABA) <sup>7</sup>.

#### 1.4.2.6. REABSORPTION DU BICARBONATE

---

L'énergie nécessaire à la réabsorption du bicarbonate est assurée par la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase baso-latérale. L'entrée apicale de sodium est effectuée par l'antiport NHE3 avec extrusion dans la lumière tubulaire d'un proton. Celui-ci s'associe au bicarbonate présent dans le fluide tubulaire pour former l'hydrogénocarbonate ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ), qui est presque immédiatement dissocié en  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$  par l'action catalytique de l'anhydrase carbonique de type IV, présente dans la bordure en brosse apicale de la cellule tubulaire proximale. Le  $\text{CO}_2$  diffuse librement à l'intérieur de la cellule, où il est hydraté par l'action de l'anhydrase carbonique intra-cellulaire, de type II, en  $\text{H}_2\text{CO}_3$  qui se dissocie en proton et bicarbonate. Le bicarbonate sort ensuite au pôle baso-latéral par le co-transporteur NBC1 (trois bicarbonates pour un sodium) (**figure 5**). Le proton utilisé pour la réabsorption du bicarbonate fait ainsi la navette entre l'intérieur de la cellule et le fluide tubulaire, sans jamais être excrété de façon nette.



**Figure 5** : Mécanisme de réabsorption du bicarbonate dans le TCP.

#### 1.4.2.7. REABSORPTION DU CALCIUM ET DU MAGNESIUM

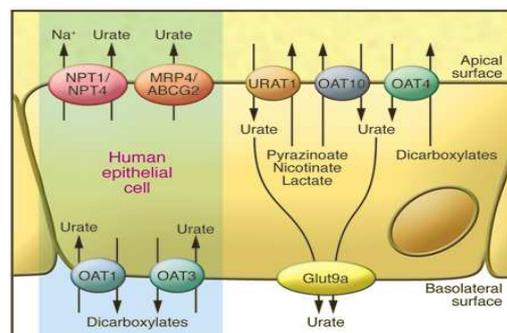
---

Environ 70% du calcium et 10% du magnésium filtrés par le glomérule sont réabsorbés passivement par le TCP. La réabsorption proportionnelle de chlorure de sodium et d'eau dans le TCP conduit à la concentration du calcium et du magnésium dans la lumière tubulaire. Cela crée un gradient chimique favorable à leur réabsorption par la voie para-cellulaire. L'équilibration précise des bilans de ces deux ions est ensuite réalisée dans le TCD et le canal connecteur.

#### 1.4.2.8. REABSORPTION ET SECRETION DE L'ACIDE URIQUE

---

L'acide urique est le produit final de la dégradation des purines libres. Il est éliminé pour deux tiers dans l'urine et pour un tiers dans la bile, l'estomac et l'intestin, où il est dégradé par l'uricase des bactéries coliques. L'élimination rénale de l'acide urique est un processus complexe (**figure 6**)<sup>8</sup>. Après la filtration glomérulaire, le TCP assure un transport bidirectionnel de l'urate, associant à la fois réabsorption et sécrétion. La portion S1 du TCP est le siège d'une réabsorption nette via quatre principaux transporteurs, URAT1, OAT4 et OAT10 au pôle apical et GLUT9a au pôle baso-latéral. Le transport intra-cellulaire est accéléré par plusieurs mono-carboxylates comme le pyrazinoate, le nicotinate, le lactate, et pour OAT4, les dicarboxylates. La portion S2 est le siège d'un flux net de sécrétion impliquant OAT1 et OAT3 pour l'entrée de l'urate au pôle baso-latéral et NPT1, NPT4, MRP4 et ABCG2 pour la sortie au pôle apical. Enfin, la portion S3 assure une faible réabsorption dite post-sécrétoire.



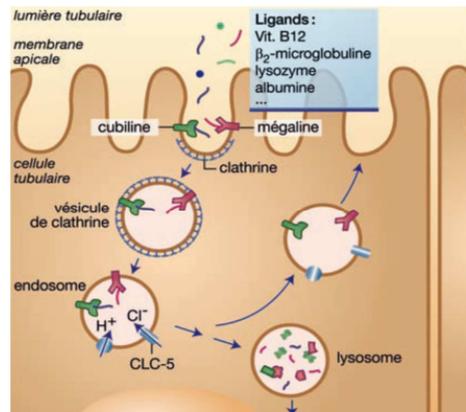
**Figure 6** : Mécanisme de réabsorption de l'acide urique dans le TCP.

#### 1.4.2.9. REABSORPTION DES PROTEINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE

---

Les cellules tubulaires proximales réabsorbent les protéines qui ont franchi la barrière de filtration glomérulaire et contribuent à l'épargne des composés vitaux comme les vitamines. Ce processus d'endocytose est assuré la mégaline et la cubiline, deux protéines exprimées au pôle apical des cellules tubulaires proximales, dans les espaces inter-microvillaires (**figure 7**). Il s'agit de molécules multi-ligands, capable de lier les protéines de bas poids moléculaire. Les complexes ligands-récepteurs sont ensuite internalisés dans des puits de clathrine, puis

transférés dans des endosomes, où s'effectue la ségrégation entre le récepteur, qui est recyclé, et le ligand, qui est transféré dans les lysosomes pour y être dégradé.



**Figure 7 :** Mécanisme d'endocytose des protéines de bas poids moléculaire.

#### 1.4.2.10. LES TRANSPORTEURS DES XENOBIOTIQUES

Les transporteurs des superfamilles ABC (ATP binding cassette) et SLC (solute carriers) permettent aux médicaments hydrophiles de traverser les membranes plasmiques. Ils sont saturables et peu spécifiques d'un substrat. Dans les cellules tubulaires proximales, les xénobiotiques pénètrent au pôle baso-latéral par les transporteurs SLC et sortent au pôle apical par les transporteurs ABC ou SLC.

Les SLC assurent l'influx ou l'efflux des xénobiotiques, soit selon un gradient de concentration (mécanisme passif), soit selon un gradient électro-chimique (mécanisme secondairement actif). Certains prennent en charge des anions (OAT et OATP), d'autres des cations organiques (OCT). Dans les cellules tubulaires proximales, OCT2 est exprimé au pôle baso-latéral et permet l'entrée des cations<sup>9</sup>. Plus récemment deux autres transporteurs apicaux ont été mis en évidence, MATE1 et MATE2-K<sup>10</sup>. Ils assurent l'export des cations organiques vers l'urine en échange d'un courant de protons. Le rôle exact de MATE1 n'est actuellement pas connu. MATE-2K engendre une importante excrétion urinaire de Metformine et participe à la diminution de l'efficacité de ce traitement chez certains patients diabétiques<sup>11</sup>.

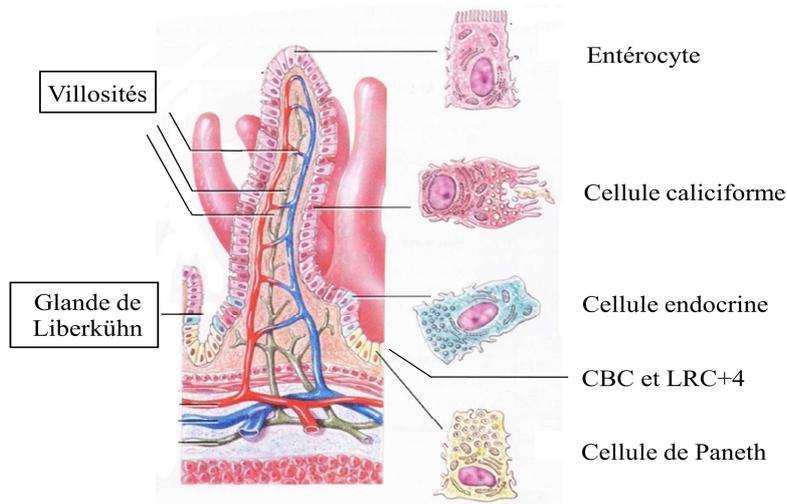
Les transporteurs ABC sont des pompes d'efflux fonctionnant grâce à l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP. Ils limitent l'accumulation des composés cytotoxiques, aussi bien dans les cellules tumorales, que dans les cellules saines. Au sein des cellules tubulaires proximales, les deux transporteurs de cette superfamille les plus décrits sont la P-glycoprotéine (P-gp) et

MRP2. La P-gp, ou MDR1, protéine codée par le gène ABCB1, est l'archétype du système d'efflux. Elle est exprimée dans la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales et permet d'excréter les médicaments vers la lumière tubulaire <sup>12</sup>.

## 2. SIMILITUDES ENTRE CELLULE TUBULAIRE PROXIMALE ET ENTEROCYTE

### 2.1. ORGANISATION GENERALE DE L'EPITHELIUM INTESTINAL

La muqueuse intestinale constitue une des tuniques de la paroi digestive. Elle se subdivise en deux parties, l'étage des villosités et celui des cryptes de Lieberkühn (**figure 8**). Les villosités sont des expansions de muqueuse s'étendant vers la lumière et sont tapissées d'un épithélium de revêtement prismatique monostratifié. Il comprend cinq types cellulaires différenciés : les cellules caliciformes, endocrines, de Paneth, les tufts cells, de découverte récente, et les entérocytes. Ces derniers constituent la population majoritaire. Leur renouvellement se fait selon un axe crypto-villositaire à partir de cellules souches présentes dans les cryptes de Lieberkühn, les CBC et les LRC+4. Ils migrent ensuite au sommet des villosités en deux à cinq jours, puis desquament dans la lumière intestinale. Ils assurent la fonction d'absorption intestinale et le transfert des nutriments de la lumière vers la circulation sanguine.

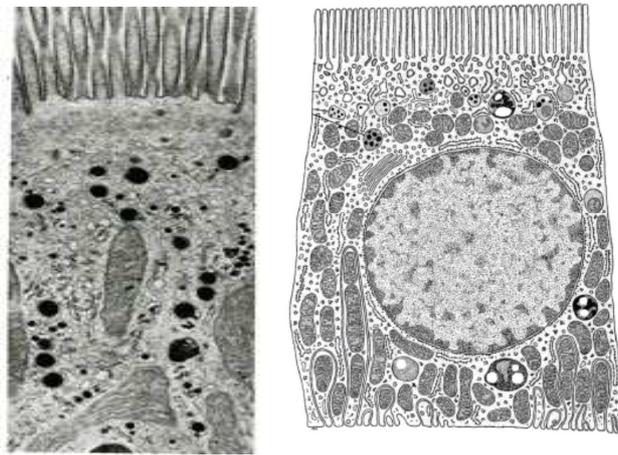


**Figure 8** : Organisation générale de l'épithélium intestinal.

## 2.2. ANALOGIES MORPHOLOGIQUES ENTRE ENTEROCYTE ET CELLULE TUBULAIRE PROXIMALE

---

Le tubule rénal et l'intestin partagent le même type d'épithélium simple. Tout comme les cellules tubulaires proximales, les entérocytes sont des cellules épithéliales hautement différenciées, polarisées en un pôle apical et un pôle baso-latéral (**figure 9**). Le pôle apical est pourvu d'un plateau strié composé de microvillosités permettant d'augmenter la surface d'absorption, similaire à la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales. Au-dessous est situé le « terminal web », riche en actine, proche du réseau d'actine situé sous la membrane apical des cellules tubulaires proximales. Les intenses besoins énergétiques de ces cellules expliquent la présence de nombreuses mitochondries au sein du cytoplasme.



**Figure 9** : Similitudes morphologiques entre un entérocyte (à gauche) et une cellule tubulaire proximale (à droite) (microscopie électronique).

## 2.3. ANALOGIES FONCTIONNELLES ET MOLECULAIRES ENTRE ENTEROCYTE ET CELLULE TUBULAIRE PROXIMALE

---

Le fonctionnement global des entérocytes et des cellules tubulaires proximales est comparable. Leur membrane plasmique est constituée d'une bicouche phospholipidique dont la partie centrale est hydrophobe et s'oppose au passage de la plupart des molécules. Ces cellules utilisent des systèmes de transport pour absorber ou éliminer les nutriments et les solutés. Les transporteurs impliqués sont similaires et permettent la pénétration de différentes

substances dans la cellule, qui sont ensuite acheminées vers le pôle baso-latéral, puis externalisées vers les capillaires situés dans l'interstitium.

---

### 2.3.1. ABSORPTION DE L'EAU, DU SODIUM ET DU CHLORE

---

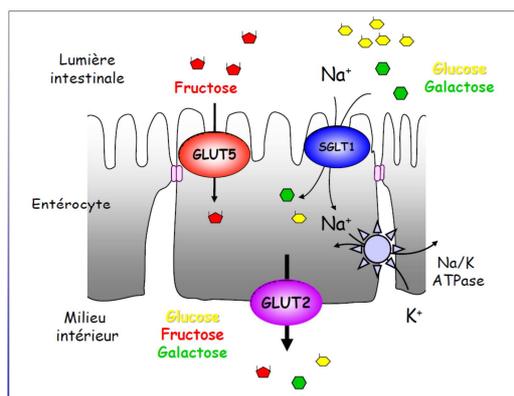
- ❖ Les mouvements d'eau à travers l'épithélium intestinal sont passifs et suivent les mouvements d'ions et de nutriments afin de maintenir l'équilibre osmotique. A mesure que les nutriments sont absorbés, l'osmolalité intestinale diminue, ce qui provoque la réabsorption de l'eau. Dans l'intestin grêle, l'absorption du glucose stimule la contraction des filaments d'actine entérocytaires ce qui entraîne un élargissement des jonctions para-cellulaires et favorise le passage de l'eau.
- ❖ Le sodium est absorbé dans l'entérocyte de trois façons : Pour un tiers, par des systèmes de co-transports  $\text{Na}^+$ -glucose,  $\text{Na}^+$ -AA et  $\text{Na}^+$ - $\text{PO}_4^{2-}$ . Pour un tiers, par un co-transporteur  $\text{Na}^+$ - $\text{Cl}^-$  et pour le dernier tiers par l'antiport NHE3<sup>13</sup>.
- ❖ Le chlore suit globalement les mouvements du sodium. Son absorption est passive dans l'intestin proximal et active dans l'intestin distal, grâce à un échangeur  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ , couplé à un antiport  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ .

---

### 2.3.2. ABSORPTION DES GLUCIDES

---

Au sein des entérocytes, l'absorption des glucides est favorisée par le fonctionnement d'une pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase localisée au pôle baso-latéral, générant un gradient de concentration favorable à l'entrée de sodium dans la cellule. Le sodium entraîne avec lui le glucose et le galactose via le co-transporteur SGLT1 et le fructose grâce au transporteur GLUT5. L'ensemble des glucides sort ensuite au pôle baso-latéral par le transporteur GLUT2<sup>14</sup> (**figure 10**).



**Figure 10** : Mécanisme d'absorption entérocytaire des glucides.

---

### 2.3.3. ABSORPTION DU PHOSPHATE

---

L'absorption intestinale du phosphate est essentiellement para-cellulaire. Il existe cependant un passage trans-cellulaire assuré, comme dans les cellules tubulaires proximales, par un co-transporteur apical  $\text{Na}^+ \text{-PO}_4^{2-}$ , le NPT2b<sup>15 16</sup>.

---

### 2.3.4. ABSORPTION DES ACIDES AMINES

---

Au cours de la digestion, les protéines sont transformées en peptides et en AA, qui sont ensuite absorbés par les entérocytes de l'intestin grêle. Comme dans le rein, les transporteurs apicaux des AA sont des symports  $\text{Na}^+ \text{-AA}$ . Ils sont classiquement divisés en cinq catégories : les transporteurs neutres, qui prennent en charge l'ensemble des AA neutres, les transporteurs basiques, qui fixent les AA contenant de la cystine, les transporteurs acides pour le glutamate et l'aspartate, les transporteurs iminoglyciniques pour la proline, l'hydroxyproline et la glycine, et les transporteurs pour les  $\beta$ -AA<sup>17</sup>.

---

### 2.3.5. ABSORPTION DU BICARBONATE

---

Dans l'intestin proximal, les bicarbonates sont neutralisés par les protons gastriques, ce qui produit du  $\text{CO}_2$  qui diffuse à travers l'épithélium. Dans l'intestin distal, les bicarbonates sont absorbés par un échangeur  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ , couplé un antiport  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ <sup>13</sup>.

---

### 2.3.6. ABSORPTION DU CALCIUM

---

Le calcium est absorbé par deux voies différentes <sup>18</sup>. Par voie trans-cellulaire, l'entrée apicale est assurée par le canal TRPV6, qui est un homologue de TRPV5 présent dans le TCD et le canal connecteur, et dont l'activité est stimulée par la vitamine 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>. La traversée entérocytaire dépend ensuite d'un gradient de concentration intra-cytoplasmique en CaBP (calcium binding protein). Enfin, la sortie baso-latérale est assurée par un échangeur Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> (NCX) et par une pompe Ca<sup>2+</sup>-ATPase (PMCA1). Par voie para-cellulaire, l'absorption du calcium dépend d'un gradient électro-chimique. Il passe par les jonctions serrées (tight junctions) grâce aux claudines 2.

---

### 2.3.7. LES TRANSPORTEURS DES XENOBIOTIQUES

---

De nombreux membres des superfamilles de transporteurs ABC et SLC sont présents dans l'intestin <sup>19</sup>. La P-gp et MRP2 sont exprimées dans les microvillosités entérocytaires et assurent l'efflux des xénobiotiques. OCTN1 et 2, PepT1, OAT-A et OAT-B interviennent pour leur part dans l'absorption digestive des traitements administrés *per os*.

### 3. PRINCIPALES METHODES D'ETUDE DES DYSFONCTIONNEMENTS TUBULAIRES PROXIMAUX

---

Les explorations tubulaires proximales sont le plus souvent motivées par la découverte d'un désordre hydro-électrolytique laissant suspecter une perte ou une rétention rénale d'eau et/ou d'électrolytes <sup>20</sup>. L'étude du comportement tubulaire consiste à doser la quantité filtrée et excrétée d'une substance donnée. Pour de nombreux solutés, la réabsorption tubulaire a la particularité d'être saturable et limitée. Elle est reflétée par le transport maximal (T<sub>m</sub>), représentant la quantité maximale de soluté que peut réabsorber le TCP. Puisque le T<sub>m</sub> est influencé par le débit urinaire, il est nécessaire de le rapporter au débit de filtration glomérulaire (DFG) <sup>21</sup>. L'excrétion fractionnelle (EF) est un autre outil classiquement utilisé, correspondant au pourcentage d'une substance filtrée par le glomérule ayant échappé à la réabsorption tubulaire.

#### 3.1. TRANSPORT MAXIMAL ET EXCRETION FRACTIONNELLE

---

##### 3.1.1. TRANSPORT MAXIMAL DE GLUCOSE RAPPORTE AU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

---

La concentration plasmatique de glucose étant bien inférieure à son seuil de réabsorption rénal, la glycosurie est physiologiquement nulle. Le glucose étant exclusivement réabsorbé dans le TCP, la découverte d'une glycosurie dans un contexte normo-glycémique doit faire rechercher une tubulopathie proximale. La quantification de la perte rénale de glucose nécessite la mesure du T<sub>m</sub> glucose/DFG au cours d'une perfusion de glucose hypertonique. Elle traduit le seuil maximal de réabsorption du glucose et est normalement inférieure à 16 mmol/L.

##### 3.1.2. TRANSPORT MAXIMAL DE PHOSPHATE RAPPORTE AU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

---

La concentration plasmatique normale de phosphate est comprise entre 0,87 et 1,45 mmol/L et l'excrétion urinaire de cet ion représente environ 30% de la charge filtrée par le glomérule. Le

TmPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>/DFG mesure la capacité de réabsorption maximale de phosphate, indépendamment d'une variation de la phosphatémie et du DFG. Il est normalement supérieur à 0,8 mmol/L.

---

### 3.1.3. TRANSPORT MAXIMAL DE BICARBONATE RAPPORTE AU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

---

L'analyse de la réabsorption tubulaire proximale de bicarbonate repose sur la mesure du TmHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/DFG après normalisation de la charge filtrée par une perfusion de bicarbonate de sodium hypertonique. Ce rapport est normalement supérieur à 20 mmol/L.

---

### 3.1.4. EXCRETION FRACTIONNELLE DE L'ACIDE URIQUE

---

La présence d'une hypo-uricémie relève de deux mécanismes distincts. Soit une diminution de synthèse primaire ou secondaire de la xanthine-oxydase (XO), soit une augmentation de la clairance de l'acide urique. Cette clairance urinaire est de 9 +/- 3 mL/min, soit un dixième de la clairance de la créatinine. L'EF de l'acide urique est donc normalement inférieure à 10%.

---

## 3.2. ANALYSE DES PROTEINES TUBULAIRES

---

---

### 3.2.1. LA BETA-2-MICROGLOBULINE

---

La β<sub>2</sub>-microglobuline (β<sub>2</sub>M) est une protéine non glycosylée de faible poids moléculaire (11 800 Da), synthétisée par toutes les cellules de l'organisme, en particulier par les lymphocytes. Elle s'associe aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe 1, dont elle forme la chaîne légère. Elle est filtrée par le glomérule, puis massivement réabsorbée (99%) au sein du TCP par un processus d'endocytose impliquant la mégaline. Elle est ensuite catabolisée par la cathepsine D au sein du système lysosomal.

Tout état pathologique affectant le TCP entraîne une augmentation de concentration de la β<sub>2</sub>M dans l'urine. Cependant, un des inconvénients important de cette molécule comme marqueur de dysfonctionnement tubulaire proximal réside dans son instabilité dans l'urine à température ambiante, en particulier quand le pH est inférieur à 5,5. Ainsi, à la température corporelle, il existe une perte rapide et irréversible de la β<sub>2</sub>M, et à pH neutre, la molécule est clivée par des enzymes excrétées par les leucocytes dans l'urine <sup>22</sup>.

---

## 3.2.2. LA CYSTATINE C

---

### 3.2.2.1. DEFINITION

---

La cystatine C (anciennement appelée gamma-trace ou post-gamma-globuline) est un polypeptide non glycosylé, basique (pH à 9,3), de faible poids moléculaire (13 359 Da) composée de 122 AA<sup>23</sup>. Elle est codée par un gène (CST3) de 103 Kb localisé sur le chromosome 20<sup>24 25 26</sup>. Elle appartient à la superfamille des cystéine-protéases<sup>27 28 29</sup> et joue un rôle de protection contre les destructions tissulaires dues à la libération d'enzymes par les cellules mortes ou malignes. Elle posséderait aussi un effet anti-infectieux<sup>28</sup>. Elle est retrouvée dans la plupart des liquides de l'organisme et en particulier dans le LCR où elle a été identifiée et quantifiée en premier lieu<sup>30 31</sup>. Elle est produite par toutes les cellules nucléées. Sa synthèse étant contrôlée par un gène de ménage exprimé en continu, il n'existe pas de variation nyctémérale de sa concentration plasmatique<sup>32</sup>. Cependant, sa production est influencée par l'âge, le tabagisme et l'inflammation<sup>33</sup>.

En raison de son faible poids moléculaire et de sa charge positive à pH neutre, elle est librement filtrée par le glomérule et presque totalement réabsorbée et dégradée dans les cellules tubulaires proximales. Sa concentration urinaire est très faible, de l'ordre du dixième de mg/L. La stabilité de la cystatine C est importante dans les échantillons plasmatiques, mais plus aléatoire dans les urines<sup>34 35 36 37 38</sup>.

La cystatine C plasmatique est peu sensible aux variations de masse maigre et a donc été étudiée comme un nouveau marqueur potentiel du DFG<sup>39</sup>. Cependant, la comparaison directe de ses performances avec celles de la créatinine plasmatique intégrée aux formules de Gault et Cockcroft et MDRD a montré des résultats contradictoires chez l'adulte. Une méta-analyse récente n'a pas montré de supériorité d'équations basées sur cette molécule par rapport aux formules reposant sur la créatinine plasmatique<sup>40</sup>. Dans l'état actuel des connaissances, et compte tenu du coût élevé du dosage, il n'est pas recommandé de substituer systématiquement ce marqueur à la créatinine plasmatique dans la population générale. Toutefois, les dernières recommandations KDIGO 2012<sup>41</sup> préconisent son utilisation pour améliorer l'estimation des DFG dans les situations où la formule CKD-EPI trouve ses limites, afin d'éviter de classer à tort certains patients dans la catégorie des insuffisants rénaux chroniques de stade 3A. Cependant, le faible nombre de laboratoire français disposant de ce

dosage, ainsi que son absence de remboursement limitent le développement de cet outil biologique en routine.

### 3.2.2.2. INTERET DE LA CYSTATINE C URINAIRE COMME MARQUEUR DE DYSFONCTIONNEMENT TUBULAIRE PROXIMAL

---

A l'instar de la cystatine C plasmatique, la cystatine C urinaire (CCU) a d'abord été étudiée comme un nouveau marqueur du DFG. Elle a finalement été abandonnée dans cette indication, étant trop imprécise pour les DFG inférieurs à 60 mL/min/1,73 m<sup>42</sup>, mais elle s'est révélée un indicateur intéressant pour l'évaluation du fonctionnement tubulaire proximal. Dès 1961, Butler et col.<sup>43</sup> ont décrit la présence de cette protéine dans les urines de 80% des patients présentant un dysfonctionnement tubulaire. Uchida et col.<sup>44</sup> ont ensuite montré que le ratio CCU/créatininurie, mesuré par une méthode ELISA, pouvait servir à diagnostiquer un dysfonctionnement tubulaire proximal, du stade précoce jusqu'à la nécrose tubulaire aiguë. Par la suite, Conti et coll.<sup>45</sup> ont développé un dosage de la CCU par néphélométrie. Ils ont mis en évidence une augmentation des concentrations de la CCU chez un groupe de 57 patients connus pour avoir des tubulopathies proximales d'étiologies variables. En comparaison, les 60 patients contrôles et les 47 patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (IRC) sans atteinte tubulaire, avaient des valeurs significativement plus basses ( $p < 0,0001$ ). Dans l'étude d'Herget-Rosenthal et col.<sup>42</sup>, le ratio CCU/créatininurie supérieur à 11,3 mg/mmol, dosé par néphélométrie, était un bon reflet de dysfonctionnements tubulaires proximaux en cas de protéinurie massive ou de néphropathies tubulo-interstitielles (OR = 3,2, IC 95% : [1,2 ; 18,6],  $p = 0,03$ ). En revanche ce rapport n'était pas corrélé à une diminution du DFG.

Plus récemment, Jaafar et col.<sup>46</sup> ont utilisé le ratio CCU/créatininurie chez 37 patients infectés par le VIH pour détecter les dysfonctionnements tubulaires proximaux complets (ou syndrome de Fanconi) provoqués par l'Adéfovir ou le Ténofovir. Dans leur forme complète, les tubulopathies proximales sont caractérisées par une acidose tubulaire proximale hypokaliémique, une augmentation de l'EF de l'acide urique, une diminution du TmPO4<sup>2-</sup>/DFG, une protéinurie de bas poids moléculaire, une amino-acidurie et une glycosurie normoglycémique. Cependant, chez certains patients, notamment ceux infectés par le VIH, plusieurs des marqueurs précédemment cités peuvent être altérées au cours de la pathologie, indépendamment de la survenue d'un dysfonctionnement tubulaire proximal. L'utilisation

d'outils biologiques supplémentaires comme la CCU et le ratio CCU/créatininurie peut alors s'avérer intéressante. Ils doivent cependant être préalablement validés dans ces populations spécifiques. Ainsi, Jaafar et col. ont proposé un seuil à 14  $\mu\text{g}/\text{mmol}$  pour le ratio CCU/créatininurie, afin de différencier au mieux les patients présentant ou non un syndrome de Fanconi secondaire aux anti-rétroviraux (analyse par courbe ROC : AUC = 0,929, valeur prédictive négative (VPN) = 95,8%, valeur prédictive positive (VPP) = 76,9%). Dans cette étude, la VPN était suffisamment élevée pour éliminer un dysfonctionnement tubulaire proximal lorsque le rapport CCU/créatininurie était inférieur au seuil, quel que soient les valeurs de la protéinurie, de la glycosurie et de la phosphatémie. Mais, sa faible VPP, nécessitait de l'associer aux marqueurs habituels de perturbations tubulaires proximales pour dépister ces anomalies de façon robuste.

Suite à cette étude, le service de Physiologie Rénale de Toulouse a développé un dosage colorimétrique pour aider au diagnostic de dysfonctionnement tubulaire proximal. Le seuil pathologique choisi a été une CCU supérieure à 100  $\mu\text{g}/\text{L}$  en valeur absolue, ou un ratio CCU/créatininurie supérieur à 20  $\mu\text{g}/\text{mmol}$  de créatininurie.

La CCU semble donc présenter plusieurs intérêts comme marqueur de dysfonctionnement tubulaire proximal. D'abord, elle s'avère être très spécifique d'une souffrance tubulaire proximale du fait de son métabolisme. Ensuite, sa valeur absolue, comme son ratio sur la créatininurie semble s'élever précocement. Enfin, compte tenu de sa production constante, le dosage peut être réalisé à partir d'un simple échantillon urinaire. Cet outil n'a cependant jamais été utilisé au sein d'une population de patients transplantés rénaux.

## 4. LA TRANSPLANTATION RENALE

---

### 4.1. DEFINITION DE LA MALADIE RENALE CHRONIQUE

---

La maladie rénale chronique (MRC) est définie par une anomalie de structure et/ou de fonction rénales présente(nt) depuis au moins trois mois. Ce concept a été développé en 2002 afin de ne pas méconnaître les patients présentant une néphropathie associée à un DFG initialement normal (supérieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle)<sup>47</sup>. En pratique, il peut s'agir d'une protéinurie, et/ou d'anomalies du sédiment urinaire (hématurie, leucocyturie), et/ou de l'équilibre électrolytique (par des dysfonctionnements tubulaires), et/ou histologique (confirmées par ponction biopsie rénale (PBR)), et/ou de structure (identifiée par l'imagerie). L'IRC est définie par un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Elle est la conséquence commune de l'ensemble des néphropathies évoluées. Elle se caractérise par la destruction progressive et irréversible des néphrons et par l'accumulation anormale de matrice extra-cellulaire produite par des cellules fibroblastiques dans l'interstitium. L'évolution ultime correspond à une abolition des fonctions rénales de filtration, réabsorption et sécrétion, nécessitant alors de débiter un traitement de suppléance : dialyse ou transplantation rénale, afin d'assurer la survie des patients.

Les nouvelles recommandations KDIGO 2012<sup>41</sup> (**figure 11**) ont affiné la classification de la MRC en ajoutant à l'estimation du DFG le dosage de la protéinurie, ou de l'albuminurie (estimées en utilisant un ratio protéinurie/créatininurie (PCR) ou albuminurie/créatininurie (ACR) à partir d'un échantillon d'urine du matin). Ceci permet de mieux évaluer le risque de progression de la MRC et d'en déduire les stades nécessitant un suivi par le médecin traitant, ou un avis néphrologique spécialisé.

Pronostic, fréquence (nb par an) et stratégie de suivi des maladies rénales chroniques (MRC) en fonction du débit de filtration glomérulaire et de l'albuminurie KDIGO 2012				Albuminurie ou <i>protéinurie</i> (mg/g ou mg/mmol)		
				A1	A2	A3
				Normale à légèrement augmentée	Légèrement à modérément augmentée	Augmentation importante
				<30 ou <150 <3 ou <15	30-300 ou 150-500 3-30 ou 15-50	>300 ou >500 >30 ou >50
Débit de filtration glomérulaire estimé (formule CKD-EPI 2009) exprimé en ml/min/1,73m <sup>2</sup>	G1	Normal ou haut	>90	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	G2	Légèrement diminué	60-89	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	G3a	Légèrement à modérément diminué	45-59	1 Suivi MG	2 Suivi MG	3 Avis Néphro
	G3b	Modérément à sévèrement diminué	30-44	2 Suivi MG	3 Suivi MG	3 Avis Néphro
	G4	Diminution importante	15-30	3 Avis Néphro	3 Avis Néphro	>=4 Avis Néphro
	G5	Faillite rénale	<15	>=4 Avis Néphro	>=4 Avis Néphro	>=4 Avis Néphro

Risque de progression: faible (vert), modéré (jaune), important (orange), très important (rouge)

**Figure 11** : Classification de la MRC (KDIGO 2012).

## 4.2. EPIDEMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

L'IRC est un problème majeur de santé publique par sa fréquence et le coût de sa prise en charge. Ces dernières années, la connaissance de son épidémiologie en France a été améliorée par la création du Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN), géré par l'Agence de la Biomédecine. Un rapport référent<sup>48</sup> permet de fournir une image précise de la MRC en France, afin d'adapter au mieux sa prise en charge.

En 2011, la prévalence brute globale de l'IRC « terminale » était estimée à 1 091 malades par million d'habitants, soit environ un malade pour 1 000 habitants, correspondant à 70 700 personnes. L'âge moyen au début du traitement de suppléance était de 67 ans. La dialyse concernait 39 600 patients (56%) (hémodialyse (93,3%) et dialyse péritonéale (6,7%)), et la transplantation rénale 31 100 patients (44%).

La même année, 9 735 nouveaux cas ont été diagnostiqués, reflétant une incidence en constante augmentation. Cet accroissement semble en grande partie lié au vieillissement de la population, à la progression du diabète sucré de type 2 et de l'HTA.

Le coût de prise en charge de ces patients est évalué à 4 milliards d'euros par an<sup>49</sup>.

## 4.3. AVANTAGES ET LIMITES DE LA TRANSPLANTATION RENALE

En moins d'un demi-siècle, la transplantation rénale est passée du stade expérimental à celui du traitement de choix de l'IRC arrivée au stade ultime. Elle est indiscutablement la technique

qui apporte la plus longue et la meilleure qualité de vie au patient<sup>50 51</sup>. Elle est de plus la moins onéreuse pour la société. En effet, le coût de l'hémodialyse est approximativement de 88 000 euros par an et par patient et celui de la dialyse péritonéale d'environ 68 000 euros par an et par patient. A l'inverse la transplantation a un coût post-greffe quatre fois inférieur, car s'il est évalué à 80 000 euros la première année, il diminue à 20 000 euros les années suivantes<sup>49</sup>.

Cependant les performances de ce traitement sont limitées par deux principaux problèmes : la pénurie de greffons disponibles et leur survie trop brève. En France, entre 2002 et 2011, le nombre de transplantations rénales a augmenté de 47% pour atteindre 2 976 greffes en 2011, mais il est encore insuffisant car deux tiers des patients n'ont toujours pas accès à la greffe. Par ailleurs, la durée moyenne de survie des greffons n'a augmenté que de 3 ans entre 1989 et 2011 pour atteindre 10 ans. Ceci s'explique notamment par le développement sur les reins transplantés d'un processus multifactoriel nommé la dysfonction chronique du greffon (DCG).

#### 4.4. LES MODES D'ACTION DES DIFFERENTS IMMUNOSUPPRESSEURS D'ENTRETIEN

---

##### 4.4.1. LES INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE

---

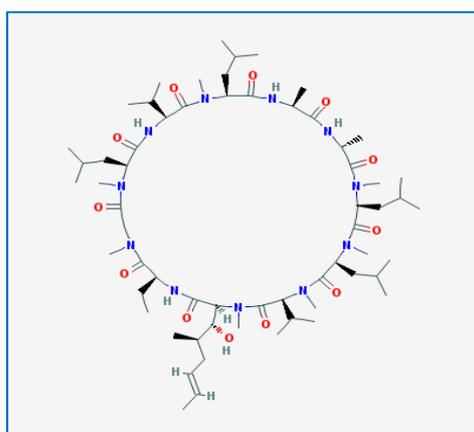
Les inhibiteurs de la calcineurine, par leur inhibition très sélective des lymphocytes T, constituent actuellement la pierre angulaire des protocoles d'immunosuppression en transplantation d'organe solide. Ils sont malheureusement associés à de nombreux effets indésirables, en particulier à une importante néphrotoxicité, justifiant des stratégies thérapeutiques d'épargne et la recherche de nouvelles molécules destinées à les remplacer.

##### 4.4.1.1. LA CYCLOSPORINE A

---

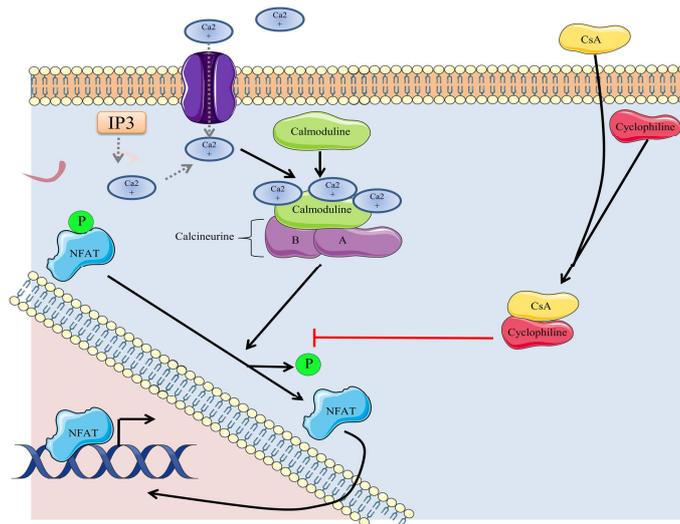
Depuis sa découverte il y a près de quarante ans, la CsA a révolutionné la prise en charge des patients transplantés. Il s'agit d'un peptide cyclique de 11 acides aminés (**figure 12**), synthétisée par un champignon issu du sol norvégien (*Tolypocladium Inflatum*), trouvé fortuitement en 1969 lors de recherches sur de nouveaux antibiotiques. Cette molécule de 1

203 Da est neutre et insoluble dans l'eau, mais soluble dans les solvants organiques et dans les lipides. Elle comporte de nombreux AA N-méthylés et un AA caractéristique en C9 dérivé de la méthylsérine. Les AA localisés en position 1, 2 et 3 forment la partie active du site immunosuppresseur. En 1976, le microbiologiste Jean-François Borel <sup>52</sup> démontre l'effet immunosuppresseur de la CsA chez l'animal. Quelques années plus tard, en 1978, Calne et col. <sup>53 54</sup> retrouvent cet effet chez l'homme. Mais les fortes posologies (17 mg/kg/jour) alors utilisées se révèlent rapidement néphrotoxiques <sup>55</sup>. A partir des années 1980 la CsA, prescrite à plus faible doses (environ 5 mg/kg/jour), devient le traitement IS de base pour réduire le risque de rejet aigu d'allogreffe en transplantation d'organe solide <sup>56 57</sup>.



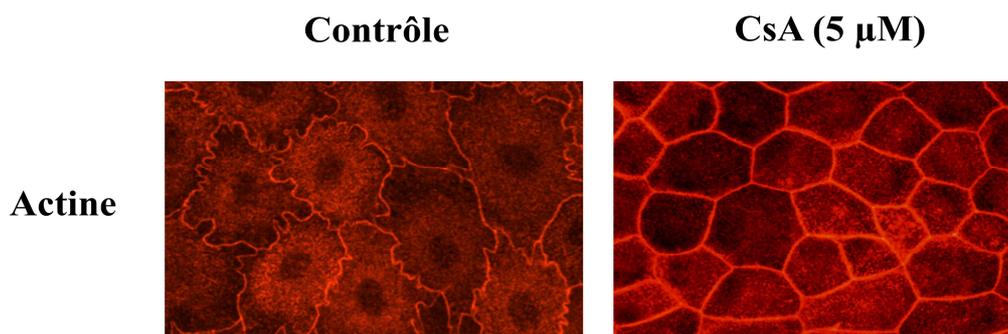
**Figure 12 :** Structure chimique de la Cyclosporine A (PubChem substances).

La CsA forme en intracellulaire des complexes avec des immunophilines spécifiques, les cyclophilines (CYP A, gène PPIA et CYP B, gène PPIB). Ces complexes inhibent l'activité phosphatase de la calcineurine, une sérine/thréonine phosphatase calcium et calmoduline dépendante, impliquée dans l'activation des lymphocytes T (LT) (**figure 13**). Lorsque qu'un antigène (Ag) se fixe sur le récepteur TRC/CD3 d'un LT, il provoque l'activation de la phospholipase C qui hydrolyse le phosphatidylinositol (PIP2) en inositol-triphosphate (IP3) et diacylglycérol (DAG). L'IP3 libère le calcium intra-cellulaire et active la calmoduline qui se fixe à la calcineurine. Le couple calcineurine-calmoduline déphosphoryle le facteur nucléaire NFAT, qui est alors transloqué dans le noyau où il active la transcription du gène codant pour l'interleukine 2 (IL2) et la chaîne  $\alpha$  de son récepteur (CD25). L'IL2 a une activité autocrine et paracrine sur les LT et les cellules NK. Elle stimule la voie de la protéine m-TOR (mammalian target of rapamycin) ce qui enclenche le cycle cellulaire et la prolifération lymphocytaire <sup>58</sup>.



**Figure 13 :** Voie de signalisation intra-cellulaire de la calcineurine et effet de la Cyclosporine A.

En empêchant la déphosphorylation et donc la translocation intra-nucléaire de NFAT, la CsA provoque un blocage de la transcription du gène codant pour l'IL2, ce qui s'oppose à l'activation du LT et au rejet aigu d'allogreffe <sup>59 60</sup>. Chez l'animal, les inhibiteurs de la calcineurine peuvent induire une modification phénotypique des cellules tubulaires proximales. En effet, outre son effet immunosuppresseur, la calcineurine est essentielle à de nombreuses voies de signalisation intra-cellulaires et une part de sa néphrotoxicité semble liée à son rôle dans la régulation du cytosquelette d'actine. Le rôle de la calcineurine dans le contrôle du cytosquelette a été initialement suggéré dans l'élongation neuronale <sup>61</sup> et l'hypertrophie des myocytes <sup>62</sup>. Certains travaux ont aussi montré que son inhibition par la CsA pouvait modifier l'organisation du cytosquelette des cellules rénales <sup>63</sup>. C'est le cas des micro-filaments d'actine des podocytes, par le biais de la synaptopodine <sup>64</sup>. Ils sont stabilisés par la CsA et ceci pourrait expliquer son effet anti-protéinurique utilisé dans le cadre du traitement du syndrome néphrotique. De précédents travaux ont montré que le cytosquelette des cellules tubulaires proximales est aussi modifié par la CsA (**figure 14**) <sup>65 66</sup>, ce qui pourrait participer à des dysfonctionnements tubulaires proximaux et à la progression de lésions tubulo-interstitielles. In fine, les modifications phénotypiques de ces cellules seraient un élément favorisant leur perte de fonction et participerait au développement de la DCG.

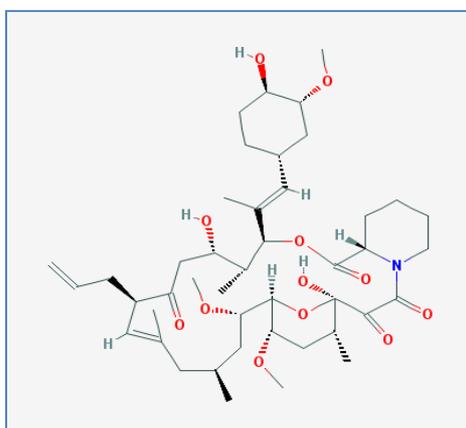


**Figure 14 :** Rigidification latérale du cytosquelette d'actine de cellules LLC-PK1 traitées par Cyclosporine A (microscopie confocale, x 100). D'après de Mérindol-Descazeaud, résultats non publiés.

#### 4.4.1.2. LE TACROLIMUS

---

Le Tacrolimus (Tac) (ou FK506, ou Fujimycin) a été isolé en 1984, à partir de bouillons de fermentation issus du sol japonais contenant la bactérie *Streptomyces Tsukubaensis*. Initialement considéré comme un nouvel antibiotique de la classe des macrolides, la découverte de son activité inhibitrice de la calcineurine a rapidement permis son utilisation en transplantation d'organe. Bien que sa structure chimique (**figure 15**) soit différente de celle de la CsA, son mode d'action est très similaire. La principale divergence réside dans sa fixation à une autre immunophiline, appelée FKBP12 (gène FKBP1A)<sup>67</sup>. Le reste de son mécanisme d'action semble identique à celui de la CsA, bien que l'immunosuppression soit considérée comme plus forte<sup>68 69</sup>.



**Figure 15 :** Structure chimique du Tacrolimus (PubChem substances).

---

## 4.4.2. LES ANTIMETABOLITES

---

Les inhibiteurs des bases puriques jouent un rôle d'immunosuppresseurs complémentaires. Depuis l'Azathioprine (AZT) jusqu'au inhibiteurs de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), ils contribuent à diminuer les posologies des inhibiteurs de la calcineurine afin d'en limiter la toxicité. Ils interviennent à une étape tardive du rejet aigu d'allogreffe en bloquant la prolifération cellulaire lors de la mitose.

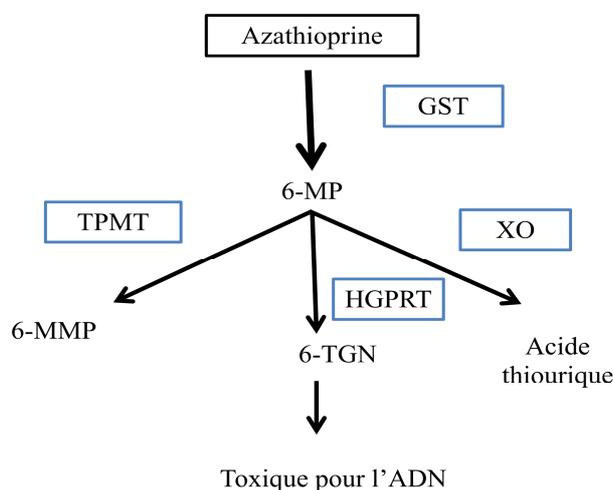
### 4.4.2.1. L'AZATHIOPRINE

---

L'AZT est utilisé en transplantation rénale depuis 1963, mais son métabolisme complexe n'est encore qu'incomplètement compris<sup>70</sup>. Il agit en inhibant la synthèse de novo des purines et en perturbant leur inter-conversion, bloquant ainsi la synthèse de l'ADN et le passage en phase S du cycle cellulaire. Dans l'organisme l'AZT est rapidement transformé en 6-mercaptopurine (6-MP) par la glutathion-S-transférase (GST), puis la 6-MP est elle-même métabolisée selon trois voies enzymatiques différentes (**figure 16**) :

- ❖ La première voie est sous la dépendance de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT). Elle produit de l'acide thioinosinique, qui est actif en lui-même, mais est aussi transformé en 6-thioguanine nucléotide (6-TGN). L'acide thioinosinique exerce un rétro-contrôle inhibiteur sur la phosphoribosyl-pyrophosphate aminotransférase (PRPP), enzyme catalysant la première étape de la synthèse de novo des purines. La 6-TGN est un pseudo-nucléotide qui s'intègre à l'ADN et provoque des cassures chromosomiques et des anomalies des acides nucléiques, conduisant à l'apoptose du lymphocyte T.
  
- ❖ La seconde voie est celle de la thiopurine méthyltransférase (TPMT) qui transforme la 6-MP en 6-méthylmercaptopurine (6-MMP) par méthylation de la fonction thiol. La TPMT est une enzyme cytoplasmique qui catalyse de façon préférentielle la S-méthylation des composés sulphydryls aromatiques et hétérocycliques tels que la 6-MP. La TPMT présente un polymorphisme génétique qui augmente le risque d'épisodes d'aplasie médullaire graves associé à l'AZT.

- ❖ La troisième voie concerne la xanthine oxydase (XO) qui inactive les différents produits du métabolisme de la 6-MP. Elle transforme la 6-MMP, la 6-mercaptopurine et les 6-TGN en acide thiourique, qui est un métabolite inactif éliminé par les reins.



**Figure 16 :** Synthèse du métabolisme de l'Azathioprine.

#### 4.4.2.2. LE MYCOPHENOLATE MOFETYL ET LE SEL SODIQUE DE L'ACIDE MYCOPHENOLIQUE

Le Mycophénolate Mofétyl (MMF) est utilisé depuis 1993 en transplantation d'organe solide<sup>71</sup>. Tout comme le sel sodique de l'Acide Mycophénolique (MPS), apparu plus récemment, il est une prodrogue de l'Acide Mycophénolique (MPA), qui est un produit de fermentation du champignon *Penicillium Brevicompectum*.

Le MPA est un inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'isoforme de type II de l'IMPDH. Il bloque la voie de synthèse de novo des purines, seule voie disponible dans les lymphocytes T et B activés, qui ne disposent pas de la voie de sauvetage utilisant les bases puriques (adénine et guanine). Dans les lymphocytes, le MPA provoque une déplétion en désoxyguanosine triphosphate (dGTP), bloque la synthèse de l'ADN et inhibe ainsi la prolifération cellulaire. Le MPA épargne par contre les autres lignées cellulaires qui peuvent avoir recours à la voie de sauvetage. Son action ciblée limite donc en théorie ses effets indésirables. Le MPA possède d'autres propriétés intéressantes en transplantation : il diminue la production humorale d'anticorps, en inhibant les étapes initiales de la prolifération et de la

différenciation des lymphocytes B, et il limite le recrutement des monocytes dans les sites de rejet aigu, ou d'inflammation, en augmentant leur apoptose.

- ❖ Le MMF est l'ester-2-morpholinéthyl du MPA, qui est le principe actif. Il est rapidement absorbé, puis complètement hydrolysé dans le foie en MPA par désestérification. Le métabolisme du MPA emprunte ensuite deux voies de glucuroconjugaison différentes. La voie majoritaire passe par l'uridine diphosphate glucuronyltransférase (UGT) de type 1A9 présente dans le foie, l'intestin et les reins et par l'UGT1A8 présente uniquement dans l'intestin. Elle produit du MPA glucuronide (MPAG) qui est inactif, mais qui est d'une part recyclé par un cycle entéro-hépatique en MPA (via les transporteurs OATP1B3 et MRP2) et d'autre part éliminé dans les urines via MRP2. La voie minoritaire est assurée par l'UGT2B7 et produit de l'acyl MPAG (AcMPAG) qui est actif et responsable de l'inhibition de l'IMPDH.
- ❖ Le MPS est une autre prodrogue du MPA dont la présentation galénique, sous forme de comprimés gastro-protégés à libération lente, avait laissé espérer une amélioration des effets indésirables digestifs liés au MPAG. Cependant, la diminution des diarrhées n'a été confirmée par aucune étude randomisée <sup>72 73</sup>.

---

#### 4.4.3. LES CORTICOSTÉROÏDES

---

L'utilisation des corticostéroïdes remonte au début de la transplantation rénale dans les années 1950, pour prévenir et traiter les rejets aigus <sup>74</sup>. Ce sont des agonistes du récepteur intracellulaire des glucocorticoïdes, qui agit sur des facteurs de transcription comme NF- $\kappa$ b et AP-1. Après une absorption intestinale rapide, la Prednisone est métabolisée par 11 $\beta$ -hydroxylation hépatique en Prednisolone, qui est son métabolite actif. Elle diffuse ensuite passivement à travers les membranes plasmiques cellulaires et se fixe au récepteur des glucocorticoïdes. Dans la cellule, les corticostéroïdes agissent de trois façons différentes :

- ❖ D'abord, le complexe corticostéroïdes-récepteur est transloqué dans le noyau où il se fixe sous forme d'un homodimère à des séquences spécifiques d'ADN appelées glucocorticoides responsive elements (GRE). Ceci aboutit à la stimulation ou à l'inhibition de la transcription de plusieurs gènes intervenant dans le contrôle du système immunitaire.

- ❖ Ensuite, la régulation d'autres gènes répondants aux corticostéroïdes implique une interaction entre le complexe corticostéroïde-récepteur et des facteurs de transcription comme NF- $\kappa$ b. L'induction de la synthèse de la protéine I- $\kappa$ b inhibe la translocation nucléaire de NF- $\kappa$ b. L'immunosuppression est alors secondaire à la diminution d'expression des cytokines pro-inflammatoires (Il1, Il2, Il6 et interféron gamma).
- ❖ Enfin, le troisième mécanisme implique des voies non génomiques par l'intermédiaire de récepteurs de la membrane plasmique et de seconds messagers.

---

#### 4.4.4. LES INHIBITEURS DE LA MAMMALIAN-TARGET OF RAPAMYCIN

---

La Rapamycine (Sirolimus) a été isolée en 1975 à partir de *Streptomyces Hygroscopicus*, une bactérie tellurique de l'île de Pâques (Rapa Nui en polynésien). Initialement développée comme traitement antibiotique, puis antifongique, ses propriétés immunosuppressives ont été rapportées pour la première fois en 1977 dans un modèle murin d'encéphalite auto-immune <sup>75</sup>. Cet effet sera confirmé en 1989 dans des modèles d'allo-transplantation chez l'animal <sup>76</sup>. La première administration chez l'homme sera faite en 1991 au cours d'une greffe rénale, puis il faudra attendre 2001 en Europe pour qu'elle soit commercialisée comme agent IS.

La Rapamycine et l'Everolimus (composé similaire de demi-vie plus courte) sont des macrolides lipophiles dont les structures chimiques sont très proches de celle du Tac, mais dont les mécanismes d'action sont complètement différents. Ils partagent avec le Tac le même récepteur intra-cellulaire, le FKBP12 <sup>77</sup>, mais n'ont pas la même cible car ils agissent en inhibant la protéine m-TOR.

La m-TOR est une sérine/thréonine kinase de 2 549 AA (289 000 Da), appartenant à la famille des phosphatidylinositol 3 kinase-related kinase (PIKK) <sup>78</sup>. Il s'agit d'une plaque tournante dans la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire. Elle contrôle l'appareil traductionnel en phosphorylant deux protéines importantes :

- ❖ La première est la p34cdc2, dont la phosphorylation permet sa liaison à la cycline E, sa migration intra-nucléaire et la protéolyse de p27 qui est une protéine frénatrice du cycle cellulaire. La p27 inhibe la progression de cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S par une action inhibitrice des « cyclin-dependent protein kinase » (cdk) et par la phosphorylation de la protéine 4E-BP1 en eIF-4<sup>E</sup>. Cette protéine est un inhibiteur de

l'apoptose et un régulateur de la traduction d'ARNm en protéines nécessaires à la progression du cycle cellulaire.

- ❖ La seconde est la p70S6, qui est une sérine-thréonine kinase qui phosphoryle la protéine ribosomale 40S S6. Le recrutement de S6 permet la traduction des ARNm en protéines impliquées dans l'appareil traductionnel.

Au total, les couples Sirolimus-FKBP12 ou Everolimus-FKBP12, en se liant à la m-TOR, bloquent ces mécanismes d'enclenchement du cycle cellulaire. Il en résulte une inhibition de la transition de la phase G1 à la phase S et donc de la prolifération des lymphocytes T et B activés.

#### 4.5. LA DYSFONCTION CHRONIQUE DU GREFFON

---

Si la survie des greffons a été fortement améliorée à court terme par la meilleure connaissance des mécanismes immunologiques du rejet d'allogreffe et les nouveaux protocoles d'immunosuppression, la survie à long terme pose encore problème. Les greffons souffrent en effet d'une dégradation progressive de leur fonction, qui se traduit cliniquement par une diminution du DFG associée à l'apparition d'une protéinurie et d'une HTA.

Cette DCG est une maladie multifactorielle qui résulte à la fois d'agressions immunologiques (rejets aigus, chroniques) et non immunologiques (HTA, dyslipidémie, diabète, tabac, virus et toxicité médicamenteuse). Bien qu'elle ne soit encore qu'incomplètement comprise, le rôle de certains immunosuppresseurs (IS) est clairement établi dans sa genèse. En particulier, la DCG est favorisée par la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine, même lorsqu'ils sont utilisés à doses thérapeutiques<sup>79 80</sup>.

Chez les patients transplantés rénaux, la DCG semble parfois s'associer à des troubles hydro-électrolytiques, pouvant être liés à un dysfonctionnement tubulaire proximal. Alors que le rôle de ces perturbations est probable dans la progression de la DCG, leurs mécanismes n'ont été que très peu étudiés jusqu'à présent. Une meilleure connaissance de ces atteintes tubulaires, souvent asymptomatiques, pourrait permettre de les détecter précocement et de les traiter, afin de ralentir la progression de la DCG et de diminuer les pertes des greffons.

## 4.6. LES DYSFONCTIONNEMENTS TUBULAIRES OBSERVÉS AU COURS DE LA TRANSPLANTATION RENALE

---

### 4.6.1. INTRODUCTION

---

La transplantation rénale est régulièrement associée à des désordres hydro-électrolytiques. Les principales anomalies observées concernent les bilans du potassium, acido-basique, phosphocalcique et du magnésium. Les IS modifient aussi le fonctionnement de certains transporteurs des xénobiotiques.

### 4.6.2. ANOMALIES DE LA KALIEMIE

---

Chez la majorité des patients transplantés rénaux, le DFG initial est diminué et continue à s'abaisser à distance de la greffe. Puisque l'élimination urinaire du potassium est étroitement dépendante de sa charge filtrée, ceci s'accompagne d'une augmentation de la kaliémie. Par ailleurs, l'utilisation de certains médicaments, comme les anti-hypertenseurs/anti-protéinuriques, bloquant le système rénine-angiotensine, diminue la synthèse d'aldostérone et facilite l'augmentation de la kaliémie<sup>81</sup>. De plus, les inhibiteurs de la calcineurine inhibent la sécrétion de rénine et induisent une résistance tubulaire à l'aldostérone, majorant alors le risque d'hyperkaliémie<sup>82</sup>. Cependant l'hyperkaliémie n'est retrouvée que chez 10% des patients transplantés rénaux. Cette faible prévalence s'explique probablement par la prescription concomitante de médicaments kaliurétiques, tels les diurétiques de l'anse qui participent au maintien d'une kaliémie normale.

A l'opposé, l'hypokaliémie est également fréquente chez les sujets transplantés rénaux. Ses mécanismes sont multiples et possiblement associés, mais il s'agit le plus souvent de pertes urinaires excessives liées à des diurétiques. Par ailleurs, le dysfonctionnement tubulaire proximal est souvent associé à une fuite urinaire de sodium, responsable d'une stimulation du système rénine-angiotensine et donc d'une excrétion de potassium par le canal ROMK des cellules principales du canal collecteur. Enfin, la prescription de corticoïdes, ou les diarrhées sont d'importants pourvoyeurs d'hypokaliémie dans cette population.

---

### 4.6.3. ANOMALIES DE LA REGULATION ACIDO-BASIQUE

---

L'acidose tubulaire est définie comme une acidose métabolique à trou anionique plasmatique normal, hyperchlorémique, et à trou anionique urinaire augmenté. En transplantation rénale, les plus fréquentes semblent être les acidoses tubulaires proximales, par défaut de réabsorption des bicarbonates filtrés par le glomérule, s'intégrant à un dysfonctionnement tubulaire proximal plus ou moins complet<sup>83 84</sup>. Il existe également des acidoses tubulaires distales hyperkaliémiques secondaires aux inhibiteurs de la calcineurine, en raison de leur effet d'hyporéninisme-hypoaldostéronisme.

---

### 4.6.4. ANOMALIES PHOSPHO-CALCIQUES

---

Les anomalies phospho-calciques sont presque toujours retrouvées en post-transplantation rénale. Certaines sont transitoires, mais d'autres ont une évolution chronique. Quatre-vingt dix pourcents des patients greffés rénaux ont un déficit en vitamine 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub><sup>85</sup>. Ceci est dû en particulier à l'augmentation des concentrations plasmatiques de FGF23 lors de l'IRC. Cette hormone inhibe la 1- $\alpha$ -hydroxylase présente dans les cellules tubulaires proximales et diminue donc la transformation de la vitamine 25-OH-D<sub>3</sub> (vitamine D native) en vitamine 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> (vitamine D active). Cela provoque d'une hypocalcémie par défaut d'absorption digestive, responsable d'un hyperparathyroïdisme secondaire, et s'associe à une baisse de la minéralisation osseuse et à une augmentation du risque de fractures. L'hypocalcémie a plusieurs autres causes possibles, comme l'utilisation des diurétiques de l'anse ou l'inhibition du canal TRPV5 au pôle apical des cellules du TCD et du canal connecteur, provoquée par les inhibiteurs de la calcineurine.

L'hypophosphatémie est fréquente dans la période initiale de la transplantation rénale et connue de longue date<sup>86</sup>. Elle favorise aussi la déminéralisation osseuse et les fractures<sup>87</sup> et se corrige progressivement dans la plupart des cas pour devenir normale en un an environ<sup>88</sup>.

Au cours de l'IRC, la réduction néphronique provoque une élévation de la phosphatémie suite à une diminution des capacités d'excrétion urinaire du phosphate. En réponse, la synthèse de FGF23 augmente afin de majorer la phosphaturie, mais lorsque l'IRC atteint le stade 5, cette adaptation devient insuffisante et le phosphate plasmatique s'accumule. La transplantation rénale entraîne une chute rapide de la phosphatémie, généralement asymptomatique. Ceci est lié à plusieurs mécanismes<sup>89</sup> : d'abord, la récupération d'un DFG correct permet l'élimination urinaire d'une quantité plus importante de phosphate. Ensuite, l'ischémie-reperfusion entraîne

une sidération du TCP diminuant initialement ces capacités de réabsorption. De plus, l'hyperparathyroïdie secondaire de l'IRC peut perdurer plusieurs mois et entretenir l'hypophosphatémie. Enfin, la concentration plasmatique de FGF23 reste élevée après la greffe rénale. Si la phosphatémie se normalise progressivement dans la plupart des cas, à distance de l'ischémie-reperfusion et avec la correction de l'hyperparathyroïdie secondaire, certains patients présentent une hypophosphatémie persistante. Chez ces derniers, il a été noté un  $\text{TmPO}_4^{2-}/\text{DFG}$  diminué, signant un défaut de réabsorption tubulaire proximale. Ceci peut être secondaire, soit à une augmentation prolongée de la concentration de FGF23, soit à un dysfonctionnement tubulaire proximal. Il semble que le FGF23 peut rester élevé jusqu'à un an après la greffe en rapport avec une sécrétion autonomisée par les ostéocytes et les ostéoblastes responsables d'un tableau d'hyperphosphatonisme.

---

#### 4.6.5. ANOMALIES DE LA MAGNESEMIE

---

L'hypomagnésémie est retrouvée chez 40% des patients transplantés rénaux. Elle est liée à une perte urinaire de magnésium et donc à un défaut de réabsorption tubulaire. La principale cause semble être les inhibiteurs de la calcineurine qui, tout comme l'acidose, inhibent l'expression apicale du canal TRPM6 dans le TCD<sup>90</sup>.

---

#### 4.6.6. PERTURBATIONS DES TRANSPORTEURS DES XENOBIOTIQUES

---

Dans les cellules tubulaires proximales, certains transporteurs appartenant à la superfamille ABC interagissent avec les IS, en particulier la P-gp qui participe à l'élimination urinaire des inhibiteurs de la calcineurine et du Sirolimus. In vitro, son inhibition provoque une accumulation intra-cellulaire de CsA<sup>91</sup>. Par ailleurs, chez les patients transplantés rénaux ayant une faible expression de P-gp, il est observé une augmentation du risque de développer une atteinte tubulaire<sup>92</sup>. Le Sirolimus est aussi capable d'inhiber ce transporteur et potentialise alors la néphrotoxicité de la CsA<sup>93</sup>. Une part de la toxicité rénale des IS est donc conditionnée par la capacité de la P-gp à assurer leur efflux.

#### 4.7. LES ATTEINTES ENTEROCYTAIRES DES IMMUNOSUPPRESSEURS

---

En transplantation rénale, la diarrhée est actuellement la plus fréquente des complications digestives. Ses deux principales causes sont les infections et les effets indésirables de certains IS<sup>94</sup>.

L'incidence exacte de la diarrhée est difficile à évaluer et dépend des traitements IS utilisés. Si la plupart des IS peuvent provoquer une diarrhée, le Tac et le MMF sont les plus fréquemment impliqués et ont été les plus étudiés. Les données de la littérature sont très hétérogènes et rapportent globalement des incidences variant entre 13% et 38% chez les patients traités par CsA et MMF et entre 29% et 64% chez ceux traités par Tac et MMF<sup>95 96</sup>.

Le mécanisme précis de la diarrhée sous MMF est inconnu, mais dans près de 40% des cas, aucune infection n'est retrouvée, ce qui laisse suspecter une toxicité digestive propre de l'IS. Cette diarrhée est responsable de l'arrêt du traitement dans 20% à 30% des cas. Histologiquement, il est décrit des atrophies villositaires duodénales (ressemblant à la maladie cœliaque)<sup>97 98</sup> et des entérocolites érosives<sup>99</sup>. La relation causale entre ces lésions et le MMF reste incertaine, mais un de ses métabolites, l'Ac-MPAG pourrait être le facteur toxique responsable. Les concentrations plasmatiques de l'Ac-MPAG ne sont pas corrélées à la diarrhée<sup>100</sup>, mais il semble que ce soit l'exposition locale à la paroi intestinale qui provoque les lésions retrouvées sur certaines biopsies intestinales. Par ailleurs, cette exposition est plus prononcée en cas d'association au Tac qu'à la CsA. L'explication en serait l'inhibition du gène MRP2 par la CsA ce qui diminuerait le cycle entéro-hépatique du MPA et l'exposition intestinale à ce composé<sup>101</sup>.

Récemment, des études pharmacogénétiques se sont intéressées à l'influence sur la diarrhée du polymorphisme des gènes codant pour les enzymes intervenant dans le métabolisme du MMF. La présence du variant allélique UGT 1A8\*2, dont l'expression est exclusivement intestinale, diminue de 50% la clairance in vitro de l'Ac-MPAG<sup>102</sup> et apparaît protecteur contre la diarrhée sous MMF<sup>103</sup>. Ceci n'est pas retrouvé pour l'UGT 2B7, dont la localisation est uniquement hépatique.

#### 4.8. LA DIARRHÉE NON INFECTIEUSE COMME POSSIBLE TEMOIN DE DYSFONCTIONNEMENT TUBULAIRE PROXIMAL

---

Chez les patients transplantés rénaux, la diarrhée non infectieuse doit être considérée jusqu'à preuve du contraire comme un effet indésirable des IS. Comme précédemment décrit,

entérocyte et cellule tubulaire proximale présentent une grande proximité morphologique et fonctionnelle. De plus, les modifications phénotypiques des cellules tubulaires proximales provoquées par certains IS, comme la CsA, laissent penser qu'ils pourraient être en eux même d'authentiques tubulotoxiques. Les IS pourraient donc être responsables d'une toxicité intestinale et tubulaire conjointe. En ce sens, la diarrhée non infectieuse signerait indirectement un dysfonctionnement tubulaire proximal, y compris au stade infra-clinique.

Tous ces éléments conduisent à proposer une analyse plus détaillée des fonctions tubulaires proximales au cours de la transplantation rénale et à rechercher son association clinique avec des tableaux d'atteintes entérocytaires. Ce travail de thèse avait pour objectif d'effectuer, par une coupe transversale, une cartographie des atteintes tubulaires proximales et entérocytaires d'une population de patients greffés rénaux, explorée au-delà de la première année de transplantation.

# PATIENTS ET METHODES

---

---

## 1. SCHEMA DE L'ETUDE

---

---

L'étude DYSTUB (code I12 005) est un protocole de recherche non interventionnelle, enregistré en mars 2012, après autorisations du Comité d'Ethique et du Conseil Scientifique Médical du CHU de Limoges. Il s'agit d'un essai observationnel, transversal et mono-centrique.

## 2. CRITERES D'ELIGIBILITE DES PATIENTS

---

---

❖ Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Age > 18 ans.
- Sujet transplanté rénal suivi au CHU de Limoges.
- DFG estimé par la formule MDRD > 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.
- Sujet acceptant de participer à l'étude.

❖ Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Toute pathologie physique ou psychique pouvant interférer avec la réalisation normale de l'étude.
- Greffe datant de moins de un an.

## 3. OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION DE L'ETUDE

---

---

### 3.1. OBJECTIF ET CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAUX

---

L'objectif principal de l'étude était d'estimer la prévalence de dysfonctionnement tubulaire proximal chez des patients greffés rénaux, globalement, puis par sous-groupe selon le délai

post-greffe : entre 1 ans et 5 ans, 5 ans et 10 ans, et au-delà de 10 ans. Le critère principal d'évaluation était la valeur du ratio CCU/créatininurie exprimé en  $\mu\text{g}/\text{mmol}$  et la valeur absolue de la CCU en  $\mu\text{g}/\text{L}$ . Un ratio  $> 20 \mu\text{g}/\text{mmol}$  et une CCU  $> 100 \mu\text{g}/\text{L}$  étaient considérés comme un signe de dysfonctionnement tubulaire proximal.

### 3.2. OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES

---

❖ Les objectifs et critères d'évaluation secondaires étaient les suivants :

- 1) Evaluer l'association entre un dysfonctionnement tubulaire proximal, déterminé par la valeur du ratio CCU/créatininurie et la valeur absolue de CCU, et la présence des quatre autres signes sanguins et urinaires de dysfonctionnement tubulaire les plus fréquents :
  - ⇒ Présence d'une protéinurie tubulaire, définie par un PCR  $> 300 \text{ mg}/\text{g}$ , composée d'au moins 50 % d'albuminurie, ou d'une  $\beta 2\text{M} > 0,37 \text{ mg}/\text{L}$ , et
  - ⇒ Présence d'une acidose métabolique, définie par une bicarbonatémie  $< 18 \text{ mmol}/\text{L}$ , et
  - ⇒ Diminution du  $\text{TmPO}_4^{2-}/\text{DFGe} < 0,8 \text{ mmol}/\text{L}$ , et
  - ⇒ Augmentation de l'EF de l'acide urique  $> 10\%$ .
  
- 2) Evaluer l'association entre un dysfonctionnement tubulaire proximal, déterminé par la valeur du ratio CCU/créatininurie et la valeur absolue de CCU, et la présence d'un des quatre autres signes biologiques sanguins ou urinaires de dysfonctionnement tubulaire :
  - ⇒ Protéinurie tubulaire ou,
  - ⇒ Acidose métabolique ou,
  - ⇒ Diminution du  $\text{TmPO}_4^{2-}/\text{DFGe}$  ou,
  - ⇒ Augmentation de l'EF de l'acide urique.
  
- 3) Evaluer l'association entre un dysfonctionnement tubulaire proximal, déterminé par la valeur du ratio CCU/créatininurie et la valeur absolue de CCU, et l'existence de signes de toxicité digestive des IS. Ceux-ci étaient ainsi définis : perte de poids

> 10% en 6 mois, secondaires à une diarrhée définie par plus de 3 selles non moulées par jour, non infectieuse (pas de fièvre, pas de leucocytose > 10 000/mm<sup>3</sup> et pas de CRP > 5 mg/L), et sans argument clinique pour une cause autre que iatrogène.

4) Evaluer l'association entre la présence d'un dysfonctionnement tubulaire proximal avéré et :

- ⇒ Les différentes combinaisons de traitements IS : « MMF-CsA », « MMF-Tac » et « MMF-inhibiteurs de la m-TOR ».
- ⇒ Les caractéristiques du greffon et de la greffe : âge du donneur par décennie et durée d'ischémie froide.
- ⇒ Les traitements néphrotoxiques (autres que les IS) concomitants, administrés pendant une durée d'au moins 24 heures (antiviraux, Cotrimoxazole, Azétazolamide, aminoside...).

#### 4. RECRUTEMENT DES PATIENTS

---

L'étude a été proposée à l'ensemble des patients transplantés rénaux suivis au CHU de Limoges. Les sujets répondant aux critères d'inclusion ont été recrutés entre avril 2012 et avril 2013 lors de leur bilan annuel, en hospitalisation de jour. Après une information délivrée oralement par l'investigateur principal et remise par écrit, les patients volontaires ont signé un formulaire de non-opposition à l'utilisation de leurs données cliniques et biologiques. Ceux n'ayant pas voulu participer à la recherche ont été notés dans un registre des refus (initiales, sexe, date de naissance, date de greffe et cause du refus).

#### 5. COLLECTION D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUES

---

En plus du bilan annuel habituel, les patients inclus ont eu deux prélèvements de 10 ml d'urine fraîches destinés au dosage de la CCU et à une urothèque, et un prélèvement de 10 ml de sang en vue d'un dosage ultérieur du FGF23. Urothèque et plasmathèque ont été conservées à -80°C dans une collection biologique déclarée (ARS DC-2008-604), dans le

service de Pharmacologie-Toxicologie dirigé par le Professeur Marquet, sous la responsabilité du Docteur Saint-Marcoux.

## 6. DOSAGE DE LA CYSTATINE C URINAIRE

---

---

Le dosage de la CCU a été développé dans le cadre de cette étude au CHU de Limoges par le Docteur Saint-Marcoux dans le service de Pharmacologie-Toxicologie. Il a été réalisé par méthode immunoturbidimétrique (agglutination en milieu liquide de particule de latex recouvert d'anticorps polyclonaux dirigés contre la CCU), avec un kit Abbott®, sur un appareil Architect®.

## 7. RECUEIL DES DONNEES

---

---

Pour chaque patient, un investigateur unique a colligé et anonymisées les données cliniques et biologiques (issues des logiciels Medware® et Cyberlab®) dans un cahier d'observation papier propre à chaque patient. Puis, les données ont été saisies sur une fiche informatisée, avec le logiciel Excel®, sur un poste unique, sécurisé par un mot de passe. La base de données a été relue par une Attachée de Recherche Clinique du service de Néphrologie, puis transférée au Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche (CEBIMER) pour y être contrôlée, gelée et analysée.

## 8. ANALYSES STATISTIQUES

---

---

Les analyses statistiques ont été effectuées par le CEBIMER, par Mme Anaïs Labrunie, sous la direction du Professeur Preux, au moyen du logiciel SAS Entreprise Guide® V5.1 (SAS Institute, Cary, USA). Elles ont été conduites et présentées selon les recommandations STROBE avec un degré de signification statistique fixé à 0,05.

### 8.1. DETERMINATION DE LA TAILLE DE L'ECHANTILLON

---

Le nombre de patients nécessaire à l'étude a été déterminé a priori, d'après le nombre de patients transplantés rénaux ayant eu un bilan annuel en 2011. Celui-ci était de 350. Dans le

cadre du suivi annuel, l'adhésion des patients est élevée et le taux de refus envisagé était de 15% maximum. En l'absence d'estimation précise de la prévalence des dysfonctionnements tubulaires proximaux chez les sujets greffés rénaux, et considérant les similitudes morphologiques et fonctionnelles entre entérocyte et cellule tubulaire proximale, nous avons réalisé une évaluation indirecte de la proportion de patient atteint de dysfonctionnement tubulaire proximal à partir de la proportion de patients présentant des diarrhées non infectieuses. La prévalence des diarrhées non infectieuses, liées aux IS, étant très variable, nous avons choisi la limite inférieure de 20% afin de ne pas surestimer la fréquence des dysfonctionnements tubulaires proximaux. L'effectif compatible avec une précision de la proportion des dysfonctionnements tubulaires proximaux de 4,5% pour une prévalence de 20% a été calculé à 300 patients.

## 8.2. PLAN STATISTIQUE

---

L'analyse descriptive comportait la moyenne, l'écart-type, la médiane et l'intervalle interquartile pour les variables quantitatives, ainsi que l'effectif et le pourcentage pour les variables qualitatives.

Pour l'analyse principale, la prévalence a été rapportée en pourcentage avec un intervalle de confiance à 95% obtenu par la méthode exacte.

L'analyse de l'objectif secondaire n°1 a été prévue avec un test du  $\chi^2$  ou un test exact de Fisher selon les conditions d'application du test du  $\chi^2$ .

Concernant l'analyse de l'objectif secondaire n°2, l'association a été testée, dans un premier temps, par une régression logistique univariée, puis, dans un second temps, multivariée, en incluant uniquement les signes ayant un p-value < 0,2 en univariée. La variable réponse était la présence ou l'absence de dysfonctionnement tubulaire proximal et les variables explicatives étaient l'absence ou la présence de chacun des quatre signes biologiques les plus fréquemment retrouvés dans ce contexte. Une sélection de variables pas à pas descendante a ensuite été utilisée et les confusions et interactions ont été recherchées afin d'établir le modèle multivarié final.

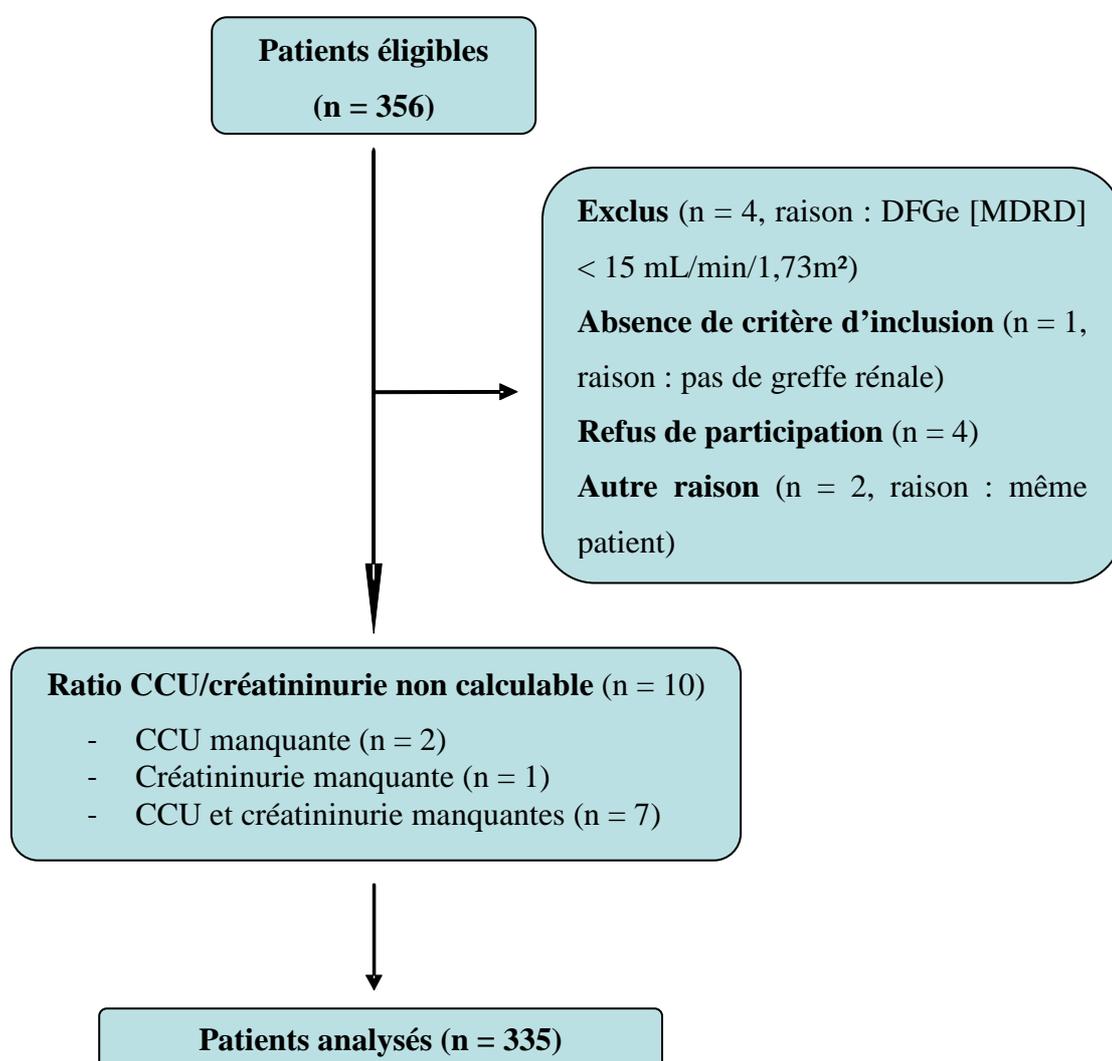
Pour l'analyse de l'objectif secondaire n°3, l'association a été testée par un test du  $\chi^2$  et une régression logistique binaire univariée.

Pour l'analyse de l'objectif secondaire n°4, l'association a été testée, dans un premier temps, par une régression logistique binaire univariée, puis, dans un second temps, multivariée, incluant les variables ayant une p-value  $< 0,2$  en univariée.

# RESULTATS

## 1. DIAGRAMME DE FLUX

La **figure 17** représente le diagramme de flux de l'étude DYSTUB. Au total, 356 patients ont été inclus. Vingt et un patients ont été secondairement exclus pour différentes déviations au protocole. La population d'analyse était donc constituée de 335 patients.



**Figure 17** : Diagramme de flux de l'étude DYSTUB.

## 2. DESCRIPTION CLINIQUE DE LA POPULATION

Les caractéristiques cliniques de la population sont détaillées dans le **tableau 1**. Parmi les 335 patients étudiés, 217 (64,8%) étaient des hommes, 118 (35,2%) des femmes, avec un âge moyen de 57,8 ans (20,0-84,4 ans). Outre les traitements IS, 35 patients (10,5%) recevaient de façon concomitante des médicaments potentiellement tubulotoxiques : pour 4 (1,2%) du Valganciclovir, pour 28 (8,4%) du Cotrimoxazole et pour 3 (0,9%) des anti-rétroviraux. Aucun patient ne recevait d'aminoside

**Tableau 1** : Caractéristiques cliniques de la population.

Caractéristique	Variable	N = 335
Socio-démographique	Age	57.8 (20.0- 84.4)
	Hommes / Femmes	217 (64.8%)/118 (35.2%)
Clinique	IMC	25.5 (8.8-45.7)
	PAS	142.3 (92.0-205.0)
	PAD	79.5 (42.0-121.0)
	Diarrhée	32.0 (9.8%)
Greffe	Age du donneur	45.4 (12.0- 81.0)
	Temps d'ischémie froide (min)	1054.9 (42.0-2248.0)
	Temps d'ischémie froide (heures)	17.6 (0.7-37.5)
IS	Corticostéroïdes	101 (30.2%)
	CsA	173 (51.6%)
	Tac (Prograf/Advagraf)	123 (36.8%)/15(4.5%)
	AZA	11 (3.3%)
	MMF	238 (71.0%)
	MPS	25 (7.5%)
	Sirolimus	16 (4.8%)
	Everolimus	9 (2.7%)

## 3. DESCRIPTION BIOLOGIQUE DE LA POPULATION

Les caractéristiques biologiques de la population sont détaillées dans le **tableau 2**. Les principaux signes évocateurs de dysfonctionnement tubulaire proximal étaient une tendance à l'acidose métabolique, avec une bicarbonatémie moyenne de 22 mmol/L (14,1-30,6 mmol/L),

une  $\beta 2M$  moyenne de 3,4 mg/L (0,1-75,1 mg/L), un  $TmPO_4^{2-}/DFGe$  moyen de 0,8 mmol/L (0,2-1,6 mmol/L), à la limite inférieure de la normale, une CCU moyenne de 281,1  $\mu g/L$  (50,0-8 500,0  $\mu g/L$ ) et un ratio CCU/créatininurie moyen de 106,9  $\mu g/mmol$  (3,4-3 281,8  $\mu g/mmol$ ). Quatre-vingt-sept pourcent des patients avaient une PTH normale et 74% avaient un déficit en vitamine 25-OH-D3.

**Tableau 2 :** Caractéristiques biologiques de la population.

Dosage	Variable	Médiane	Moyenne	Extrêmes
Sanguin	Créatinine plasmatique ( $\mu mol/L$ )	130.0	142.9	56.0-357.0
	DFGe [MDRD] ( $mL/min/1,73m^2$ )	46.2	48.5	15.3-115.2
	Kaliémie (mmol/L)	4.2	4.2	2.7-6.0
	Bicarbonatémie (mmol/L)	22.0	22.0	14.1-30.6
	Phosphatémie (mmol/L)	1.0	1.0	0.5-1.9
	Uricémie ( $\mu mol/L$ )	433.9	433.9	137.0-760.0
	Glycémie (mmol/L)	5.3	5.6	3.7-17.6
	PTH (ng/mL)	57.2	74.9	4.3-659.0
	Vitamine 25-OH-D3 (pg/mL)	23.1	24.8	4.8-69.7
	Vitamine 1,25-(OH) <sub>2</sub> -D3 (pg/mL)	50.4	50.0	8.3-191.0
	CRP (mg/L)	2.0	5.6	1.0-272.0
Leucocytes (/mm <sup>3</sup> )	6180.0	6504.3	6490.0-22080.0	
Urinaire	PCR (mg/g)	138.3	294.0	35.0-6077.0
	Albuminurie (mg/L)	26.5	97.6	3.0-2916.0
	$\beta 2M$ (mg/L)	0.4	3.4	0.1-75.1
	Glycosurie (mmol/L)	0.2	2.1	0.1-133.1
	CCU ( $\mu g/L$ )	60.0	281.1	50.0-8500.0
Sanguin et urinaire	CCU/créatininurie ( $\mu g/mmol$ )	23.6	106.9	3.4-3 281.8
	EF de l'acide urique (%)	5.9	7.7	0.8-51.4
	$TmPO_4^{2-}/DFGe$ (mmol/L)	0.7	0.8	0.2-1.6

#### 4. PREVALENCE DES DYSFONCTIONNEMENTS TUBULAIRES PROXIMAUX

Un dysfonctionnement tubulaire proximal, défini par le ratio CCU/créatininurie > 20  $\mu g/mmol$ , était présent chez 53,7% des patients. Cependant, lorsqu'était utilisé le ratio

CCU/créatininurie > 20 µg/mmol et une valeur absolue de la CCU > 100 µg/L, cette prévalence n'était que de 22,7% et diminuait à distance de la date de greffe rénale, passant de 29,3% entre 1 et 5 ans, à 15,0% au-delà de 10 ans (**tableau 3**). Cette définition du dysfonctionnement tubulaire proximal associant le ratio CCU/créatininurie à la CCU a été retenue pour la suite des analyses.

**Tableau 3** : Prévalence de dysfonctionnement tubulaire proximal (DTP) au cours du temps.

Délai post-greffe	Fréquence de DTP	Pourcentage de DTP
]1-5 ans]	34/116	29.3
]5-10 ans]	27/92	22.7
> 10 ans	15/85	15.0

## 5. ANALYSES SECONDAIRES

### 5.1. ASSOCIATION ENTRE DYSFONCTIONNEMENT TUBULAIRE PROXIMAL ET LES QUATRE ANOMALIES BIOLOGIQUES LES PLUS FREQUEMMENT RETROUVEES DANS CE CONTEXTE

Dans cette cohorte, aucun patient ne présentait simultanément une protéinurie tubulaire, une acidose métabolique, une diminution du  $TmPO_4^{2-}/DFGe$ , une augmentation de l'EF de l'acide urique et un dysfonctionnement tubulaire proximal.

### 5.2. ASSOCIATION ENTRE DYSFONCTIONNEMENT TUBULAIRE PROXIMAL ET CHACUNE DES QUATRE ANOMALIES BIOLOGIQUES LES PLUS FREQUEMMENT RETROUVEES DANS CE CONTEXTE

Parmi les 74 patients présentant un dysfonctionnement tubulaire proximal, 27 (64%) avaient une protéinurie tubulaire, 10 une acidose métabolique (37%), 49 (25%) une diminution du  $TmPO_4^{2-}/DFGe$  et 30 (44%) une augmentation de l'EF de l'acide urique. En analyse univariée, la protéinurie tubulaire et l'EF de l'acide urique > 10% étaient associées significativement à un dysfonctionnement tubulaire proximal ( $p < 0,0001$ ) (**tableau 4**).

**Tableau 4 :** Association entre dysfonctionnement tubulaire proximal, protéinurie tubulaire, acidose métabolique, TmPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>/DFGe et EF de l'acide urique (analyse univariée).

Variable	N	$\chi^2$	p-value
<b>Protéinurie tubulaire</b>	27/74 (64%)	42.9420	< 0.0001
<b>Acidose métabolique</b>	10/74 (37%)	2.7066	0.0999
<b>TmPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>/DFGe &lt; 0,8 mmol/L</b>	49/74 (25%)	0.2378	0.6258
<b>EF de l'acide urique &gt; 10%</b>	30/74 (44%)	19.1241	< 0.0001

En analyse multivariée, ces deux paramètres restaient significativement associés à un dysfonctionnement tubulaire proximal (**tableau 5**).

**Tableau 5 :** Association entre dysfonctionnement tubulaire proximal, protéinurie tubulaire et EF de l'acide urique (analyse multivariée).

Variables	Odds Ratio	IC 95%	
<b>Protéinurie tubulaire</b>	7.359	3.564	15.197
<b>EF de l'acide urique &gt; 10%</b>	2.954	1.581	5.522

### 5.3. ASSOCIATION ENTRE DYSFONCTIONNEMENT TUBULAIRE PROXIMAL ET TROUBLES DIGESTIFS

Dans cette cohorte, aucun patient ne présentait les signes d'intolérance digestive aux IS définis a priori.

### 5.4. AUTRES VARIABLES SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER LE DYSFONCTIONNEMENT TUBULAIRE PROXIMAL

#### 5.4.1. IMMUNOSUPPRESSION

Le **tableau 6** contient la description des différentes combinaisons d'IS chez les patients présentant un dysfonctionnement tubulaire proximal. Parmi les 107 patients traités par la combinaison d'IS « MMF-CsA », 15 (14,0%) avaient un dysfonctionnement tubulaire

proximal. Par ailleurs, 25 des 103 patients traités par « MMF-Tac » (24,3%) et 7 des 20 patients traités « MMF-inhibiteurs de la m-TOR » (35,0%) avaient également une perturbation tubulaire proximale. Enfin, parmi les 94 patients traités par d'« autres combinaisons d'IS » (**tableau 7**), 28 avaient un dysfonctionnement tubulaire proximal (29,8%). Le traitement le plus représenté dans cette catégorie était la CsA en monothérapie, utilisée chez 41 patients et s'associant à 12 cas (29,3%) de dysfonctionnement tubulaire proximal.

**Tableau 6** : Description du dysfonctionnement tubulaire proximal (DTP) en fonction des différentes combinaisons d'immunosuppresseurs.

Combinaison d'IS	N	DTP
MMF-CsA	107	15 (14.0%)
MMF-Tac	103	25 (24.3%)
MMF-inhibiteurs de la m-TOR	20	7 (35.0%)
Autres combinaisons d'IS	94	28 (29.8%)
<b>Total</b>	<b>324</b>	<b>75 (23.2%)</b>

**Tableau 7** : Description des autres combinaisons d'immunosuppresseurs en fonction du dysfonctionnement tubulaire proximal (DTP).

Autre combinaison d'IS	N	DTP
MMF	1	0 (0.0%)
Advagraf ou Prograf	17	6 (35.3%)
Advagraf ou Prograf + MPS	9	4 (44.4%)
Advagraf ou Prograf + AZA	4	1 (25.0%)
CsA	41	12 (29.3%)
CsA + MPS	12	2 (16.7%)
CsA + AZA	6	1 (16.7%)
Inhibiteurs de la m-TOR + MPS	2	2 (100.0%)
Inhibiteurs de la m-TOR + AZA	1	0 (0.0%)
Inhibiteurs de la m-TOR + Prograf	1	0 (0.0%)
<b>Total</b>	<b>94</b>	<b>28 (29.8%)</b>

L'analyse multivariée retrouvait un risque plus important de dysfonctionnement tubulaire proximal avec la combinaison « MMF-Tac » qu'avec « MMF-CsA ». Par ailleurs, la

combinaison « MMF-inhibiteurs de la m-TOR » était associée à un plus grand risque de dysfonctionnement tubulaire proximal que le couple « MMF-CsA ». Enfin, les patients qui avaient d' « autres combinaisons d'IS » avaient plus de risque d'avoir un dysfonctionnement tubulaire proximal que ceux traités par « MMF-CsA » (**tableau 8**).

**Tableau 8 :** Associations significatives entre dysfonctionnement tubulaire proximal (DTP) et combinaisons d'immunosuppresseurs.

Combinaison d'IS	Odds Ratio	IC 95%	
MMF + Tac vs MMF + CsA	1.966	0.969	3.989
MMF + inhibiteurs de la m-TOR vs MMF + CsA	3.303	1.134	9.616
Autres combinaisons d'IS vs MMF + CsA	2.602	1.289	5.252

En revanche, il n'a pas été retrouvé d'association entre l'exposition aux IS, évaluée par l'AUC, et le dysfonctionnement tubulaire proximal.

#### 5.4.2. AUTRES PARAMETRES

Il existait une association statistiquement significative entre le dysfonctionnement tubulaire proximal et l'âge du donneur par décennie ( $p < 0,0122$ ), le DFGe [MDRD] ( $p < 0,0001$ ) et la prise de médicaments néphrotoxiques autres que les IS ( $p = 0,0107$ ) (**tableau 9**). L'association entre dysfonctionnement tubulaire proximal et temps d'ischémie froide n'était pas significative ( $p = 0,9980$ ). Les patients qui avaient une CRP  $> 5$  mg/L étaient significativement plus nombreux dans le groupe qui avait une CCU  $< 100$   $\mu$ g/L (80,5%), que dans celui qui avait une CCU  $> 100$   $\mu$ g/L (62,6%) ( $p = 0,0008$ ). Le **tableau 10** détaille les OR pour l'âge du donneur par décennie, le DFGe [MDRD] et la prise de traitements néphrotoxiques autres que les IS.

**Tableau 9 :** Association entre dysfonctionnement tubulaire proximal et âge du donneur par décennie, temps d'ischémie froide, DFGe [MDRD], néphrotoxiques autres que les immunosuppresseurs et CRP (analyse univariée).

Variable	$\chi^2$	p-value
Age du donneur par décennie	6.2881	< 0.0122
Temps d'ischémie froide	0	0.9980
DFGe [MDRD]	28.8509	< 0.0001
Néphrotoxiques autres que les IS	6.5121	0.0107
CRP > 5 mg/L	11.3506	0.0008

**Tableau 10 :** Odds Ratio entre dysfonctionnement tubulaire proximal et âge du donneur par décennie, DFGe [MDRD] et néphrotoxiques autres que les immunosuppresseurs.

Variabes	Odds Ratio	IC 95%	
Age du donneur par décennie	1.363	1.07	1.74
DFGe [MDRD] ]30 ; 45] vs [15 ; 30]	0.363	0.144	0.92
DFGe [MDRD] ]45 ; 60] vs [15 ; 30]	0.142	0.052	0.387
DFGe [MDRD] ]60 ; +] vs [15 ; 30]	0.058	0.015	0.223
Néphrotoxiques autres que les IS	3.614	1.347	9.693

La prévalence de dysfonctionnement tubulaire proximal augmentait avec l'aggravation de l'IRC (**tableau 11**). Ainsi elle passait de 5,2% chez les patients ayant un DFGe [MDRD] > 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, à 48,5% chez ceux ayant un DFGe [MDRD] compris entre 15 et 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

**Tableau 11 :** Association entre prévalence de dysfonctionnement tubulaire proximal (DTP) et DFGe [MDRD].

DFGe [MDRD]	N	Prévalence de DTP
]60 ; +]	58	3 (5.2%)
]45 ; 60]	68	8 (11.8%)
]30 ; 45]	51	13 (25.5%)
[15 ; 30]	33	16 (48.5%)
<b>Total</b>	<b>210</b>	<b>40 (19.0%)</b>

### 5.4.3. ANALYSE MULTIVARIEE FINALE

Après une sélection de variables pas à pas descendante, le modèle final comportait comme variables explicatives : les combinaisons d'IS, l'âge du donneur par décennie et la fonction rénale catégorisée selon le DFGe [MDRD] (**tableau 12**). Dans cette analyse multivariée, l'association entre dysfonctionnement tubulaire proximal et médicaments néphrotoxiques autres que les IS n'était plus statistiquement significative ( $p = 0,1342$ ) et n'a pas été prise en compte dans le modèle définitif.

Ainsi, ajusté sur l'âge du donneur par décennie et sur le DFGe [MDRD], les patients qui avaient la combinaison « MMF-inhibiteurs de la m-TOR » avaient plus de risque d'avoir un dysfonctionnement tubulaire proximal que ceux avec la combinaison « MMF-CsA » (OR = 6,4, IC 95% : [1,8 ; 23,0]). De même, les sujets qui avaient une combinaison « MMF-Tac » avaient plus de risque d'avoir un dysfonctionnement tubulaire proximal que ceux traités par « MMF-CsA » (OR = 3,0, IC 95% : [1,3 ; 6,8]).

Ajusté sur la combinaison d'IS et sur le DFGe [MDRD], l'augmentation d'une dizaine d'année de l'âge du donneur majorait le risque d'avoir un dysfonctionnement tubulaire proximal (OR = 1,3, IC 95% : [1,0 ; 1,6]).

Ajusté sur les combinaisons d'IS et sur l'âge du donneur, les patients qui avaient un DFGe [MDRD] entre ]30 ; 45] mL/min/1,73m<sup>2</sup> avaient moins de risque d'avoir un dysfonctionnement tubulaire proximal que ceux qui avaient un DFGe [MDRD] ≤ 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (OR = 0,3, IC 95% : [0,1 ; 0,6]).

**Tableau 12** : Analyse multivariée finale.

Variable	Odds Ratio	IC 95%	
MMF + Tac vs MMF + CsA	2.981	1.312	6.773
MMF + inhibiteurs de la m-TOR vs MMF + CsA	6.433	1.797	23.03
Autres combinaisons d'IS vs MMF + CsA	1.944	0.874	4.326
Age du donneur par décennie	1.283	1.039	1.586
DFGe [MDRD] ]30 ; 45] vs [15 ; 30]	0.278	0.132	0.583
DFGe [MDRD] ]45 ; 60] vs [15 ; 30]	0.09	0.038	0.217
DFGe [MDRD] ]60 ; +] vs [15 ; 30]	0.038	0.011	0.13

## DISCUSSION

---

L'étude DYSTUB est, à notre connaissance, le premier travail analysant les dysfonctionnements tubulaires proximaux au cours de la transplantation rénale.

Cette cohorte constitue une bonne description clinico-biologique des patients transplantés rénaux suivis au CHU de Limoges. L'âge moyen des sujets greffés rénaux (57,8 ans) est plus élevé que la moyenne française (53,6 ans) et reflète très probablement la moyenne d'âge élevée de la population limousine. La prévalence de greffe rénale est 1,8 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes, similaire à ce qui est observé au plan national, où le rapport hommes/femmes varie de 1,4 à 2,2 en fonction des régions<sup>48</sup>. Cette différence s'explique par la fréquence plus élevée du diabète et de l'HTA chez les hommes, responsables d'une prévalence d'IRC « terminale » 1,6 fois plus importante que chez les femmes. L'âge moyen du donneur (45,4 ans) est plus faible que la moyenne nationale (54 ans), correspondant à une sélection importante des greffons lors de la période initiale de l'activité de transplantation rénale du service. La durée moyenne d'ischémie froide (17,6 heures) est similaire à la moyenne française (17,5 heures), qui cependant exclue les donneurs vivants. La pression artérielle moyenne (142,3/79,5 mmHg), mesurée par méthode oscillométrique est supérieure aux valeurs recommandées pour la néphroprotection (inférieures à 130/80 mmHg). Le PCR moyen (294,0 mg/g) est satisfaisant, mais trois-quarts des sujets ont un déficit en vitamine 25-OH-D3, probablement lié à une supplémentation insuffisante, car l'habitude d'une large prescription de cholécalférol est encore récente au sein de l'équipe. Au plan thérapeutique, seul un tiers des patients est traité par corticostéroïdes à un an de la greffe rénale. Cette stratégie d'épargne cortisonique menée par le service est conforme aux résultats d'une méta-analyse récente<sup>104</sup>, qui montrent que l'arrêt des corticostéroïdes, bien qu'augmentant le risque de rejet aigu sans impact sur la survie du greffon, améliore le profil cardio-vasculaire. Cette attitude est particulièrement adaptée aux sujets transplantés rénaux les plus âgés, qui sont très sensibles aux nombreux effets indésirables de ces médicaments. Parmi les patients traités par un inhibiteur de la calcineurine, la CsA reste majoritaire (51,6%), bien que les modalités de prescription aient été modifiées ces dernières années avec l'utilisation préférentielle de Tac, du fait de son plus fort pouvoir immunosuppresseur<sup>105</sup>. La proportion des autres IS est globalement similaire à celle des autres centres de transplantation rénale.

Concernant la prévalence des dysfonctionnements tubulaires proximaux, elle varie en fonction du critère biologique d'évaluation. Elle est de 53,7% en utilisant le ratio CCU/créatininurie seul, et diminue à 22,7% en associant ce ratio à la valeur absolue de CCU. Cette dernière prévalence semble plus proche de la réalité. En effet, en cas d'IRC, l'excrétion de créatininurie diminue et ce qui augmente le ratio CCU/créatininurie, sans que celui-ci ne traduise alors une perturbation tubulaire. L'ajout de la CCU permet de limiter cette interaction avec l'élimination urinaire de créatinine et affine ainsi le diagnostic de dysfonctionnement tubulaire proximal.

Les dysfonctionnements tubulaires proximaux posent le problème de leur définition, qui n'est pas consensuelle. Dans leur forme complète, ils associent une acidose tubulaire proximale hypokaliémique, une augmentation de l'EF de l'acide urique, une diminution du  $TmPO_4^{2-}/DFG$ , une protéinurie de bas poids moléculaire, une amino-acidurie et une glycosurie normoglycémique. Il s'agit alors d'une véritable tubulopathie proximale (ou syndrome de Fanconi). Mais, chez l'adulte, ils sont le plus souvent incomplets et ne concernent que certains mécanismes de réabsorption ou de sécrétion tubulaires. Dans ce contexte, la CCU semble pertinente pour détecter les dysfonctionnements tubulaires proximaux partiels et asymptomatiques. Ses concentrations urinaires augmentent en effet rapidement après une atteinte tubulaire proximale, alors même que les autres marqueurs ne sont pas encore perturbés. Par ailleurs, dans cette population de patients transplantés rénaux, la CCU n'est pas influencée par l'inflammation, comme en atteste la relation inverse avec la CRP. Elle peut donc être utilisée sans grande restriction.

Cependant, la définition d'un dysfonctionnement tubulaire proximal par le couple CCU/créatininurie et la valeur de la CCU pose le problème de sa validation. En effet, il n'existe pas de gold standard diagnostic de cette atteinte rénale. Classiquement, c'est l'existence d'un syndrome de Fanconi typique qui est retenu mais dans notre étude, l'absence de tubulopathie complète ne nous a pas permis de comparer la valeur de la CCU à un paramètre de référence, ni de rechercher une association statistique avec les marqueurs biologiques les plus fréquemment retrouvés dans ce contexte.

En revanche, il existe une association significative entre les dysfonctionnements tubulaires proximaux évalués par le ratio CCU/créatininurie et deux autres marqueurs de dysfonctionnement tubulaire : la protéinurie tubulaire et l'EF de l'acide urique. La CCU

constituant une part de la protéinurie tubulaire, il n'est pas étonnant de retrouver une relation entre ces deux critères. A l'opposé, l'EF de l'acide urique est totalement indépendante de la protéinurie et reflète une défaillance tubulaire proximale différente. Comme elle est beaucoup moins complexe et coûteuse à doser que la CCU, elle constitue une alternative très intéressante pour le diagnostic de dysfonctionnement tubulaire proximal. Au contraire, le  $TmPO_4^{2-}/DFG$  qui est fréquemment proposé pour le suivi des dysfonctionnements tubulaires provoqués par les anti(rétro)viraux lors d'infection par le VIH<sup>106</sup> ou le VHB, n'apparaît pas être un bon marqueur de dysfonctionnement tubulaire proximal dans cette population transplantée rénale. Les patients greffés présentent plusieurs autres facteurs connus pour modifier la réabsorption rénale du phosphate comme l'IRC, l'hyperparathyroïdie et l'augmentation du FGF23, dont on ne peut préciser le rôle respectif par rapport à l'atteinte des cellules tubulaires proximales. Au final, l'EF de l'acide urique et la CCU apparaissent aujourd'hui comme les deux outils les plus intéressants pour diagnostiquer un dysfonctionnement tubulaire proximal, avec pour l'EF de l'acide urique l'avantage de son faible coût et de sa facilité de réalisation.

Concernant les autres stigmates biologiques d'atteinte tubulaire proximale, une faible proportion de patients présentait une acidose métabolique pouvant évoquer une atteinte de la réabsorption tubulaire proximale de bicarbonate. Cependant, seul le dosage de la bicarbonatémie a été utilisé, et non la mesure du  $TmHCO_3^-/DFG$ , qui nécessite une normalisation de la charge de bicarbonate filtrée par une perfusion de bicarbonate de sodium préalable. Dans ce contexte, la prévalence de l'acidose métabolique et son absence d'association avec les dysfonctionnements tubulaires proximaux doivent être nuancées. L'hypokaliémie n'a pas été analysée compte tenu de sa faible spécificité, en particulier chez des patients transplantés rénaux recevant souvent des médicaments kaliurétiques. La glycosurie normo-glycémique n'a pas non plus été étudiée car elle ne constitue pas un marqueur précoce de dysfonctionnement tubulaire proximal. En effet, elle survient souvent tardivement, lorsque l'ensemble des autres systèmes de réabsorption tubulaire est déjà défaillant. Elle s'applique donc mieux au diagnostic de tubulopathie proximale complète. Pour cette même cause, l'amino-acidurie n'a pas été recherchée, ce d'autant que la réalisation de chromatographies des AA urinaires est difficilement applicable à une grande population.

En dehors de la période initiale de la transplantation rénale, la présence d'un dysfonctionnement tubulaire proximal est rarement recherchée. En effet, les troubles de la

réabsorption proximale, fréquemment constatés après la greffe sont le plus souvent mis sur le compte du phénomène d'ischémie-reperfusion initiale, traités symptomatiquement et considérés comme guéris après quelques mois. Dans cet essai, les patients ont tous été inclus à au moins un an du geste chirurgical afin de s'affranchir de ce facteur de confusion. La persistance de signes biologiques de dysfonctionnement tubulaire proximal au-delà de la première année de transplantation rénale, ainsi que l'absence d'association significative avec le temps d'ischémie froide, remettent en question l'interprétation usuelle des défaillances tubulaires dans cette population. Les dysfonctionnements tubulaires proximaux n'apparaissent donc pas exclusivement liés à la sidération initiale du TCP et nécessitent d'être recherchés à distance de la greffe rénale.

Dans ce travail, les dysfonctionnements tubulaires proximaux augmentent avec l'âge du donneur. La sénescence rénale s'accompagne en effet d'importantes modifications morphologiques et fonctionnelles, aussi bien glomérulaires que tubulaires<sup>107</sup>. Avec l'âge, les tubules deviennent moins nombreux, diminuent de longueur et s'atrophient. Les segments du tubule les plus concernés sont l'anse de Henlé, le TCD et le canal collecteur. Il en résulte une altération des métabolismes de l'eau, du sodium et du potassium. Le fonctionnement du TCP est moins étudié dans ce contexte, mais il est probable qu'il soit également perturbé. Concernant le bilan hydrique, il est décrit des altérations du mécanisme de concentration-dilution des urines, responsable de troubles ioniques opposés. En cas de restriction hydrique, une hypernatrémie peut apparaître, conséquence d'une altération du pouvoir de concentration des urines. Au contraire, en cas d'hydratation abondante, il peut se développer une hyponatrémie, fréquemment aggravée par la dénutrition (syndrome du toast and tea) et certains médicaments, comme les diurétiques thiazidiques, ou les antidépresseurs de la classe des ISRS. Le bilan du sodium est également altéré chez les patients âgés. Il est retrouvé un hyporéninisme-hypoaldostéronisme responsable d'une difficulté d'adaptation à une déplétion sodique, favorisant la déshydratation extra-cellulaire. A l'opposé, il existe une inadaptation de la natriurèse à une charge sodée, conduisant à des épisodes d'hyperhydratation extra-cellulaire. Ces sujets sont également à risque d'hyperkaliémie secondaire à une diminution des concentrations plasmatiques d'aldostérone et donc à une difficulté à adapter la kaliurèse à un apport potassique. Concernant les solutés massivement réabsorbés par le TCP, les données de la littérature sont plus parcellaires. Il existe une diminution du  $TmPO_4^{2-}/DFG$  avec le vieillissement, secondaire à une réduction du nombre de co-transporteurs NPT2a et à une diminution de leur activité<sup>108</sup>. Les autres électrolytes n'ont a priori jamais été étudiés

spécifiquement. Nos résultats basés sur la CCU montrent que plus l'âge du donneur augmente, plus il existe un risque de dysfonctionnement tubulaire proximal. Ceci est en faveur d'une perturbation des mécanismes tubulaires proximaux chez les patients âgés.

La prévalence de dysfonctionnement tubulaire proximal est plus importante pour les DFGe [MDRD] inférieurs à 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Il est donc possible que ces anomalies tubulaires participent au développement de la DCG. Toutefois, cette interprétation doit être modérée car les fonctions tubulaires sont les premières à s'altérer au cours de l'IRC. Dans ce contexte, il est difficile de savoir si ce sont bien les perturbations tubulaires proximales qui provoquent une part de la DCG, ou au contraire, la progression de l'IRC des patients transplantés rénaux, qui est responsable de la survenue de ces anomalies tubulaires proximales.

Au plan thérapeutique, la prise de médicaments néphrotoxiques autres que les IS constitue un risque de dysfonctionnement tubulaire proximal uniquement en analyse univariée. L'analyse multivariée ne retrouve pas de relation entre ces deux paramètres, du fait, probablement, de l'effet important du DFGe sur la présence de dysfonctionnement tubulaire proximal. De façon inattendue, la combinaison du MMF avec un inhibiteur de la m-TOR semble être la plus fréquemment associée au dysfonctionnement tubulaire proximal. Les inhibiteurs de la m-TOR sont parfois responsables d'une protéinurie glomérulaire par diminution de l'expression de la néphrine podocytaire <sup>109</sup> et favorisent l'accumulation intra-cellulaire de CsA par une inhibition de la P-gp <sup>91</sup>. Pour autant, ils n'ont à ce jour jamais été impliqués dans la perturbation d'autres transporteurs. De plus, comme ces IS sont le plus souvent utilisés en remplacement des inhibiteurs de la calcineurine, un effet rémanent de ces derniers pourrait être à l'origine d'une part des dysfonctionnements tubulaires proximaux observés. Concernant les inhibiteurs de la calcineurine, le Tac apparaît plus à risque que la CsA, ce qui corrobore les constatations cliniques de certains praticiens. Pour sa part, le MMF est toxique pour les entérocytes et pourrait théoriquement perturber le fonctionnement des cellules tubulaires proximales. Cependant, aucune étude in vitro ou in vivo n'a démontré de toxicité rénale du MMF. Par ailleurs, dans cet essai, il n'est pas retrouvé d'augmentation du risque d'atteinte tubulaire proximale avec les autres associations d'IS comportant du MMF. Le rôle du MMF dans les dysfonctionnements tubulaires proximaux semble par conséquent peu probable.

Au plan digestif, nous avons choisi de définir la diarrhée par des critères indirects afin de simplifier le recueil des informations. La toxicité digestive des IS était donc caractérisée par

une perte de poids corporel supérieur à 10% en six mois et un nombre de selles supérieur à trois par jour. Ces critères sont beaucoup moins informatifs que le poids des selles, seul paramètre fiable pour diagnostiquer une diarrhée. Cependant, cette évaluation était impossible à réaliser facilement sur la période d'une journée. Pour la même problématique d'organisation, il n'a pas été possible de pratiquer des coprocultures et des examens parasitologiques des selles, qui auraient permis de mieux qualifier l'absence d'étiologie infectieuse des diarrhées. L'association entre une diarrhée non infectieuse, considérée comme un effet indésirable de certains IS, et un dysfonctionnement tubulaire proximal n'a donc pu être correctement analysée.

Parmi les principales limites de cette étude, il faut d'abord noter l'imprécision de la définition des dysfonctionnements tubulaires proximaux et l'absence de validation formelle de la CCU chez les patients transplantés rénaux. Ensuite, le caractère mono-centrique de l'essai limite la représentativité de la population analysée. Enfin, l'absence de critère d'évaluation précis de la diarrhée non infectieuse n'a pas permis de confirmer l'hypothèse d'une association entre entérocytopathie liée aux IS et dysfonctionnement tubulaire proximal.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

---

En dehors de la période initiale de la transplantation rénale, les dysfonctionnements tubulaires proximaux sont méconnus chez les patients greffés. Cette étude est la première à évaluer leur prévalence, estimée à 22,7% par l'association du ratio CCU/créatininurie et de la valeur absolue de la CCU. Les anomalies tubulaires proximales sont retrouvées à distance du geste chirurgical, indépendamment du temps d'ischémie froide, et ne sont donc pas liées à la sidération initiale du TCP. Par ailleurs, l'augmentation de l'âge du donneur et la dégradation du DFGe [MDRD] majorent le risque de perturbations tubulaires proximales. Enfin, les combinaisons d'IS « MMF-inhibiteurs de la m-TOR » et « MMF-Tac » sont plus fréquemment associées aux dysfonctionnements tubulaires proximaux que « MMF-CsA ».

L'association du ratio CCU/créatininurie à la CCU constitue un outil biologique novateur pour détecter les dysfonctionnements tubulaires proximaux. La protéinurie tubulaire et l'EF de l'acide urique sont également de bons marqueurs, moins coûteux et plus facilement disponibles que le dosage de la CCU. Le  $TmPO_4^{2-}/DFGe$  n'a par contre pas d'intérêt, en raison des nombreuses perturbations de l'homéostasie du phosphate présentes dans cette population.

Compte tenu de la possible implication des atteintes tubulaires proximales dans le développement de la DCG, leur dépistage semble justifié afin d'instaurer précocement un traitement adapté et de renforcer la surveillance des patients. Des études complémentaires sont à présent nécessaires pour affiner nos connaissances physiopathologiques et rechercher une potentielle association entre l'entérocytopathie des IS et les dysfonctionnements tubulaires proximaux.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

1. Martin P-Y. Protéinurie, rappels physiologiques et applications pratiques. *Néphrologie* 2012;330(8):466–72.
2. Callard P, Noël LH. Histologie du rein normal. Atlas de pathologie rénale. Flammarion 2008:27–49.
3. Prié D. Anomalies héréditaires des transports tubulaires en dehors du diabète insipide. *EMC Néphrologie* 2005;2(2):46–60.
4. Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Regulation of Na/Pi transporter in the proximal tubule. *Annu Rev Physiol* 2003;65:531–42.
5. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000;26(3):345–8.
6. Prié D, Urena P. Le rôle joué par l'axe FGF23-Klotho dans la régulation rénale de l'homéostasie du phosphate. *Actualités Néphrologiques Jean Hamburger* 2008.
7. Bröer S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiol Rev* 2008;88(1):249–86.
8. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010;120(6):1791–9.
9. Motohashi H, Inui K. Organic cation transporter OCTs (SLC22) and MATEs (SLC47) in the human kidney. *AAPS J* 2013;15(2):581–8.
10. Motohashi H, Inui K. Multidrug and toxin extrusion family SLC47: physiological, pharmacokinetic and toxicokinetic importance of MATE1 and MATE2-K. *Mol Aspects Med* 2013;34(2-3):661–8.
11. Choi JH, Yee SW, Ramirez AH, et al. A common 5'-UTR variant in MATE2-K is associated with poor response to metformin. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90(5):674–84.
12. Saeki T, Ueda K, Tanigawara Y, Hori R, Komano T. Human P-glycoprotein transports cyclosporin A and FK506. *J Biol Chem* 1993;268(9):6077–80.
13. Ghishan FK, Kiela PR. Small intestinal ion transport. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28(2):130–4.
14. Bell GI, Burant CF, Takeda J, Gould GW. Structure and function of mammalian facilitative sugar transporters. *J Biol Chem* 1993;268(26):19161–4.
15. Sabbagh Y, O'Brien SP, Song W, et al. Intestinal npt2b plays a major role in phosphate absorption and homeostasis. *J Am Soc Nephrol JASN* 2009;20(11):2348–58.

16. Cross HS, Debiec H, Peterlik M. Mechanism and regulation of intestinal phosphate absorption. *Miner Electrolyte Metab* 1990;16(2-3):115–24.
17. Broer S. Amino Acid Transport Across Mammalian Intestinal and Renal Epithelia. *Physiol Rev* 2008;88(1):249–86.
18. Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347(1-2):25–9.
19. Oostendorp RL, Beijnen JH, Schellens JHM. The biological and clinical role of drug transporters at the intestinal barrier. *Cancer Treat Rev* 2009;35(2):137–47.
20. Blanchard A, Poussou R, Houillier P. Exploration des fonctions tubulaires rénales. *Néphrologie et Thérapeutique* 2009;5(1):68–83.
21. Walton R, Bijvoet O. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 1975.
22. Schardijn GH, Stadius van Eps LW. Beta 2-microglobulin: its significance in the evaluation of renal function. *Kidney Int* 1987;32(5):635–41.
23. Turk V, Brzin J, Longer M, et al. Protein inhibitors of cysteine proteinases. III. Amino-acid sequence of cystatin from chicken egg white. *Hoppe-Seylers Z Für Physiol Chem* 1983;364(11):1487–96.
24. Schnittger S, Rao VV, Abrahamson M, Hansmann I. Cystatin C (CST3), the candidate gene for hereditary cystatin C amyloid angiopathy (HCCAA), and other members of the cystatin gene family are clustered on chromosome 20p11.2. *Genomics* 1993;16(1):50–5.
25. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992;38 Suppl 1:S20–27.
26. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990;268(2):287–94.
27. Reed CH. Diagnostic applications of cystatin C. *Br J Biomed Sci* 2000;57(4):323–9.
28. Hall A, Hakansson K, Mason RW, Grubb A, Abrahamson M. Structural basis for the biological specificity of cystatin C. Identification of leucine 9 in the N-terminal binding region as a selectivity-conferring residue in the inhibition of mammalian cysteine peptidases. *J Biol Chem* 1995;270(10):5115–21.
29. Barrett AJ, Davies ME, Grubb A. The place of human gamma-trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;120(2):631–6.
30. Clausen J. Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N* 1961;107:170–2.
31. Löfberg H, Grubb AO. Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin Lab Invest* 1979;39(7):619–26.

32. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Twenty-four hour variations of cystatin C and total cysteine proteinase inhibitory activity in sera from healthy subjects. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 2000;291(1):89–95.
33. Randers E, Kornerup K, Erlandsen EJ, Hasling C, Danielsen H. Cystatin C levels in sera of patients with acute infectious diseases with high C-reactive protein levels. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61(4):333–5.
34. Jacobsson B, Lignelid H, Bergerheim US. Transthyretin and cystatin C are catabolized in proximal tubular epithelial cells and the proteins are not useful as markers for renal cell carcinomas. *Histopathology* 1995;26(6):559–64.
35. Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56(5):409–14.
36. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem* 1997;43(6 Pt 1):1016–22.
37. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Evaluation of the Dade Behring N Latex Cystatin C assay on the Dade Behring Nephelometer II System. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59(1):1–8.
38. Abrahamson M, Buttle DJ, Mason RW, et al. Regulation of cystatin C activity by serine proteinases. *Biomed Biochim Acta* 1991;50(4-6):587–93.
39. Vinge E, Lindergård B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59(8):587–92.
40. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CMJ. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children—a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007;40(5):383–91.
41. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease 2012.
42. Herget-Rosenthal S, van Wijk JAE, Bröcker-Preuss M, Bökenkamp A. Increased urinary cystatin C reflects structural and functional renal tubular impairment independent of glomerular filtration rate. *Clin Biochem* 2007;40(13-14):946–51.
43. Butler EA, Flynn FV. The occurrence of post-gamma protein in urine: a new protein abnormality. *J Clin Pathol* 1961;14:172–8.
44. Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* 2002;323(1-2):121–8.
45. Conti M, Moutereau S, Zater M, et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med CCLM FESCC* 2006;44(3):288–91.

46. Jaafar A, Séronie-Vivien S, Malard L, Massip P, Chatelut E, Tack I. Urinary cystatin C can improve the renal safety follow-up of tenofovir-treated patients. *AIDS* 2009;23(2):257.
47. Agence de la Biomédecine (ABM). La maladie rénale chronique 2002.
48. Agence de la Biomédecine (ABM). Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN), rapport annuel 2011.
49. Haute Autorité de Santé (HAS). Evaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale en France 2010.
50. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341(23):1725–30.
51. Medin C, Elinder CG, Hylander B, Blom B, Wilczek H. Survival of patients who have been on a waiting list for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2000;15(5):701–4.
52. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stähelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. 1976. *Agents Actions* 1994;43(3-4):179–86.
53. Calne RY, Rolles K, White DJ, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 1979;2(8151):1033–6.
54. Calne RY, White DJ, Thiru S, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978;2(8104-5):1323–7.
55. Bennett WM, Burdmann EA, Andoh TF, Houghton DC, Lindsley J, Elzinga LW. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 1994;9 Suppl 4:141–5.
56. Perico N, Detcheva A, Khalil EI, Remuzzi G. Cyclosporine induces glomerulosclerosis: three-dimensional definition of the lesions in a rat model of renal transplant. *Kidney Int* 1996;49(5):1283–8.
57. Bennett WM, DeMattos A, Meyer MM, Andoh T, Barry JM. Chronic cyclosporine nephropathy: the Achilles' heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int* 1996;50(4):1089–100.
58. Clipstone NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. *Nature* 1992;357(6380):695–7.
59. Flanagan WM, Corthésy B, Bram RJ, Crabtree GR. Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. *Nature* 1991;352(6338):803–7.
60. Jain J, McCaffrey PG, Miner Z, et al. The T-cell transcription factor NFATp is a substrate for calcineurin and interacts with Fos and Jun. *Nature* 1993;365(6444):352–5.

61. Goto S, Yamamoto H, Fukunaga K, Iwasa T, Matsukado Y, Miyamoto E. Dephosphorylation of microtubule-associated protein 2, tau factor, and tubulin by calcineurin. *J Neurochem* 1985;45(1):276–83.
62. Takeda Y, Yoneda T, Demura M, Usukura M, Mabuchi H. Calcineurin inhibition attenuates mineralocorticoid-induced cardiac hypertrophy. *Circulation* 2002;105(6):677–9.
63. Descazeaud V, Mestre E, Marquet P, Essig M. Calcineurin regulation of cytoskeleton organization: a new paradigm to analyse the effects of calcineurin inhibitors on the kidney. *J Cell Mol Med* 2012;16(2):218–27.
64. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008;14(9):931–8.
65. Slattery C, Campbell E, McMorro T, Ryan MP. Cyclosporine A-induced renal fibrosis: a role for epithelial-mesenchymal transition. *Am J Pathol* 2005;167(2):395–407.
66. Esposito C, Fornoni A, Cornacchia F, et al. Cyclosporine induces different responses in human epithelial, endothelial and fibroblast cell cultures. *Kidney Int* 2000;58(1):123–30.
67. DiLella AG, Hawkins A, Craig RJ, Schreiber SL, Griffin CA. Chromosomal band assignments of the genes encoding human FKBP12 and FKBP13. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;189(2):819–23.
68. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002;359(9308):741–6.
69. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997;63(7):977–83.
70. Thervet E, Legendre C. Inhibiteurs de bases puriques. *La transplantation rénale*. Lavoisier 2012:377–85.
71. Allison AC, Eugui EM. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* 2005;80(2 Suppl):S181–190.
72. Salvadori M, Holzer H. Enteric-coated mycophenolate is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetyl de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2003;
73. Meier-Kriesche H. Mycophenolate sodium does not reduce the incidence of gastrointestinal adverse events compared with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2005;
74. Snanoudj R. Utilisation des corticostéroïdes en transplantation rénale. *La transplantation rénale*. Lavoisier 2012:368–76.
75. Martel RR, Klicius J, Galet S. Inhibition of the immune response by rapamycin, a new antifungal antibiotic. *Can J Physiol Pharmacol* 1977;55(1):48–51.

76. Calne RY, Collier DS, Lim S, et al. Rapamycin for immunosuppression in organ allografting. *Lancet* 1989;2(8656):227.
77. Morice WG, Brunn GJ, Wiederrecht G, Siekierka JJ, Abraham RT. Rapamycin-induced inhibition of p34cdc2 kinase activation is associated with G1/S-phase growth arrest in T lymphocytes. *J Biol Chem* 1993;268(5):3734–8.
78. Wiederrecht GJ, Sabers CJ, Brunn GJ, Martin MM, Dumont FJ, Abraham RT. Mechanism of action of rapamycin: new insights into the regulation of G1-phase progression in eukaryotic cells. *Prog Cell Cycle Res* 1995;1:53–71.
79. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, O’Connell PJ, Chapman JR, Allen RDM. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004;78(4):557–65.
80. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S, O’Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349(24):2326–33.
81. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004;351(6):585–92.
82. Kamel KS, Ethier JH, Quaggin S, et al. Studies to determine the basis for hyperkalemia in recipients of a renal transplant who are treated with cyclosporine. *J Am Soc Nephrol JASN* 1992;2(8):1279–84.
83. Ambühl PM. Posttransplant metabolic acidosis: a neglected factor in renal transplantation? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16(4):379–87.
84. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol JASN* 2002;13(8):2160–70.
85. Courbebaisse M, Thervet E, Souberbielle JC, et al. Effects of vitamin D supplementation on the calcium-phosphate balance in renal transplant patients. *Kidney Int* 2009;75(6):646–51.
86. Moorhead JF, Wills MR, Ahmed KY, Baillod RA, Varghese Z, Tatler GL. Hypophosphataemic osteomalacia after cadaveric renal transplantation. *Lancet* 1974;1(7860):694–7.
87. Maalouf NM, Shane E. Osteoporosis after solid organ transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):2456–65.
88. Better OS. Tubular dysfunction following kidney transplantation. *Nephron* 1980;25(5):209–13.
89. Ghanekar H, Welch BJ, Moe OW, Sakhaee K. Post-renal transplantation hypophosphatemia: a review and novel insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15(2):97–104.
90. Seo JW, Park TJ. Magnesium Metabolism. *Electrolyte Blood Press E BP* 2008;6(2):86–95.

91. Anglicheau D, Pallet N, Rabant M, et al. Role of P-glycoprotein in cyclosporine cytotoxicity in the cyclosporine-sirolimus interaction. *Kidney Int* 2006;70(6):1019–25.
92. Naesens M, Lerut E, de Jonge H, Van Damme B, Vanrenterghem Y, Kuypers DRJ. Donor age and renal P-glycoprotein expression associate with chronic histological damage in renal allografts. *J Am Soc Nephrol JASN* 2009;20(11):2468–80.
93. Podder H, Stepkowski SM, Napoli KL, et al. Pharmacokinetic interactions augment toxicities of sirolimus/cyclosporine combinations. *J Am Soc Nephrol JASN* 2001;12(5):1059–71.
94. Ponticelli C, Passerini P. Gastrointestinal complications in renal transplant recipients. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant* 2005;18(6):643–50.
95. Vanrenterghem Y, Legendre C. Complications digestives en transplantation rénale. *La transplantation rénale*. Lavoisier 2012:765–9.
96. Bunnapradist S, Neri L, Wong W, et al. Incidence and Risk Factors for Diarrhea Following Kidney Transplantation and Association With Graft Loss and Mortality. *Am J Kidney Dis* 2008;51(3):478–86.
97. Ducloux D, Ottignon Y, Semhoun-Ducloux S, et al. Mycophenolate mofetil-induced villous atrophy. *Transplantation* 1998;66(8):1115–6.
98. Kamar N, Faure P, Dupuis E, et al. Villous atrophy induced by mycophenolate mofetil in renal-transplant patients. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant* 2004;17(8):463–7.
99. Maes BD, Dalle I, Geboes K, et al. Erosive enterocolitis in mycophenolate mofetil-treated renal-transplant recipients with persistent afebrile diarrhea. *Transplantation* 2003;75(5):665–72.
100. Heller T, van Gelder T, Budde K, et al. Plasma concentrations of mycophenolic acid acyl glucuronide are not associated with diarrhea in renal transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2007;7(7):1822–31.
101. Maes BD, Lemahieu W, Kuypers D, et al. Differential effect of diarrhea on FK506 versus cyclosporine A trough levels and resultant prevention of allograft rejection in renal transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2002;2(10):989–92.
102. Bernard O, Tojic J, Journault K, Perusse L, Guillemette C. Influence of nonsynonymous polymorphisms of UGT1A8 and UGT2B7 metabolizing enzymes on the formation of phenolic and acyl glucuronides of mycophenolic acid. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2006;34(9):1539–45.
103. Woillard J-B, Rerolle J-P, Picard N, et al. Risk of diarrhoea in a long-term cohort of renal transplant patients given mycophenolate mofetil: the significant role of the UGT1A8 2 variant allele. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(6):675–83.
104. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation* 2010;89(1):1–14.

105. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003961.
106. Essig M, Duval X, Kaied FA, et al. Is phosphatemia the best tool to monitor renal tenofovir toxicity? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2007;46(2):256–8.
107. Bolignano D, Mattace-Raso F, Sijbrands EJG, Zoccali C. The aging kidney revisited: A systematic review. *Ageing Res Rev* 2014;14C:65–80.
108. Sorribas V, Lötscher M, Loffing J, et al. Cellular mechanisms of the age-related decrease in renal phosphate reabsorption. *Kidney Int* 1996;50(3):855–63.
109. Biancone L, Bussolati B, Mazzucco G, et al. Loss of nephrin expression in glomeruli of kidney-transplanted patients under m-TOR inhibitor therapy. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2010;10(10):2270–8.

# TABLE DES FIGURES

---

---

<b>Figure 1</b> : Organisation générale du néphron .....	24
<b>Figure 2</b> : Schéma d'un glomérule en coupe.....	24
<b>Figure 3</b> : La barrière de filtration glomérulaire (microscopie électronique) .....	26
<b>Figure 4</b> : Mécanisme de réabsorption du glucose dans le TCP .....	30
<b>Figure 5</b> : Mécanisme de réabsorption du bicarbonate dans le TCP.....	32
<b>Figure 6</b> : Mécanisme de réabsorption de l'acide urique dans le TCP.....	33
<b>Figure 7</b> : Mécanisme d'endocytose des protéines de bas poids moléculaire.....	34
<b>Figure 8</b> : Organisation générale de l'épithélium intestinal .....	36
<b>Figure 9</b> : Similitudes morphologiques entre un entérocyte et une cellule tubulaire proximale (microscopie électronique).....	37
<b>Figure 10</b> : Mécanisme d'absorption entérocytaire des glucides .....	39
<b>Figure 11</b> : Classification de la MRC (KDIGO 2012) .....	47
<b>Figure 12</b> : Structure chimique de la Cyclosporine A.....	49
<b>Figure 13</b> : Voie de signalisation intra-cellulaire de la calcineurine et effet de la Cyclosporine A .....	50
<b>Figure 14</b> : Rigidification latérale du cytosquelette d'actine de cellules LLC-PK1 traitées par Cyclosporine A (microscopie confocale x 100).....	51

<b>Figure 15</b> : Structure chimique du Tacrolimus.....	51
<b>Figure 16</b> : Synthèse du métabolisme de l'Azathioprine .....	53
<b>Figure 17</b> : Diagramme de flux de l'étude DYSTUB .....	68

# TABLE DES TABLEAUX

---

---

<b>Tableau 1</b> : Caractéristiques cliniques de la population.....	69
<b>Tableau 2</b> : Caractéristiques biologiques de la population .....	70
<b>Tableau 3</b> : Prévalence de dysfonctionnement tubulaire proximal au cours du temps.....	71
<b>Tableau 4</b> : Association entre dysfonctionnement tubulaire proximal, protéinurie tubulaire, acidose métabolique, $TmPO_4^{2-}/DFGe$ et EF de l'acide urique (analyse univariée) .....	72
<b>Tableau 5</b> : Association entre dysfonctionnement tubulaire proximal, protéinurie tubulaire et EF de l'acide urique (analyse multivariée) .....	72
<b>Tableau 6</b> : Description du dysfonctionnement tubulaire proximal en fonction des différentes combinaisons d'immunosuppresseurs.....	73
<b>Tableau 7</b> : Description des autres combinaisons d'immunosuppresseurs en fonction du dysfonctionnement tubulaire proximal.....	73
<b>Tableau 8</b> : Associations significatives entre dysfonctionnement tubulaire proximal et combinaisons d'immunosuppresseurs.....	74
<b>Tableau 9</b> : Association entre dysfonctionnement tubulaire proximal et âge du donneur par décennie, temps d'ischémie froide, $DFGe$ [MDRD], néphrotoxiques autres que les immunosuppresseurs et CRP (analyse univariée) .....	75
<b>Tableau 10</b> : Odds Ratio entre dysfonctionnement tubulaire proximal et âge du donneur par décennie, $DFGe$ [MDRD] et néphrotoxiques autres que les immunosuppresseurs .....	75
<b>Tableau 11</b> : Association entre prévalence de dysfonctionnement tubulaire proximal et $DFGe$ [MDRD] .....	75

**Tableau 12 : Analyse multivariée finale ..... 76**

# SERMENT D'HIPPOCRATE

---

---

En présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

# RESUME

---

---

**Introduction :** En dehors de la période initiale de transplantation rénale, la prévalence et les conséquences des dysfonctionnements tubulaires proximaux (DTP) sont méconnues. L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence des DTP après la première année de greffe rénale et d'en analyser les facteurs favorisants. **Patients et Méthodes :** Nous avons mené un essai observationnel et transversal, entre avril 2012 et avril 2013, au CHU de Limoges. L'ensemble des patients transplantés rénaux depuis au moins un an, ayant un DFGe [MDRD] > 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ont été inclus. Les DTP ont été définis par l'association d'un ratio cystatine C urinaire (CCU)/créatininurie > 20 µg/mmol et d'une CCU > 100 µg/L. **Résultats :** 356 patients ont été inclus, dont 335 analysés (hommes : 64,8%, femmes : 35,2%, âge moyen : 57,8 ans (20,0-84,4)). 92,9% des patients étaient traités par inhibiteurs de la calcineurine (Cyclosporine A (CsA) : 51,6%, Tacrolimus (Tac) : 41,3%), 81,8% par anti-métabolites (Azathioprine : 3,3%, Acide Mycophénolique : 7,5%, Mycophénolate Mofétyl (MMF) : 71%) et 7,5% par inhibiteurs de la m-TOR. La prévalence des DTP était de 22,7%. La protéinurie tubulaire et l'excrétion fractionnelle de l'acide urique étaient associées significativement aux DTP (p < 0,0001). La prévalence des DTP augmentait avec l'âge du donneur (OR = 1,4, IC 95% : [1,1 ; 1,7]), mais était indépendante du temps d'ischémie froide (p = 0,9980). Un DFGe [MDRD] > 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> était protecteur (OR = 0,36, IC 95% : [0,14 ; 0,92]). Les combinaisons d'immunosuppresseurs « MMF + inhibiteurs de la m-TOR » et « MMF + Tac » étaient plus fréquemment associées aux DTP que « MMF + CsA » (OR = 6,4, IC 95% : [1,8 ; 23,0] et OR = 3,0, IC 95% : [1,3 ; 6,8], respectivement). **Conclusion :** Au-delà de la première année de greffe rénale, environ un quart des patients présentent des DTP, semblant en partie dû aux traitements immunosuppresseurs. Comme les lésions des cellules tubulaires proximales pourraient conduire à une atrophie tubulaire et une fibrose interstitielle, le dépistage et le traitement précoce des DTP pourraient améliorer la survie des greffons.

---

**Mots clés :** Transplantation rénale, dysfonctionnement tubulaire proximal, cystatine C urinaire.

---

**Introduction :** After the initial period of kidney transplantation, the prevalence of proximal tubular dysfunction (PTD) and its consequences are unknown. The aim of this study was to evaluate PTD prevalence in kidney transplant recipients, after the first year, and to analyze its risk factors. **Patients and Methods :** We conducted an observational and cross-sectional study between April 2012 and April 2013 at Limoges university hospital (France). Inclusion criteria were : kidney graft for at least one year, and eGFR [MDRD] > 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. PTD was assessed by the association of urine cystatin C (UCC)/urine creatinine > 20 µg/mmol and UCC > 100 µg/L. **Results :** 356 patients were included, among them 335 could have a full analysis (64.8% males and 35.2% females, with a mean age of 57.8 years (20.0 to 84.4)). 92.9% of patients were treated with calcineurin inhibitors (Cyclosporine A (CsA) : 51.6%, Tacrolimus (Tac) : 41.3%), 81.8% with anti-metabolites (Azathioprine : 3.3%, Mycophenolic Acid : 7.5%, Mycophenolate Mofetyl (MMF) : 71%) and 7.5% with m-TOR inhibitors. PTD prevalence was 22.7 %. The tubular proteinuria and the fractional excretion of uric acid were significantly associated with PTD (p < 0.0001). The prevalence of PTD increased with donor age (OR = 1.4, 95% CI : [1.1 ; 1.7]), but was independent of cold ischemia time (p = 0.9980). An eGFR [MDRD] above 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> was protective (OR : 0.36, 95 CI [0.14 ; 0.92]). The immunosuppressive regimens « MMF + m-TOR inhibitors » and « MMF + Tac » were more frequently associated with PTD than « MMF + CsA » (OR = 6.4, 95% CI : [1.8 ; 23.0] and OR = 3.0, 95% CI : [1.3 ; 6.8], respectively). **Conclusion :** In renal transplant patients, after the first year post-transplantation, about one quarter of the recipients are affected by PTD, which seems partly related to the immunosuppressive regimen. Since proximal tubular cells lesions could lead to tubular atrophy and interstitial fibrosis, PTD early detection and treatment may help to increase graft survival.

---

**Keywords :** Kidney graft, proximal tubular dysfunction, urinary cystatin C.

---