



HAL
open science

Troubles hydro-électrolytiques associés à la néphropathie drépanocytaire : le cas particulier des phosphates

Benjamin Savenkoff

► **To cite this version:**

Benjamin Savenkoff. Troubles hydro-électrolytiques associés à la néphropathie drépanocytaire : le cas particulier des phosphates. Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. hal-01732919

HAL Id: hal-01732919

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732919>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième
cycle de Médecine Spécialisée

Par

Benjamin SAVENKOFF

Le 25 Septembre 2015

TROUBLES HYDRO-ELECTROLYTIQUES ASSOCIES A LA NEPHROPATHIE
DREPANOCYTAIRE : LE CAS PARTICULIER DES PHOSPHATES

Examineurs de la Thèse :

M. le Professeur Luc FRIMAT

Président du Jury

M. le Professeur Jean-Philippe HAYMANN

Directeur de Thèse

M. le Professeur Pierre FEUGIER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

M. le Docteur Alexandre MARTIN



Président de l'Université de Lorraine :

Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -

François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER

Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS

Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise

MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS

Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - François PLENAT - Jean-Marie POLU -

Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC -

Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert

UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT

- Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE
Professeur Alain LE FAOU – Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT
- Professeur Michel VIDAILHET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))

Docteure Anne DEBOURGOGNE (sciences)

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

Docteure Nelly AGRINIER

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))

Docteur Aurore PERROT

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'Urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD (stagiaire)

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

55^{ème} Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET (stagiaire)

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Président du Jury : M. le Pr FRIMAT, Professeur de Néphrologie

Cher Professeur,

Je tiens ici à vous remercier de m'avoir accompagné au fil de ces quatre années d'Internat et d'avoir soutenu mes projets, notamment mon projet d'Inter-CHU en explorations fonctionnelles rénales qui m'a mené à Paris et qui m'a permis de réaliser ce travail. Vous m'avez laissé une certaine liberté durant mon Internat, ce dont je vous suis reconnaissant.

Merci également d'avoir respecté mes choix, notamment celui de ne pas embrasser une carrière hospitalo-universitaire...

Merci enfin d'avoir accepté de présider mon Jury de Thèse.

Directeur de Thèse : M. le Pr HAYMANN, Professeur de Physiologie

Cher ami et cher Maître,

Votre rencontre a été pour moi extrêmement enrichissante et constructive. Vous avez su me transmettre votre passion pour la physiologie rénale ainsi que pour cette maladie complexe qu'est la drépanocytose.

Merci de votre enseignement et de votre pédagogie durant mon stage dans votre service d'explorations fonctionnelles rénales. Vous m'avez suggéré ce sujet de thèse et vous m'avez accompagné tout au long de ce travail qui n'aurait pas été possible sans vous.

Je suis honoré d'avoir été votre élève.

**M. le Pr FEUGIER, Professeur d'Hématologie, Transfusion : option
hématologique**

Monsieur le Professeur,

*Je suis honoré que vous participiez à mon Jury de Thèse et que vous représentiez le pôle
« hématologique » parmi mes juges.*

**Mme le Pr KESSLER, Professeur Emérite de Néphrologie, Chevalier
de l'Ordre des Palmes Académiques, Chevalier de l'Ordre National
du Mérite**

Mme le Professeur,

Je suis ravi que vous ayez accepté de participer à mon Jury de Thèse. Vous êtes une personnalité dans le monde de la néphrologie française et je suis très honoré de vous compter parmi mes juges.

M. le Dr MARTIN, Praticien attaché de Néphrologie

Cher Alexandre,

Nous avons été co-internes et c'est aujourd'hui un grand honneur de te voir participer à mon Jury de Thèse, en tant que « tubulologue » averti...

Nous partageons cette passion commune pour la physiologie rénale, pour les troubles hydro-électrolytiques et pour la lithiase rénale.

Merci à toi.

Dédicace à ma famille

Je dédie ce travail en premier lieu à mon grand-père Serge qui nous a quittés en Mars dernier après un long combat et qui aurait été extrêmement fier d'être parmi nous aujourd'hui.

Je dédie ensuite cette Thèse à mes parents qui m'ont soutenu sans faille et ont respecté mes choix depuis bientôt 29 ans. Je salue également mes grands-parents Andrée, Cosette et Tolo ainsi que François et Liliane mes grands-parents adoptifs. J'ai une pensée particulière pour mon arrière-grand-mère Léandrine, ancienne aide-soignante. Je salue enfin mes oncles et tantes, ainsi que mes cousins et cousines, sans oublier Danielle.

Je dédie enfin cette Thèse à Pierre et Wojtek qui me soutiennent depuis longtemps et qui m'ont toujours encouragé à garder confiance en moi et à persévérer dans la spécialité que j'ai choisie.

Dédicace à mes amis

Un grand merci à tous mes amis qui m'entourent fidèlement depuis de nombreuses années, que nous nous soyons rencontrés il y a longtemps à l'école ou plus récemment sur les bancs de la Faculté. J'ai eu des moments difficiles où vous avez répondu présents et je ne l'oublierai jamais.

Merci aussi à tous mes co-internes de néphrologie qui ont toujours veillé à maintenir une ambiance agréable et détendue dans notre travail quotidien. Nous avons réalisé ensemble ce « parcours du combattant » que sont les années d'internat...

Parmi les amis, je souhaite saluer aussi les médecins français et luxembourgeois qui m'ont donné l'envie d'embrasser la carrière médicale et qui m'ont aidé au cours de mes années d'études et d'internat. Ils se reconnaîtront.

Merci aussi aux équipes infirmières et soignantes qui m'ont toujours accueilli chaleureusement et qui m'ont épaulé.

Enfin, j'ai une pensée particulière pour l'équipe d'explorations fonctionnelles rénales de l'Hôpital Tenon de Paris qui a été comme une famille durant mes 6 mois de stage parmi eux.

Dédicace aux patients et aux malades

Quelle est au fond la différence entre un scientifique et un médecin ?

Le contact direct avec les patients.

Si pour moi les 2 vocations sont tout aussi importantes l'une que l'autre et permettent toutes deux de combattre les maladies, les médecins ont en plus le privilège de connaître ce formidable échange humain qu'est la relation avec les malades. Cette aventure humaine fait de la médecine non pas une science mais un art.

Ces femmes et ces hommes qui luttent contre une maladie (en l'occurrence chronique dans notre spécialité) m'ont toujours fasciné et m'ont aussi appris à percevoir la vie différemment. C'est avant tout à eux que je veux consacrer mon travail et mon énergie.

Dans les périodes de doute et de découragement, durant mon externat et mon internat, ce sont toujours les patients qui m'ont donné envie de continuer et de m'accrocher à la médecine. C'est pourquoi je tiens ici à les remercier.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

Table des matières

- **I) Rappels sur la drépanocytose** p 18
 - 1) Epidémiologie
 - 2) Physiopathologie des globules rouges
 - 3) Complications aiguës et chroniques
 - 4) Approche thérapeutique

- **II) La néphropathie drépanocytaire** p 22
 - 1) Prévalence
 - 2) Lésions glomérulaires et protéinurie
 - 3) Lésions tubulo-interstitielles
 - 4) Autres atteintes

- **III) Troubles hydro-électrolytiques dans la néphropathie drépanocytaire** p 27
 - 1) Troubles de concentration des urines
 - 2) Troubles de l'acidification des urines
 - 3) Altération des fonctions tubulaires proximales

- **IV) Le cas particulier des phosphates** p 39
 - 1) Rappels sur l'homéostasie des phosphates
 - 2) Régulation de la réabsorption tubulaire proximale des phosphates
 - 3) Méthodes de mesure de la réabsorption proximale des phosphates
 - 4) Hyperphosphatémie chez les drépanocytaires : une description ancienne
 - 5) Travail mené à Tenon

- **V) Conclusion** p 55

Avertissement

Un certain nombre de figures ou de schémas présentés dans cette Thèse ont été annotés par l'auteur de la Thèse. Il s'agit en fait d'extraits d'articles assez anciens ou de cours de physiologie rénale qui ont été collectés lors du travail bibliographique très en amont de la rédaction de la présente Thèse.

I) Rappels sur la drépanocytose

1) Epidémiologie

La drépanocytose (du grec « drepanon » signifiant faucille) aussi nommée anémie falciforme ou hémoglobinose S est considérée comme la maladie génétique la plus fréquente dans le monde. On estime que dans certains pays d'Afrique noire, 1 enfant sur 30 naît avec la maladie.

En France, dans la population générale, la prévalence est estimée à 1 enfant atteint sur 1900 ce qui en ferait la 2^{ème} maladie génétique la plus fréquente, derrière l'hémochromatose génétique (1 individu sur 300) mais devant d'autres maladies pourtant plus connues comme la mucoviscidose (1 enfant sur 4500). Cette prévalence varie beaucoup d'une région à l'autre avec les prévalences les plus fortes observées aux Antilles (1 enfant sur 400) et en Ile de France (1 enfant sur 850).

La maladie n'est donc pas exceptionnelle et l'allongement de l'espérance de vie de ces patients contribue aussi à l'augmentation de la prévalence de la drépanocytose (1).

La forte prévalence dans les populations d'Afrique noire, des Antilles, du moyen Orient et de la péninsule indienne s'explique par le fait que le trait drépanocytaire (état hétérozygote, c'est à dire le fait d'être porteur d'un allèle muté uniquement) protège du paludisme puisque le parasite ne peut se reproduire dans les hématies de ces personnes. Par conséquent, au cours de l'évolution, la fréquence de cet allèle muté s'est maintenue à une fréquence élevée dans ces zones d'endémie palustre par phénomène d'avantage sélectif.

Bien que la maladie à l'état homozygote soit responsable d'une mortalité élevée, la fréquence élevée de l'allèle muté dans ces populations est responsable d'une forte prévalence de la maladie (2,3).

2) Physiopathologie des globules rouges

La drépanocytose se caractérise par une mutation ponctuelle de la chaîne bêta de l'hémoglobine (mutation « S » pour « Sickle cell anemia » en anglais, correspondant à la substitution du sixième acide aminé qui est normalement un acide glutamique par une valine).

Chez les homozygotes SS, les 2 chaînes d'hémoglobine bêta sont donc mutées, ce qui rend l'hémoglobine moins soluble. Ainsi dans certaines conditions (hypoxémie, fièvre, déshydratation, refroidissement, acidose), l'hémoglobine polymérise ce qui a

pour effet de déformer les hématies qui prennent un aspect de faucilles (falciformisation). Celles-ci ne pouvant plus se déformer comme les hématies normales, vont s'empiler sous forme de rouleaux et se bloquer dans les capillaires et les vaisseaux de petits calibres entraînant ainsi une crise vaso-occlusive se manifestant par de fortes douleurs et une ischémie dans le territoire obstrué.

Par ailleurs il est aussi montré que même en l'absence d'accident vaso-occlusif aigu, la fragilité des hématies des patients drépanocytaires est responsable d'une hémolyse chronique expliquant que leur durée de vie soit réduite (12 à 24 jours seulement contre 90 jours en moyenne en situation normale). Cette hémolyse chronique entraîne un relargage de nombreux dérivés toxiques de l'hémoglobine (radicaux libres, fer libre, dérivés de l'hème...) qui peuvent se déposer dans les tissus et entraîner des lésions organiques via notamment une atteinte endothéliale et une inflammation chronique (4–6).

A ces lésions s'ajoutent des complications iatrogènes. En effet, ces malades souvent hospitalisés doivent comme tous les malades chroniques faire face aux effets secondaires des traitements entrepris. Historiquement, les transfusions itératives étaient responsables d'hémochromatose post-transfusionnelle mais aussi de la transmission d'agents viraux (hépatites virales, VIH...). Actuellement, certains traitements comme l'hydroxyurée ont également de nombreux effets secondaires.

3) Complications aiguës et chroniques

L'ensemble des tissus et organes peuvent être touchés par la maladie et bien souvent les lésions ischémiques et celles en rapport avec l'hémolyse chronique coexistent même si selon le territoire viscéral touché, l'un ou l'autre des mécanismes peut prédominer (1):

- Lésions ischémiques liées à des accidents aigus vaso-occlusifs avec parfois destruction quasi-complète de certains organes comme la rate. En effet, la taille particulièrement petite des capillaires spléniques prédispose cet organe à une destruction précoce par répétition de micro-infarctus liés à des hématies falciformisées. Ce processus est responsable d'une asplénie fonctionnelle exposant les patients à un risque infectieux majeur (germes encapsulés et notamment pneumocoque). Une autre atteinte ischémique dramatique à ne pas méconnaître est le syndrome thoracique aigu caractérisé par des crises vaso-occlusives aiguës dans le réseau capillaire pulmonaire. La conséquence en est un infarctus pulmonaire surinfecté très précocement, du fait du terrain immunodéprimé de ces patients, avec un risque de mortalité élevé. Il existe

d'autres atteintes ischémiques comme les ostéonécroses osseuses aseptiques (pouvant secondairement se surinfecter), des rétinopathies (accidents ischémiques au niveau rétinien avec secondairement formation de néovaisseaux et rétinopathies proliférantes), des surdités vasculaires dus à des accidents vaso-occlusifs au niveau cochléaire...

- Lésions liées aux conséquences de l'hémolyse chronique. La complication la plus classique est la survenue de calculs biliaires pigmentaires (faits de bilirubine dont l'excrétion biliaire est très augmentée en raison de l'hémolyse) justifiant une cholécystectomie dans l'enfance. D'autres complications potentiellement beaucoup plus graves sont imputées à cette hémolyse chronique : hypertension artérielle pulmonaire, vasculopathie cérébrale (avec survenue de véritables accidents vasculaires cérébraux), ulcères cutanés chroniques. Le priapisme est parfois un mode de révélation de la maladie et serait également en rapport avec l'hémolyse chronique.

En ce qui concerne les reins, les deux processus lésionnels vaso-occlusifs et liés à l'hyperhémolyse peuvent contribuer à la néphropathie drépanocytaire qui sera abordée plus en détail dans le chapitre II (7).

4) Approche thérapeutique

Le premier traitement de la drépanocytose est avant tout préventif (1).

La prévention consiste tout d'abord à dépister la maladie à la naissance. Actuellement en France, la maladie est systématiquement dépistée dans les populations à risque, c'est-à-dire chez les nouveaux-nés d'origine afro-antillaise ou d'origine nord-africaine. Le diagnostic est réalisé à la naissance par un prélèvement sanguin (test de Guthrie). Chez ces enfants à risque, la drépanocytose est recherchée par électrophorèse de l'hémoglobine, en plus des 4 autres maladies néonatales classiquement dépistées dans la population générale (phénylcétonurie, hypothyroïdie congénitale, hyperplasie des glandes surrénales, mucoviscidose). Par ailleurs, une meilleure information des pédiatres et des médecins généralistes permet de suspecter la maladie précocement chez des enfants à risque (priapisme, crises vaso-occlusives avec douleurs osseuses, thoraciques ou abdominales, ostéomyélite, ulcères cutanés...).

La prévention consiste ensuite à éviter la survenue de graves complications chez les malades identifiés. Elle repose sur 3 points surtout :

- Prévention des infections avec la vaccination contre les germes encapsulés (pneumocoque, méningocoque, haemophilus) qui est vitale chez des enfants ou jeunes adultes atteints d'asplénie fonctionnelle
- Prévention des crises vaso-occlusives en évitant les circonstances favorisant ces crises (lutte contre la déshydratation, contre l'hypoxémie en évitant par exemple les séjours en altitude, limiter l'exposition au froid...). Par ailleurs, en cas de situation à très haut risque comme en cas d'intervention chirurgicale programmée, un échange transfusionnel (exsanguino-transfusion) préalable permet de soustraire de l'hémoglobine mutée (hémoglobine S) et de la remplacer par de l'hémoglobine normale de type A venant d'un donneur de sang, ce qui limite le risque d'accident vaso-occlusif grave péri-opératoire.
- Prévention des complications multi-organes permise par un suivi régulier dans des services référents qui se chargeront de dépister régulièrement les atteintes viscérales multiples de la maladie.

Par ailleurs, des traitements de fond sont actuellement proposés aux patients dans le but de « remplacer » leur hémoglobine S mutée par un autre type d'hémoglobine.

- Programmes d'échanges transfusionnels ou exsanguino-transfusions consistant à soustraire du sang aux patients (« saignée ») et à le remplacer par une transfusion de sang venant d'un donneur (hémoglobine S remplacée par de l'hémoglobine A) (8).
- Traitement au long cours par hydroxyurée ou Hydrea® permettant de stimuler au niveau médullaire la production d'hémoglobine fœtale F (composée de 2 chaînes alpha et de deux chaînes gamma) substituant ainsi une part non négligeable d'hémoglobine S par de l'hémoglobine F (9).
- Une autre alternative thérapeutique actuellement réservée à certains centres et dont les indications ne sont pas encore établies consiste en une allo-greffe médullaire, technique permettant de remplacer la moëlle osseuse des patients par la moëlle d'un donneur sain HLA compatible. Cette technique lourde nécessitant des traitements immunosuppresseurs au long cours afin de prévenir la GVH (réaction du greffon contre l'hôte) chez des malades déjà à très haut risque infectieux est peu répandue (10).

Enfin, en dehors des atteintes spécifiques d'organes (cœur, rein, rétine...) qui relèvent d'une prise en charge spécialisée et multidisciplinaire, il ne faut pas oublier la prise en charge psycho-sociale de ces malades atteints d'une maladie à la fois chronique, systémique et héréditaire (1).

II) La néphropathie drépanocytaire

1) Prévalence

Le groupe référent de Tenon a montré que la prévalence de la néphropathie drépanocytaire (définie par une hyperfiltration glomérulaire, une micro ou macro-albuminurie, ou une insuffisance rénale chronique) était très élevée, de l'ordre de 80% parmi une population d'adultes drépanocytaires homozygotes. Les premiers signes sont souvent très précoces puisque la détection d'une micro-albuminurie positive survient parfois avant 10 ans (7).

Contrairement à la plupart des néphropathies, la tension artérielle chez ces patients reste très longtemps normale voire même basse.

La survenue d'une insuffisance rénale chez les patients drépanocytaires est de mauvais pronostic et augmente fortement la mortalité de ces patients. Par ailleurs, le traitement de suppléance de la fonction rénale chez ces patients fragiles est complexe. L'hémodialyse est souvent mal tolérée et est associée à un risque de mortalité significativement plus élevé que chez les autres patients drépanocytaires. La transplantation rénale est également difficile à organiser (risque opératoire, risque infectieux majeur...) mais semble associée à une meilleure survie que la dialyse (11).

2) Lésions glomérulaires et protéinurie

L'évolution de la glomérulopathie drépanocytaire a des points communs avec l'évolution de la glomérulopathie diabétique (7,12).

En effet, l'une des premières manifestations de cette atteinte glomérulaire est l'hyperfiltration glomérulaire avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) pouvant dépasser 150 ml/min/1.73m². A ce stade, l'histologie montre une glomérulomégalie. La physiopathologie de cette hyperfiltration glomérulaire semble liée à l'hémolyse chronique avec probablement une implication de phénomènes inflammatoires. En effet, dans un modèle expérimental de drépanocytose (la souris SAD), il a été démontré qu'une hémolyse chronique pouvait entraîner des lésions glomérulaires en réponse au relargage de nombreuses substances susceptibles d'interagir avec les cellules glomérulaires (endothélium, podocytes).

La présence d'une micro-albuminurie semble être un signe précoce témoignant d'une altération structurale des glomérules. A ce stade, il semble que la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ait un effet positif sur l'évolution du DFG et des lésions rénales en diminuant la pression intra-glomérulaire et en inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).

Cette micro-albuminurie semble évoluer vers une macro-protéinurie voire un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale chronique bien que l'histoire naturelle de la maladie rénale reste encore largement à décrire. A ce stade de macro-protéinurie, l'histologie rénale montre systématiquement une glomérulomégalie et peut aussi montrer d'autres types de lésions : hyalinose segmentaire et focale, lésions de glomérulonéphrite membrano-prolifératives et même parfois des lésions glomérulaires de micro-angiopathie thrombotique.

Il semble que des facteurs génétiques propres à chaque patient jouent également un rôle dans la survenue de cette glomérulopathie drépanocytaire et dans le type d'atteinte histologique (hyalinose segmentaire et focale...).

Clinique	Corrélation histologique
Hyperfiltration glomérulaire (DFG élevé)	Glomérulomégalie
Micro-albuminurie	Lésions glomérulaires débutantes
Macro-protéinurie et réduction du DFG	Lésions glomérulaires établies (HSF...)
IRC terminale	Glomérulosclérose diffuse

3) Lésions tubulo-interstitielles

Ces lésions décrites depuis longtemps sont surtout en rapport avec des anomalies micro-circulatoires consécutives aux accidents vaso-occlusifs répétés même si l'hémolyse chronique pourrait aussi jouer un rôle (dépôts d'hémossidérine et de fer décrits sur des PBR au niveau tubulaire avec possible effet sur le métabolisme des cellules tubulaires).

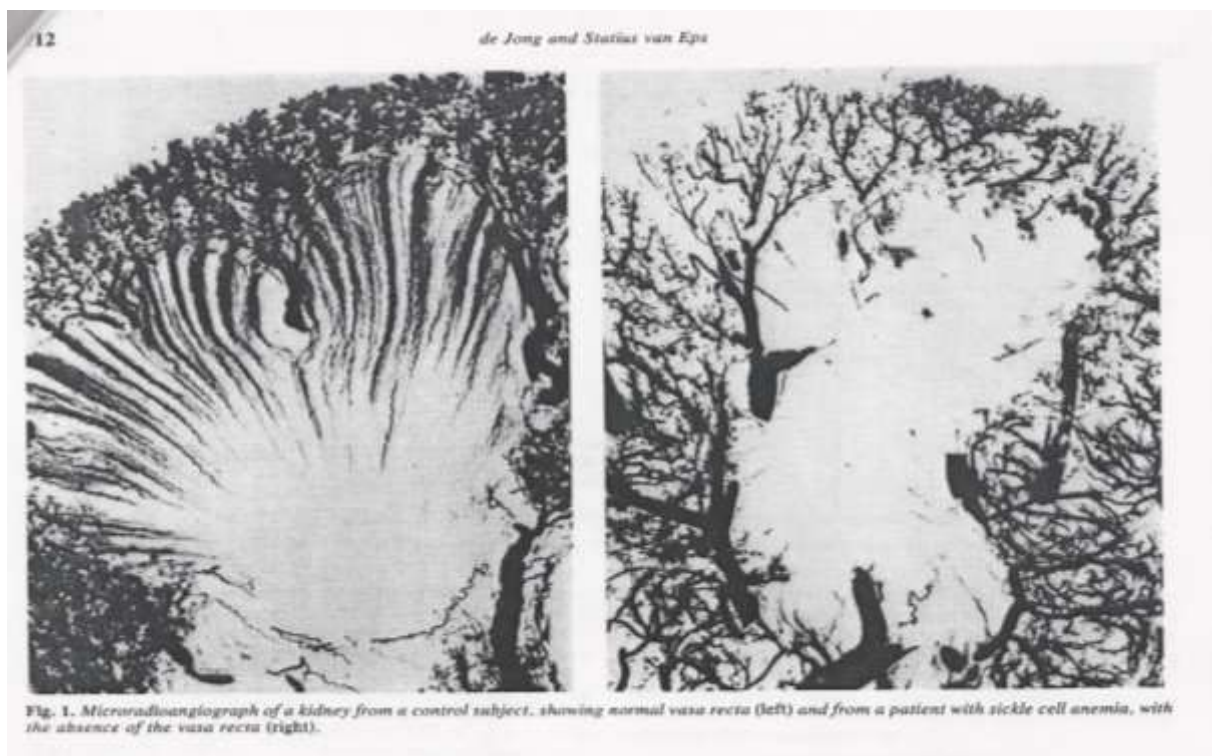
L'équipe de Van Eps a en effet montré en 1970 en réalisant des angiographies de reins drépanocytaires que la vascularisation rénale chez les drépanocytaires était totalement modifiée. En effet, on observe une disparition quasi-complète des vasa recta au niveau de la médullaire rénale. La cause semble en être une occlusion de ces vasa recta par les hématies falciformisées lors d'accidents vaso-occlusifs (13).

Mais justement pourquoi préférentiellement dans les vasa recta de la médullaire profonde ? Probablement du fait que l'hémoglobine S précipite surtout dans les situations d'hypoxémie et de déshydratation ou d'hyperosmolarité. En effet, il est bien établi que la PaO₂ diminue de la corticale vers la médullaire rénale et qu'inversement l'osmolarité tissulaire augmente de la corticale vers la médullaire (gradient osmolaire cortico-papillaire). Ainsi lorsque les hématies parviennent aux

vasa recta, l'hypoxémie et l'hyperosmolarité dans la papille et la médullaire profonde favorisent la falciformisation des hématies et ainsi des accidents vaso-occlusifs répétés dans ces capillaires de petit calibre.

La conséquence de cette ischémie de la médullaire profonde est une raréfaction des vasa recta avec la disparition progressive des néphrons profonds juxta-médullaires remplacés par de la fibrose interstitielle. Or ces néphrons sont normalement responsables des mécanismes de transfert à contre-courant et donc de la création du gradient osmolaire cortico-papillaire nécessaire à la concentration des urines mais aussi à l'excrétion de la charge acide sous forme d'ammonium.

Enfin, il est possible que le flux sanguin soit redistribué vers des territoires moins profonds du cortex rénal et/ou de la jonction cortico-médullaire et que ces modifications perturbent d'autres fonctions tubulaires comme nous le verrons plus loin.

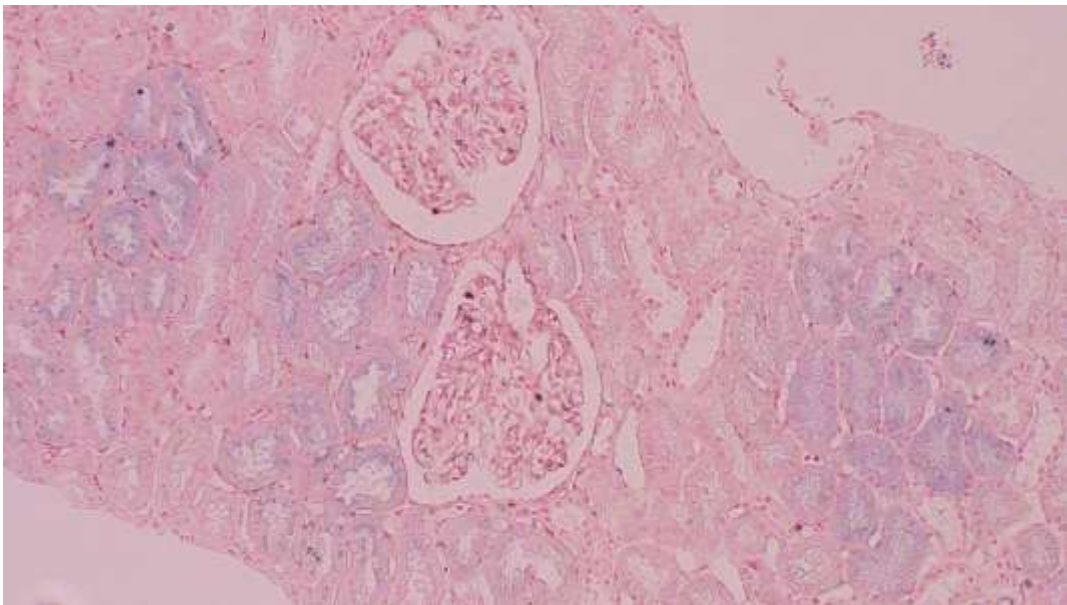


Van Eps et al, The Lancet, 1970

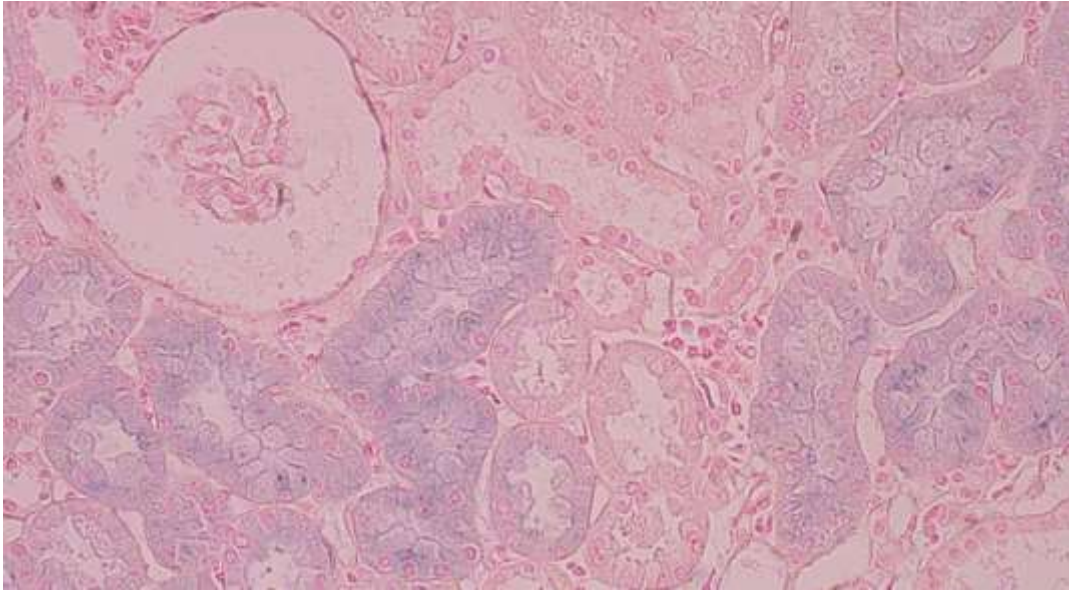
4) Autres atteintes

D'autres atteintes rénales plus rares peuvent être observées chez les patients drépanocytaires (14):

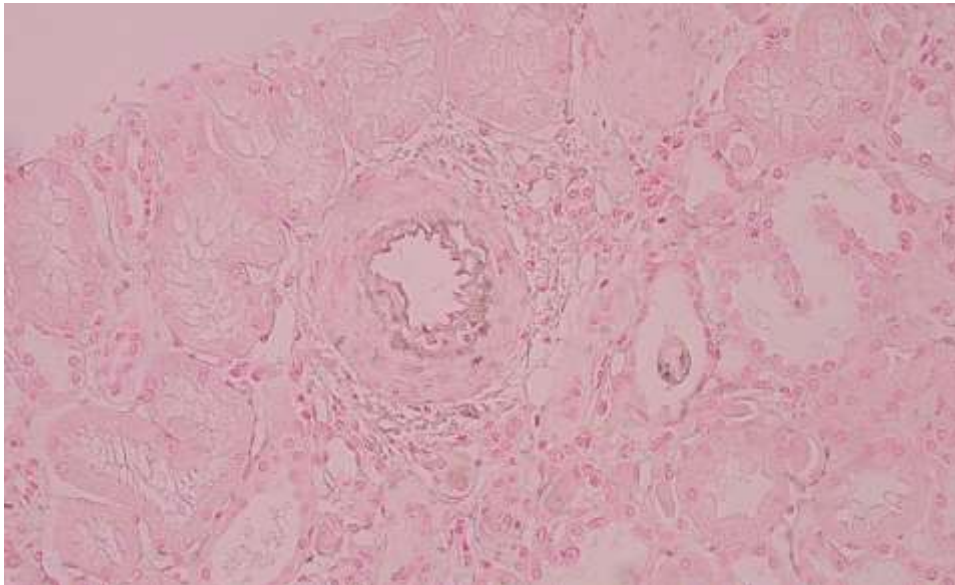
- des lésions de nécrose papillaire secondaire à une ischémie de l'extrémité de la pyramide médullaire de Malpighi. Ces lésions peuvent se manifester cliniquement par un tableau d'hématurie macroscopique, de colique néphrétique ou encore d'infections urinaires à répétition.
- des cas de carcinome papillaire ont été décrits chez les drépanocytaires avec un problème de diagnostic différentiel avec la nécrose papillaire.
- enfin toutes les autres étiologies d'insuffisance rénale aiguë ou chronique peuvent se confondre avec les lésions spécifiques de la drépanocytose (nécrose tubulaire aiguë sur choc septique, néphropathie aux AINS, lésions de néphroangiosclérose...).



Rein drépanocytaire en microscopie optique à faible grossissement : glomérulomégalie et dépôts de fer dans les tubules proximaux (coloration de Perls) – cliché dû à l'obligeance de Mme C. Jouanneau – Hôpital Tenon - Paris



Rein drépanocytaire en microscopie optique à plus fort grossissement : dépôts de fer dans les tubules proximaux (coloration de Perls) – cliché dû à l'obligeance de Mme C. Jouanneau – Hôpital Tenon - Paris



Rein drépanocytaire en microscopie optique à faible grossissement : artériosclérose marquée sur une artère interlobulaire – cliché dû à l'obligeance de Mme C. Jouanneau – Hôpital Tenon - Paris

III) Troubles hydro-électrolytiques dans la néphropathie drépanocytaire

1) Troubles de concentration des urines

Le trouble de concentration des urines est le trouble hydro-électrolytique le plus fréquent chez les adultes drépanocytaires. En effet, la quasi-totalité des adultes drépanocytaires ont un pouvoir de concentration maximal des urines qui n'excède pas 400 mosmol/L versus 800 à 1000 mosmol/L chez un sujet sain (15,16).

Pour comprendre la physiopathologie de ces troubles, il faut revenir à la physiologie rénale. L'osmolarité urinaire varie dans des conditions physiologiques de 100 mosmol/L (urines diluées) à environ 1000 mosmol/L (urines concentrées) ce qui permet aux individus une grande liberté en terme d'hydratation (« petits et gros buveurs ») sans que cela n'ait de conséquence sur l'osmolarité plasmatique puisque le rein s'adapte. Par exemple, pour éliminer les 600 mosmoles absorbées en moyenne quotidiennement par une alimentation « standard » (le sel éliminé sous forme de sodium urinaire et les protéines alimentaires éliminées sous forme d'urée urinaire), le rein va s'adapter aux apports hydriques du sujet sain et pourra éliminer cette charge osmotique aussi bien dans un grand volume urinaire pour les « gros buveurs » (au maximum 6L/jour d'urines diluées à 100 mosmol/L) que dans un petit volume pour les « petits buveurs » (au minimum 600 ml/jour d'urines très concentrées à 1000 mosmol/L).

Ce pouvoir extrêmement large de dilution ou de concentration des urines nécessaire au maintien de l'homéostasie et de l'osmolalité plasmatique (aux environs de 290 mosmol/L) est variable d'un sujet à l'autre.

Cet important pouvoir de modulation de l'osmolalité urinaire nécessite l'intégrité de nombreuses structures dans les reins (17,18).

En effet, la concentration des urines a lieu dans la dernière partie du néphron au niveau du tube collecteur. Ce tube collecteur est une structure parfaitement perpendiculaire par rapport à la surface du rein (structure radiaire) et s'enfonce dans la profondeur de la médullaire rénale jusqu'à la papille rénale où l'urine se jette dans les cavités excrétrices. Les urines sont hypotoniques (environ 100 mosmol/L) à la fin du tube contourné distal (réabsorption de nombreux électrolytes en amont dans le tubule). En présence d'ADH (hormone anti-diurétique ou vasopressine), des aquaporines de type 2 sont insérées dans la membrane apicale des cellules du tube collecteur et rendent celui-ci perméable à l'eau. L'ADH permet ainsi la réabsorption d'eau à travers l'épithélium tubulaire et la concentration des urines de façon passive à la condition qu'une force osmotique attire cette eau libre vers l'interstitium et

permette ainsi son extraction du compartiment urinaire. Cette force osmotique est permise par le gradient cortico-papillaire, c'est-à-dire le fait que l'osmolarité interstitielle augmente vers la profondeur de la médulla rénale (vers la papille).

Création et maintien du gradient cortico-papillaire (19) :

Dans le rein sain, il existe deux types de néphrons : les néphrons à anse courte ou corticaux (plus superficiels) et les néphrons à anse longue ou juxta-médullaires (plus profonds). Les premiers n'ont pas un rôle majeur dans le maintien du gradient cortico-papillaire. En revanche, les néphrons juxta-médullaires sont essentiels à ce gradient.

En effet, de nombreux électrolytes sont réabsorbés au niveau de la branche ascendante large de leur anse de Henlé par le transporteur NKCC. Mais une partie de ces électrolytes réabsorbés s'accumule dans l'interstitium médullaire et augmente ainsi l'osmolarité de ce tissu. La réabsorption de l'urée participe également à la formation et au maintien de ce gradient d'osmoles.

Cette « rétention » d'osmoles dans le tissu interstitiel est rendue possible par le type de vaisseaux entourant l'anse de Henlé de chacun de ces types de néphrons : les néphrons corticaux ont une anse de Henlé irriguée par des capillaires péri-tubulaires tandis que les néphrons juxta-médullaires sont pris en charge principalement par des vasa recta qui sont des capillaires rectilignes, extrêmement fins où le débit sanguin est très ralenti. Cette disposition anatomique permet un mécanisme de concentration à contre-courant. Au final, dans l'interstitium médullaire, le bilan en eau est nul et les osmoles y restent accumulées à un niveau de concentration très élevé.

En cas de lésion ou de disparition des vasa recta, l'ischémie tissulaire entraîne une nécrose des néphrons juxta-médullaires et le gradient cortico-papillaire disparaît.

Au final, si l'un de ces éléments est défaillant, la concentration des urines ne peut pas se faire.

Ainsi en l'absence d'ADH, les aquaporines ne s'insèrent pas dans la membrane apicale des cellules du tubule collecteur et la concentration urinaire ne se fait pas (diabète insipide central).

En cas de mutation des aquaporines ou de dysfonctionnement du tubule collecteur, cette concentration ne se fait pas non plus (diabète insipide néphrogénique comme par exemple dans la néphropathie au lithium).

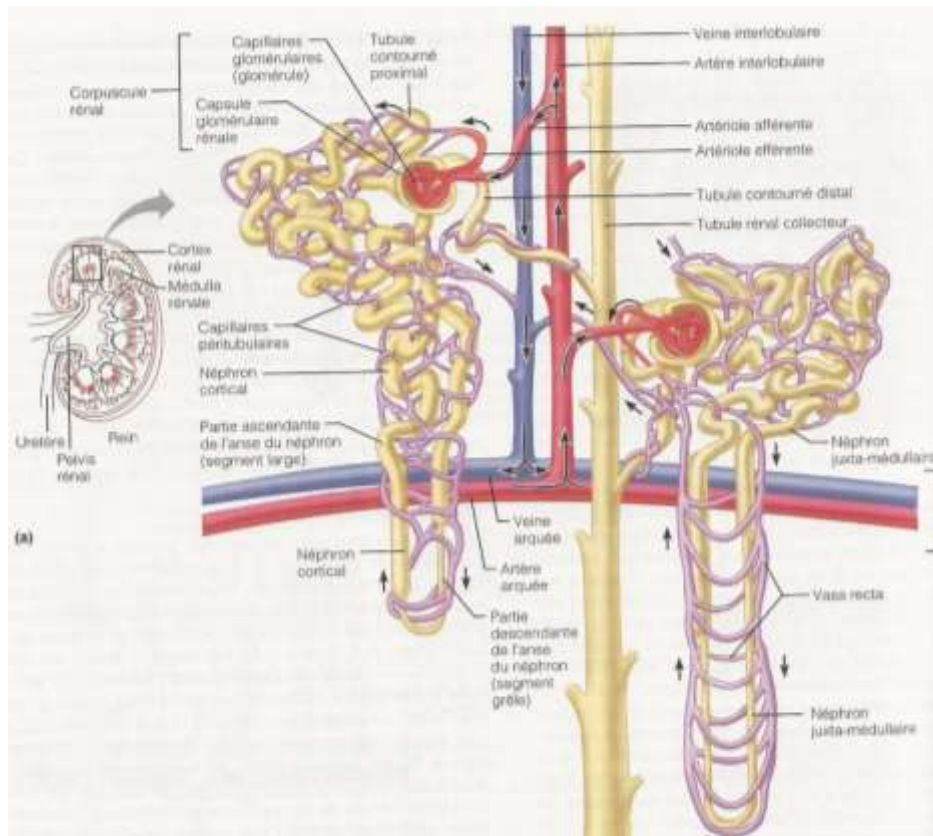
Enfin, si le gradient cortico-papillaire n'existe pas, la concentration des urines est impossible, même en présence d'ADH et de l'intégrité du tubule collecteur (ce qui se voit dans les néphropathies interstitielles chroniques, dans le syndrome de levée d'obstacle...).

Chez les drépanocytaires, il n'y a aucun déficit de sécrétion en ADH. Par ailleurs, il n'y a pas non plus de mutation des aquaporines et il semble que le tubule collecteur des néphrons sains ne soit pas non plus primitivement altéré (15).

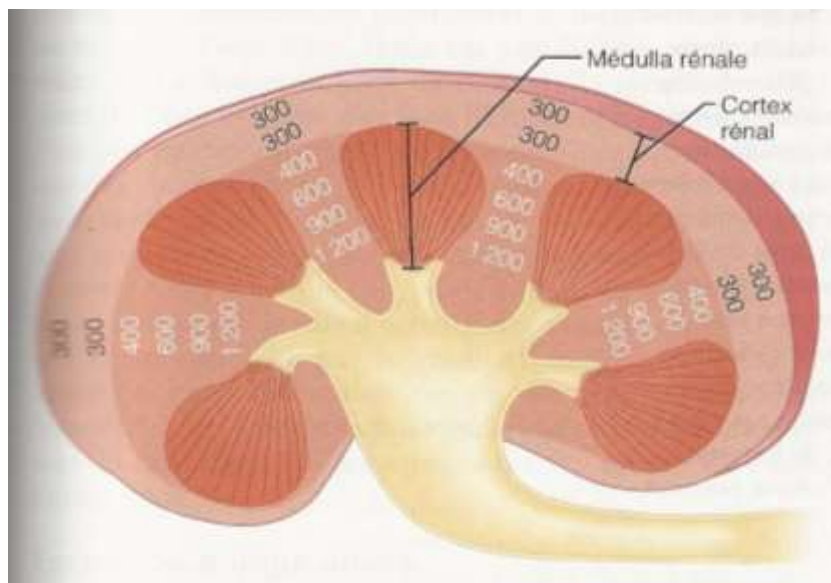
En revanche, comme nous l'avons dit plus haut, les accidents vaso-occlusifs ont lieu préférentiellement dans les vasa recta. Ce processus est probablement responsable d'une disparition plus ou moins importante des néphrons juxta-médullaires, d'où une diminution marquée du gradient osmotique cortico-papillaire : la concentration des urines devient impossible au-delà de 400 mosmol/L en moyenne.

Un autre point est à souligner. Bien que les patients drépanocytaires aient un trouble objectif de la concentration urinaire (mis en évidence sur des urines du matin à jeun ou lors d'une épreuve de restriction hydrique), ils n'ont pas d'hyperosmolarité plasmatique et ne rapportent pas de plaintes fonctionnelle en rapport avec un syndrome polyuro-polydipsique, bien que des diurèses de l'ordre de 2 à 3L de boissons par jour soient fréquemment présentes. Cette absence de plainte provient probablement du fait que les patients s'habituent à cette situation dès l'enfance.

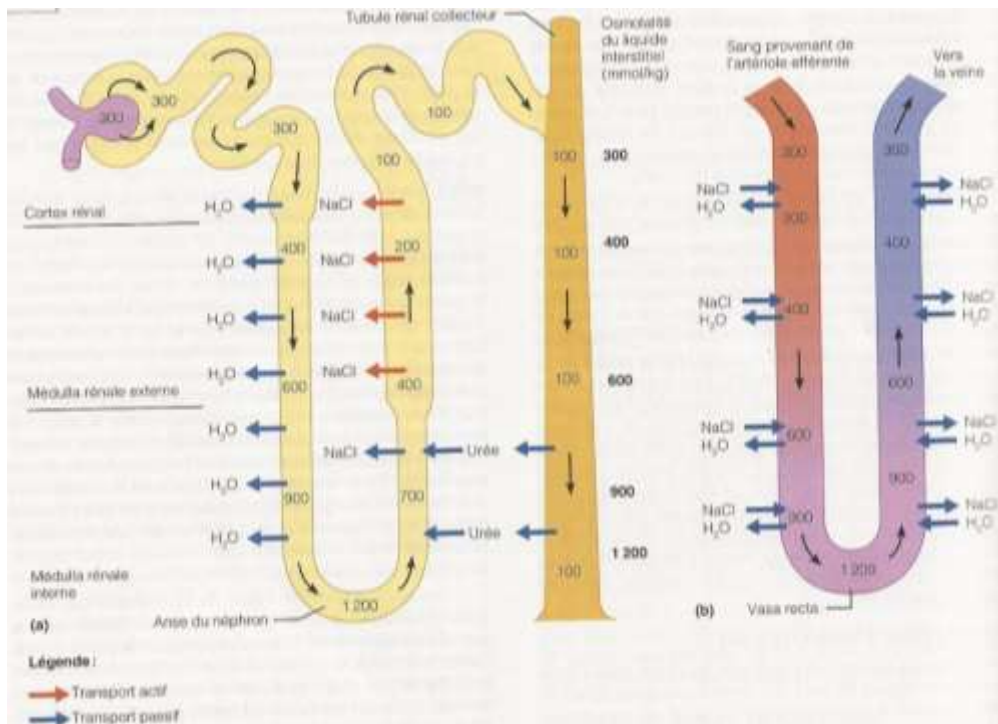
La polyurie ne dépasse que rarement 3 litres probablement du fait d'un gradient cortico-papillaire résiduel, ce qui leur permet d'atteindre en moyenne 400 mosmol/L d'osmolarité urinaire (ce qui limite la diurèse à 2L/jour, même pour un « gros mangeur » dont la charge osmotique est de 800 mosmol/jour).



Néphrons corticaux (capillaires péri-tubulaires) et néphrons juxta-médullaires (vasa recta) – Anatomie et physiologie humaine – Marieb



Gradient osmotique cortico-papillaire – Anatomie et physiologie humaine Marieb



Formation et maintien du gradient osmotique cortico-papillaire : le rôle des néphrons juxta-médullaires et des vasa recta – Anatomie et physiologie humaine Marieb

2) Troubles de l'acidification des urines

Si plusieurs études anciennes décrivent la survenue fréquente d'une acidose tubulaire distale incomplète chez les drépanocytaires (mise en évidence par un test de charge acide), les études décrivant la prévalence de l'acidose métabolique chez les drépanocytaires sont rares. Le centre référent de Tenon a montré que cette prévalence est élevée mais avec une nette différence entre hommes et femmes. En effet, dans leur cohorte de patients adultes drépanocytaires, la prévalence de l'acidose métabolique est de 27% chez les hommes contre 52% chez les femmes (20). Il s'agit d'une acidose métabolique à trou anionique plasmatique normal avec un défaut d'ammoniurie (trou anionique urinaire positif = inadapté). On peut donc conclure à une acidose tubulaire rénale. L'équipe de Tenon a montré qu'il s'agit d'une forme distale (atteignant le tubule collecteur cortical) et que ce défaut d'acidification des urines est en fait dû à un défaut du tampon ammonium $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$.

En effet, les cellules intercalaires alpha du tubule collecteur cortical ont pour rôle de pomper des ions H^+ dans l'urine via la pompe H^+ ATPase située au pôle apical de ces cellules. Mais ce pompage de protons n'est possible que si les éléments suivants sont présents (21–23):

- présence d'une anhydrase carbonique intra-cellulaire fonctionnelle pour synthétiser des protons et des ions bicarbonates à partir d'eau et de CO_2
- présence d'une pompe H^+ ATPase fonctionnelle au pôle apical et d'un échangeur AE1 fonctionnel au pôle basolatéral, ce dernier fonctionnant en miroir avec la première et permettant au bicarbonate produit par l'anhydrase carbonique de repartir dans la circulation sanguine
- présence d'un gradient électrique (électronégativité de la lumière tubulaire favorable au pompage des H^+ vers la lumière), celui-ci étant maintenu par les cellules principales voisines sous l'action de l'aldostérone
- enfin présence de tampons accepteurs de H^+ dans l'urine, ces tampons étant composés en moyenne aux 2/3 par le NH_3

L'équipe de Tenon a montré que chez les drépanocytaires, le défaut d'acidification des urines vient surtout d'un défaut de disponibilité du tampon NH_3 dans l'interstitium rénal (20).

Une question se pose alors : à quoi est dû ce déficit en NH_3 ?

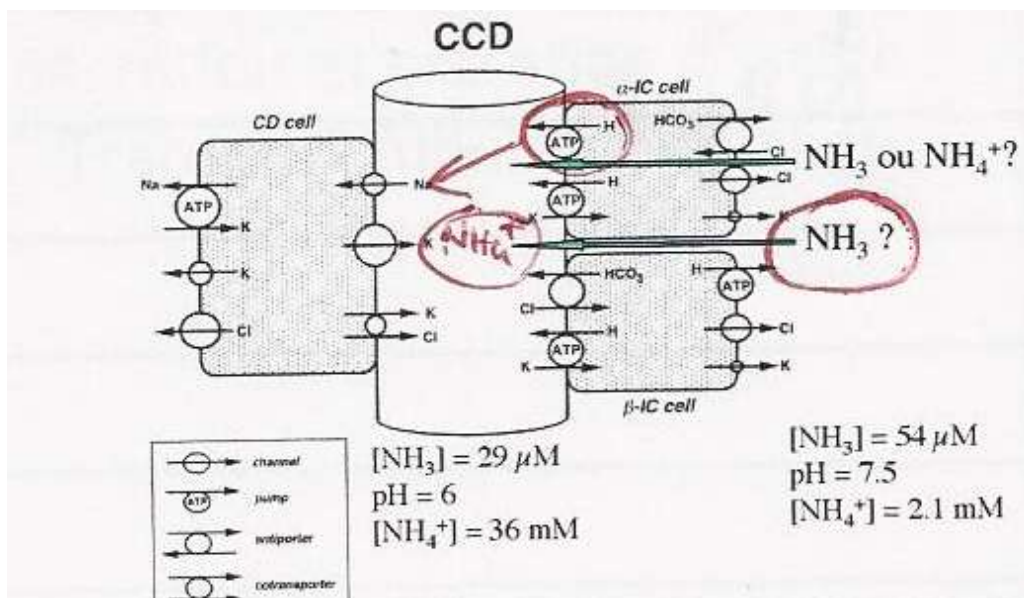
Deux possibilités :

- défaut d'ammoniogenèse au niveau des cellules du tube contourné proximal (comme cela est décrit dans le syndrome métabolique et le diabète).
- défaut d'acheminement du NH_3 jusqu'au tube collecteur cortical.

Bien que nous n'ayons pas de preuve formelle, la seconde hypothèse est la plus probable. Tout d'abord car le tubule proximal des drépanocytaires fonctionne normalement voire même en excès comme nous le verrons plus loin. Ensuite car l'hypothèse du défaut de diffusion du NH_3 est hautement probable.

En effet, comme nous l'avons montré, le rein drépanocytaire présente une néphropathie interstitielle due à la disparition des vasa recta et par conséquent des néphrons profonds juxta-médullaires. Or, ce sont précisément ces néphrons qui réabsorbent normalement au niveau de leur anse longue de Henlé l'ion NH_4^+ formé au niveau proximal à partir du NH_3 et permettent ainsi un gradient de concentration cortico-papillaire en ammonium assurant une disponibilité constante du tampon $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$.

Ainsi, la physiopathologie de ce défaut d'acidification distale des urines serait liée à un défaut de gradient cortico-papillaire en tampon ammonium très comparable au défaut de gradient osmotique cortico-papillaire. Et encore une fois, l'absence de vasa recta et de néphrons juxta-médullaires serait à l'origine du problème.



Sécrétion des H^+ sous forme d'ammonium NH_4^+ au niveau du tube collecteur cortical –
Schéma dû à l'obligeance du Pr P. Houillier

3) Altération des fonctions tubulaires proximales

Avant de parler des conséquences de la drépanocytose sur le fonctionnement du tubule proximal, rappelons brièvement ses nombreuses fonctions.

Tout d'abord, le tubule proximal est le plus gros travailleur du néphron en termes de réabsorption. En effet, il réabsorbe en moyenne (fraction de réabsorption) :

- 100% du bicarbonate, du glucose, des acides aminés, des protéines de bas poids moléculaire (BPM) et des chaînes légères d'immunoglobulines filtrées (seul site de réabsorption de ces substances)
- 90% de l'acide urique (mais cas particulier car l'acide urique est à la fois réabsorbé et sécrété à ce niveau)
- 85% des phosphates (site principal de réabsorption des phosphates)
- 65% de l'eau, du sodium et du calcium
- 10% du magnésium

Ensuite, le tubule proximal sécrète également un certain nombre de substances :

- comme nous l'avons vu à l'instant, sécrétion d'acide urique couplée à sa réabsorption
- sécrétion de créatinine (variable et surtout significative en cas de baisse du DFG)

Enfin le tube proximal est le lieu de synthèse/transformation de certaines substances essentielles :

- lieu d'hydroxylation de la 25OH-vitamine D en calcitriol ou vitamine D active (sous l'effet de la 1-alpha hydroxylase)
- lieu de l'ammoniogenèse (à partir de la glutamine) permettant la sécrétion dans la lumière tubulaire d'ions NH_4^+ qui seront réabsorbés plus en aval dans l'anse de Henlé et qui diffuseront dans l'interstitium rénal sous forme de tampon NH_3 jusqu'au tube collecteur cortical (lieu de sécrétion des protons)

Ces nombreuses fonctions expliquent pourquoi l'épithélium tubulaire proximal apparaît beaucoup plus large sur les coupes histologiques rénales et pourquoi on observe dans ces cellules de très nombreuses mitochondries au pôle baso-latéral enchevêtrées dans des replis de la membrane plasmique. Ces mitochondries ont d'ailleurs été dénommées bâtonnets de Heidenhain par les histologistes.

Le tube contourné proximal est en effet un grand consommateur d'énergie puisque la plupart de ces transports sont soit actifs (pompes couplées à une ATPase), soit secondairement actifs (transport passif permis par le gradient de sodium qui est lui-même actif et couplé à une ATPase).

Un bon exemple de l'importance capitale du tubule proximal est fourni par la symptomatologie variée liée au syndrome de Toni-Debré-Fanconi ou syndrome de

Fanconi consécutif à un dysfonctionnement héréditaire ou acquis des cellules tubulaires proximales.

Chez les patients drépanocytaires, peu de travaux ont étudié les fonctions du tube contourné proximal dans leur globalité. Les données sont plutôt parcellaires et se concentrent sur l'une ou l'autre des fonctions tubulaires proximales.

- Un petit nombre d'études mentionnent l'existence d'une réabsorption significativement plus importante que la normale des phosphates responsable d'une hyperphosphatémie (physiopathologie mal comprise) (24–28)
- Plusieurs études mentionnent également une augmentation de la réabsorption des protéines de bas poids moléculaire et notamment de la bêta-2-microglobuline (29)
- Concernant l'acide urique, les données sont contradictoires. Certaines études décrivent en effet une réabsorption accrue alors que d'autres décrivent au contraire une sécrétion accrue d'acide urique. Ces divergences sont probablement dues au fait qu'il est difficile de mesurer précisément la réabsorption de l'acide urique et sa sécrétion de façon séparées puisque la quantité globale d'acide urique réabsorbée correspond en fait à la quantité réellement réabsorbée à laquelle on soustrait la quantité sécrétée d'acide urique. Il existe des méthodes permettant d'inhiber pharmacologiquement de façon sélective la réabsorption (probenécide) ou la sécrétion (pyrazinamide) de l'acide urique. La seule étude ayant étudié de façon séparée ces 2 fonctions décrit une hyperuricosurie liée à une sécrétion accrue d'acide urique (permettant ainsi d'augmenter la clairance de l'acide urique et de maintenir une uricémie normale alors que la production quotidienne d'acide urique dans l'organisme des drépanocytaires est augmentée en raison du turn-over médullaire élevé en rapport avec l'hémolyse chronique) (30–34).
- Concernant la synthèse du calcitriol, il ne semble pas y avoir d'impact lié à la drépanocytose puisque les taux plasmatiques de 25OH-vitamine D et de calcitriol sont comparables à ceux de la population générale.
- Une augmentation de la réabsorption au niveau du tube proximal n'a à notre connaissance pas été rapportée pour d'autres substances que les phosphates, les protéines de BPM +/- l'acide urique. Ce phénomène pourrait cependant exister car la réabsorption proche de 100% en condition physiologique de certaines substances telles le glucose, les acides aminés, ou les bicarbonate ne permet pas

d'apprécier le taux maximal de réabsorption de ces substances en l'absence de tests de charge dynamiques.

En conclusion, un certain nombre de fonctions tubulaires proximales semblent être augmentées chez les drépanocytaires (réabsorption des phosphates et des protéines de BPM, transport d'acide urique qu'il s'agisse de sa réabsorption/sécrétion ou bien les deux). Les autres fonctions sont soit augmentées soit normales. Il ne semble pas exister dans la littérature de fréquents déficits de fonction du tube proximal chez les drépanocytaires.

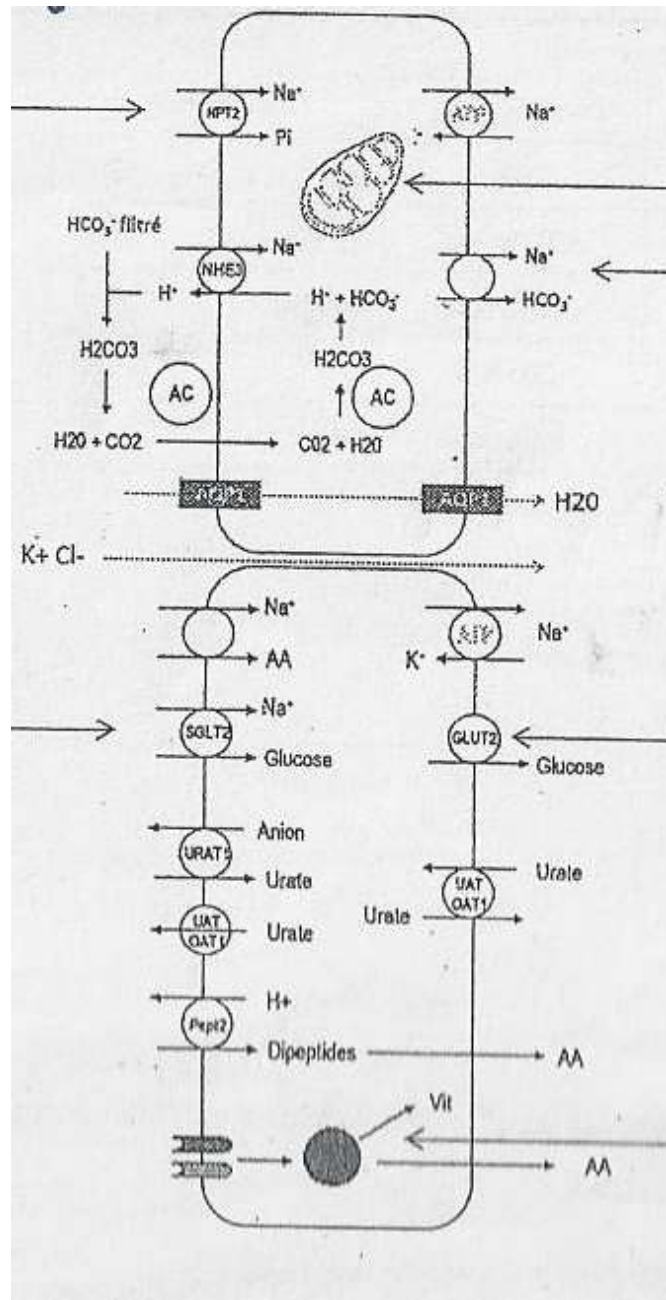
Ce phénomène d'hyperréabsorption tubulaire proximale est donc assez surprenant et contraste avec les autres fonctions tubulaires plus distales qui elles souffrent plutôt d'un hypofonctionnement...

A notre connaissance, la physiopathologie de cet hyperfonctionnement du tube proximal n'est pas claire et on ne sait pas si la réabsorption de certaines substances est augmentée de façon dépendante de certains facteurs hormonaux ou bien si elle s'intègre dans le cadre d'un hyperfonctionnement global (primitif) de la cellule tubulaire proximale.

Dans ce dernier cas de figure, plusieurs hypothèses pourraient être proposées :

- hyperfonctionnement de la chaîne respiratoire dans les mitochondries des cellules proximales, notamment en raison de dépôts d'hème liés à l'hémolyse chronique, l'hème entrant dans la composition chimique des cytochromes de la chaîne respiratoire mitochondriale
- hypervascularisation relative du tube contourné proximal, le débit sanguin rénal pouvant être redirigé de la médullaire profonde (zone ischémique et atrophique chez les drépanocytaires par disparition des vasa recta) vers la jonction cortico-médullaire où se trouvent notamment les tubes contournés proximaux
- rôle de la balance glomérulo-tubulaire (35,36). En effet, le sang repartant dans l'artériole efférente du glomérule et se dirigeant vers les capillaires péri-tubulaires du tube proximal est plus hémoco concentré et donc possède une pression oncotique plus élevée (perte d'eau par filtration glomérulaire). Ce phénomène pourrait favoriser une réabsorption d'eau et d'électrolytes accrue dans le tube contourné proximal. Ce phénomène pourrait être amplifié chez les drépanocytaires qui ont une hyperfiltration glomérulaire.

Nous ne pouvons pas répondre à cette question. Il est possible que ces trois modèles physiopathologiques expliquent de façon combinée ce phénomène d'hyperfonctionnement tubulaire proximal...



Substances réabsorbées dans le TCP – Schéma dû à l'obligeance du Pr M. Flamant

Fonctions tubulaires proximales	Modifications chez le drépanocytaire
Réabsorption des phosphates	Augmentée
Réabsorption et sécrétion d'acide urique	Etudes contradictoires (pour certaines => réabsorption accrue, pour d'autres => sécrétion accrue)
Réabsorption des protéines de BPM	Augmentée
Réabsorption de l'eau et du Na ⁺	Inconnue
Réabsorption du Ca ²⁺	Inconnue
Réabsorption du Mg ²⁺	Inconnue
Réabsorption des bicarbonates	Inconnue
Réabsorption du glucose	Normale ou augmentée
Réabsorption des acides aminés	Normale ou augmentée
Sécrétion de créatinine	Inconnue
Hydroxylation du calcitriol	Normale
Ammoniogenèse	Inconnue

IV) Le cas particulier des phosphates

1) Rappels sur l'homéostasie des phosphates

L'élément chimique phosphore n'existe pas dans l'organisme. Il serait en effet très toxique. Il est en fait présent sous forme de groupement chimique phosphate. Les phosphates peuvent être liés à des protéines (protéines phosphorylées), à des lipides (phospholipides) ou à des acides nucléiques (comme l'ATP pour exemple), ce sont les phosphates organiques. Ils peuvent aussi être libres dans le milieu intracellulaire ou extracellulaire, ce sont les phosphates inorganiques.

Il convient donc de parler de phosphatémie et de phosphaturie, termes plus corrects que ceux utilisés parfois de phosphorémie et phosphorurie.

Par ailleurs, ce que l'on entend par phosphatémie représente en fait une faible fraction des phosphates totaux de l'organisme puisque la phosphatémie ne prend en compte que les phosphates inorganiques (Pi) du compartiment plasmatique.

Les phosphates ont des rôles essentiels dans le corps humains :

- Rôle dans le métabolisme énergétique tout d'abord : la phosphorylation de l'adénosine diphosphate (ADP) donne de l'adénosine triphosphate (ATP) au sein de la mitochondrie, ce qui permet de stocker temporairement de l'énergie dans les cellules qui sera restituée lors de l'hydrolyse de l'ATP en ADP. De nombreuses enzymes, réactions chimiques ou canaux transmembranaires ne pourraient pas fonctionner en l'absence d'ATP et donc de phosphates. Citons à titre d'exemple les fibres musculaires qui ne pourraient pas se contracter sans ATP et sans phosphates. Citons encore les fonctions de réabsorption tubulaires au niveau rénal. Sans ATP disponible et donc sans phosphate, les nombreux canaux ATPase dépendants de pourraient pas fonctionner.
- Rôle dans la signalisation intra-cellulaire : de nombreuses kinases (enzymes ajoutant un groupement phosphate sur une autre molécule) et de nombreuses phosphatases (enzymes ôtant un groupement phosphate sur une autre molécule) jouent un rôle crucial dans la signalisation intra-cellulaire. De nombreux récepteurs membranaires font en effet intervenir ces enzymes cytoplasmiques afin de transmettre un message intra-cellulaire via des séries de phosphorylations et/ou déphosphorylations. Le cycle cellulaire est ainsi gouverné par des kinases (cycline-dependent kinases ou Cdk).
- Rôle de tampon acide/base : le groupement phosphate est en fait un tri-acide pouvant accepter ou au contraire donner 3 protons H⁺ (PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} , H_2PO_4^- ,

H₃PO₄). Il constitue donc un des tampons acide/base permettant de maintenir le pH constant, à la fois dans le plasma, le milieu intra-cellulaire et les urines.

- Rôle structural enfin : les phosphates entrent dans la composition de nombreuses structures ou tissus de l'organisme. Citons comme exemple l'ADN ou acide désoxyribonucléique (contenant un groupement phosphate dans chaque base nucléique), ou encore les membranes plasmiques qui contiennent une grande quantité de phospholipides, ou enfin la matrice minérale osseuse et l'émail dentaire composés d'hydroxyapatite (cristal composé de calcium et de phosphates).

Ainsi, une carence en phosphates ou un excès de phosphates peuvent avoir des conséquences néfastes pour l'organisme à long terme :

- Carence en phosphates : déficit énergétique (cachexie, faiblesse musculaire, cardiomyopathie dilatée...), rachitisme, caries dentaires...
- Excès de phosphates : calcifications cardio-vasculaires et des tissus mous, majoration du risque de mortalité cardio-vasculaire...

Si le risque cardio-vasculaire associé à l'hyperphosphatémie prolongée chez les insuffisants rénaux terminaux et les dialysés est connu depuis longtemps, des études récentes montrent qu'il en va de même chez les sujets avec une fonction rénale normale. Le fait de présenter une phosphatémie à jeun élevée ou normale haute semble augmenter le risque de mortalité cardio-vasculaire. De même, le fait d'avoir une phosphaturie des 24h élevée (témoignant surtout d'apports alimentaires en phosphates élevés) semble augmenter ce risque (37–41).

Concernant la régulation de la phosphatémie, il semble que celle-ci ne soit pas régulée de façon aussi étroite que la concentration plasmatique d'autres électrolytes. En effet, alors que la calcémie, la kaliémie, le pH sanguin, l'osmolalité plasmatique... sont régulées de façon stricte et qu'une petite variation de leur valeur peut avoir des conséquences graves voire mortelles, la phosphatémie semble régulée de façon moins précise.

Ceci semble être dû à plusieurs facteurs.

- Tout d'abord, une faible variation de la phosphatémie n'a pas de conséquences néfastes à court terme, contrairement à d'autres électrolytes.
- D'autre part, il ne semble pas exister un organe particulier, lieu spécifique de détection des variations de phosphatémie afin de réguler cette dernière (« sensor »), comme c'est le cas pour les autres électrolytes (glandes parathyroïdes et calcémie ionisée, osmorécepteurs hypothalamiques et osmolalité plasmatique, zone glomérulée de la cortico-surrénale et kaliémie...).

Ainsi, la phosphatémie est régulée mais probablement de façon beaucoup plus indirecte que pour les autres électrolytes plasmatiques et avec un délai plus long faute de « sensors » capables de réagir rapidement à une petite variation de phosphatémie.

La phosphatémie « normale » est définie comme une phosphatémie comprise entre 0,8 et 1,4 mmol/L (variable selon les laboratoires), avec des variations au cours du nycthémère et notamment en fonction de la prise alimentaire.

Ainsi, la phosphatémie a tendance à diminuer légèrement après un repas riche en glucides notamment en raison du pic d'insulinémie post-prandiale qui entraîne un transfert de phosphates dans le compartiment intra-cellulaire. A l'inverse, après un repas très riche en calcium, la phosphatémie a tendance à augmenter en raison du freinage de la sécrétion de PTH par la charge calcique, ce qui favorise la réabsorption rénale des phosphates.

Au final, il convient de doser la phosphatémie d'un patient le matin à jeun afin d'éviter ces fluctuations liées à l'alimentation (42,43).

A noter aussi qu'en cas d'hémolyse du prélèvement sanguin, la phosphatémie peut être faussement augmentée (relargage de phosphates par les hématies hémolysées). Ainsi, l'idéal est de réaliser le prélèvement sans garrot et de l'acheminer rapidement au laboratoire (point commun avec le dosage de la kaliémie) (44).

Plusieurs hormones ou pseudo-hormones participent à la régulation de la phosphatémie :

- La PTH qui augmente le remodelage osseux et donc le relargage de phosphates dans le compartiment plasmatique et qui régule aussi l'excrétion rénale des phosphates (hormone phosphaturiante)
- FGF-23 et son co-récepteur Klotho qui régulent également l'excrétion rénale des phosphates (hormones phosphaturiantes)
- L'axe hormonal somatotrope avec la GH (hormone de croissance) et son médiateur IGF1 qui augmentent la réabsorption des phosphates dans le tubule rénal proximal
- La calcitriol ou vitamine D active qui favorise l'absorption digestive des phosphates

Les sujets sains absorbent en moyenne 600mg de phosphates par jour (pour un apport oral de 1000mg/jour), soit environ 25 mmol/jour. Lorsque le stock de phosphates dans l'organisme est à l'équilibre, les reins excrètent donc 600mg ou 25 mmol/jour de phosphates. Par ailleurs, la phosphatémie est en équilibre permanent avec les 2 organes de « stockage » des phosphates : le tissu osseux minéralisé et le milieu intra-cellulaire.

Ainsi classiquement, une hypophosphatémie peut être due :

- A un défaut d'apports (dénutrition, anorexie mentale) ou d'absorption digestive des phosphates (malabsorption, carence en vitamine D, chélateurs des phosphates...)
- A un transfert intra-cellulaire (syndrome de renutrition ou « refeeding syndrome »)
- A un transfert vers le tissu osseux (syndrome de l'os avide ou « hungry bone syndrome »)
- Ou à un excès d'excrétion rénale des phosphates primitif ou secondaire (tubulopathie proximale, hyperparathyroïdie primaire, excès de sécrétion de FGF-23)

A l'inverse, une hyperphosphatémie peut classiquement être due :

- A un apport massif en phosphates (perfusion intra-veineuse de phosphates, intoxication accidentelle, ingestion de solutions de préparation colique pour coloscopie) ou une hyperabsorption digestive massive de phosphates (intoxication à la vitamine D)
- A un relargage massif de phosphates par les cellules (lyse tumorale, hémolyse aiguë et massive, rhabdomyolyse)
- A un relargage massif de phosphates par le tissu osseux (ostéolyse massive)
- A une insuffisance rénale ou à un excès de réabsorption tubulaire des phosphates (hypoparathyroïdie, résistance ou déficit en FGF-23, excès de GH)

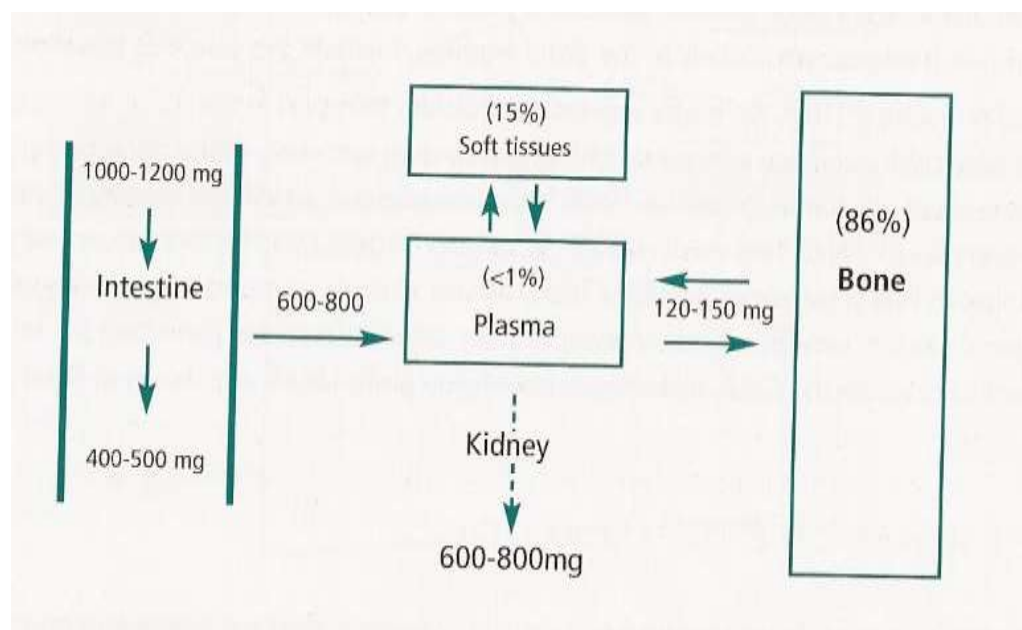
Toutefois, l'organe où a réellement lieu la régulation de la phosphatémie est le rein et plus précisément le tube contourné proximal. En effet, les phosphates inorganiques plasmatiques (Pi) sont filtrés à 100% au niveau du glomérule et sont ensuite réabsorbés à hauteur de 85% dans le tubule contourné proximal. Or, cette fraction réabsorbée (taux de réabsorption des phosphates ou TRP) est variable de même que la quantité maximale de phosphates qui peut être réabsorbée chaque minute par millilitre de filtrat glomérulaire produit. Cette grandeur surnommée Tm/DFG des phosphates ou capacité maximale de réabsorption des phosphates est variable entre les sujets et chez un même sujet au fil du temps.

Ainsi, une variation de la phosphatémie (notamment dans le cas de l'hyperphosphatémie) est presque toujours due à une anomalie de la filtration ou de la réabsorption des phosphates par le rein.

Les causes dites d'origine digestive, osseuse ou cellulaire sont le plus souvent associées à une anomalie rénale pour expliquer une hyperphosphatémie.

Prenons l'exemple du syndrome de lyse tumorale. Les cellules libèrent massivement des phosphates dans le milieu extra-cellulaire. Cependant, les reins permettant une élimination rapide d'une quantité importante de phosphates, la présence d'une hyperphosphatémie est généralement expliquée par la coexistence d'une insuffisance rénale (aiguë ou chronique).

C'est donc essentiellement la fonction rénale (filtration glomérulaire et réabsorption tubulaire proximale) qui détermine la phosphatémie, sous le contrôle d'hormones modulatrices.



Absorption et excrétion journalière de phosphates chez les sujets sains

Mineral and bone disorders associated with chronic kidney disease – KDIGO

2) Régulation de la réabsorption tubulaire proximale des phosphates

Comme nous l'avons déjà signalé, le tubule contourné proximal est le lieu principal de réabsorption des phosphates connu à ce jour.

100% des phosphates inorganiques plasmatiques (Pi) sont filtrés au niveau glomérulaire, ce qui représente en moyenne une charge filtrée quotidienne de 150 mmol/24h.

En moyenne, 85% de ces phosphates filtrés sont réabsorbés (TRP = 85%) et donc 15% sont excrétés quotidiennement (FE des phosphates = 15%), ce qui représente une phosphaturie quotidienne d'environ 20 à 25 mmol/24h.

La phosphaturie des 24h est en principe égale à la quantité de phosphates absorbés quotidiennement par le tube digestif (600 mg environ soit 25 mmol/24h), de sorte que le stock de phosphates de l'organisme reste à l'équilibre et que la phosphatémie reste comprise entre 0,8 et 1,4 mmol/L.

Au niveau des cellules du tube contourné proximal, les phosphates sont réabsorbés activement et de façon couplée au sodium par 2 types de canaux : NPT2a et NPT2c (NPT2b étant situé dans le tube digestif et étant chargé de l'absorption digestive des phosphates).

Ces canaux sont modulés par plusieurs hormones (45–49) :

- la PTH qui agit sur son récepteur PTH-R présent également au niveau du tube contourné distal (où la PTH stimule la réabsorption de calcium). Au niveau proximal, la PTH inhibe la réabsorption des phosphates et est donc une phosphatonine (hormone phosphaturiante). Signalons que le récepteur PTH-R est un récepteur agissant sur une adénylate cyclase et ayant comme médiateur cytoplasmique l'AMP cyclique. Le dosage de l'AMP cyclique urinaire a d'ailleurs été utilisé comme marqueur de l'action de la PTH sur les cellules tubulaires proximales (AMPc dit « néphrogénique »). Cet AMPc inactive alors une protéine située au pôle apical de la cellule tubulaire qui joue le rôle de « protectrice » des canaux NPT2a : la protéine NHERF1.
- FGF-23 (sécrétion par les ostéocytes en réponse à une hyperphosphatémie notamment) qui se lie à son récepteur FGF-R2 et à un autre corécepteur nécessaire à son action rénale : Klotho (sécrétion par le tubule rénal distal). Ce complexe FGF-23/Klotho agit comme une phosphatonine en inhibant la réabsorption des phosphates (endocytose des canaux NPT2a et NPT2c dans le tube proximal). A noter d'ailleurs que dans l'insuffisance rénale chronique, FGF-

23 s'élève très précocement en réponse à l'hyperphosphatémie provoquée par la baisse du DFG. Cette augmentation de FGF-23 est initialement salutaire et permet de limiter la hausse de la phosphatémie en favorisant l'excrétion urinaire des phosphates filtrés mais aussi en inhibant la synthèse de calcitriol ce qui diminue donc indirectement l'absorption digestive des phosphates. Mais ce mécanisme compensateur est rapidement dépassé en raison de la baisse de la charge filtrée (baisse du DFG) mais aussi en raison d'une probable résistance du tubule proximal à l'action de FGF-23, elle-même liée à un déficit en Klotho. Par ailleurs, cette augmentation sanguine des taux de FGF-23 semble avoir des effets néfastes sur le long terme, notamment sur le remodelage cardio-vasculaire (50–53).

- l'axe endocrinien somatotrope avec l'hormone de croissance GH et son médiateur hépatique IGF1. L'axe somatotrope favorise la réabsorption des phosphates par un mécanisme de signalisation intra-cellulaire encore mal compris. Cela explique la constatation d'une hyperphosphatémie fréquente dans l'acromégalie.

Pour schématiser :

- 2 hormones diminuent le TRP : la PTH et FGF-23 (en présence de Klotho)
- 1 hormone augmente le TRP : l'hormone de croissance

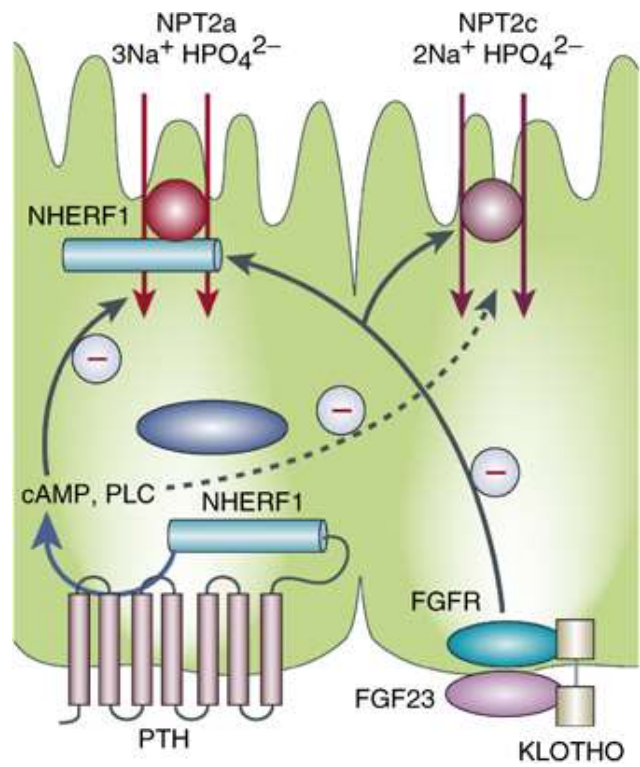


Schéma dû à l'obligeance du Pr D. Prié

3) Méthodes de mesure de la réabsorption proximale des phosphates

Il est relativement facile de mesurer le taux de réabsorption des phosphates (TRP).
En effet :

$$\text{TRP} = 1 - \text{FE phosphates}$$

Or, la fraction d'excrétion des phosphates (FE phosphates) est égale au rapport de la clairance des phosphates rapportée au DFG. Il s'agit de la proportion des phosphates filtrés par le glomérule qui est réellement excrétée dans les urines et qui n'est donc pas réabsorbée par le tubule.

Si l'on veut calculer la FE phosphates à un instant t (le matin à jeun de préférence pour s'affranchir des fluctuations de la phosphatémie liées à l'alimentation), il suffit de connaître le DFG du patient, sa phosphatémie le matin à jeun et sa phosphaturie le matin à jeun (sur un échantillon d'urines fraîches).

$$\text{FE phosphates} = \text{clairance des phosphates} / \text{DFG}$$

$$\begin{aligned} \text{Avec Clairance des phosphates} &= U_x V / P \text{ phosphates} \\ &= (\text{phosphaturie} \times \text{débit d'urines}) / \text{phosphatémie} \end{aligned}$$

$$\text{Soit FE phosphates} = (\text{phosphaturie} \times \text{débit d'urines}) / (\text{phosphatémie} \times \text{DFG})$$

$$\text{Et TRP} = 1 - (\text{phosphaturie} \times \text{débit d'urines}) / (\text{phosphatémie} \times \text{DFG})$$

Cependant, Bijvoet a montré que le TRP est un indicateur ne permettant pas d'apprécier si la réabsorption tubulaire proximale des phosphates est adaptée ou non à la phosphatémie (54).

Un TRP à 90 % peut paraître normal voire élevé mais sera par exemple inadapté chez un patient en hypophosphatémie profonde. En effet, dans ce cas, le tubule proximal devrait en théorie augmenter la réabsorption des phosphates pour compenser l'hypophosphatémie et on attendrait plutôt un TRP proche de 100%.

A l'inverse, un TRP à 77% peut paraître normal voire bas mais sera par exemple inadapté chez un patient ayant une hyperphosphatémie importante. En effet, dans ce cas de figure, le tubule proximal devrait en théorie limiter la réabsorption des phosphates pour compenser l'hyperphosphatémie et on attendrait un TRP < 70%.

Il convient donc de mesurer plutôt la capacité maximale de réabsorption des phosphates. Cette grandeur appelée aussi T_m/DFG des phosphates correspond en fait à la quantité maximale de phosphates qui peut être réabsorbée par le tubule proximal par millilitre de filtrat glomérulaire.

Pour le mesurer, il faut en principe réaliser un test de charge intra-veineuse en phosphates. En augmentant ainsi artificiellement la phosphatémie, on sature ainsi l'ensemble des canaux NPT2a et NPT2c du tube proximal et on peut mesurer le Tm/DFG de façon très fiable.

Le Tm/DFG correspond pour simplifier à la valeur du débit de phosphates filtrés pour laquelle la réabsorption maximale des phosphates dans le tube proximal est atteinte.

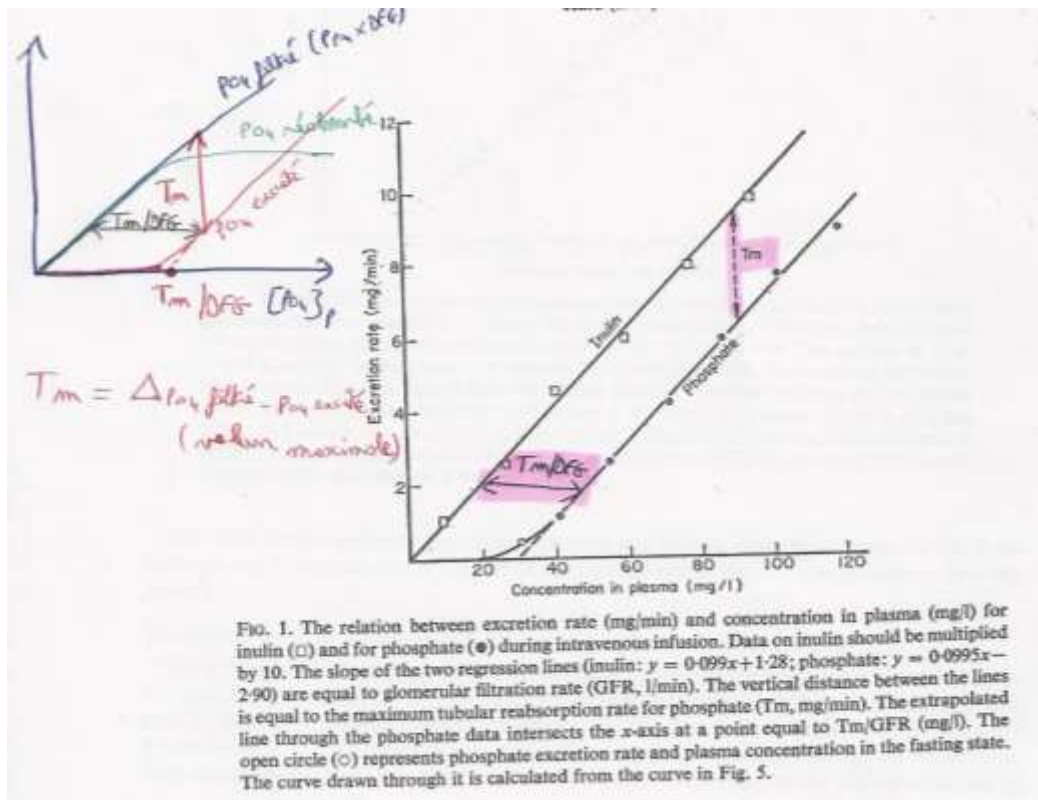
Les valeurs considérées comme normales du Tm/DFG des phosphates sont comprises entre 0,8 et 1,4 mmol/L de filtrat glomérulaire (valeurs quasi-superposables à celles de la phosphatémie « physiologique »).

Prenons l'exemple d'une hypophosphatémie profonde. Il est intéressant de connaître le Tm/DFG des phosphates pour savoir si l'hyperphosphatémie est liée à une fuite rénale de phosphates ou à une cause extra-rénale.

Dans les 2 cas de figure, le TRP calculé à l'état basal paraîtra adapté et proche de 100%. En effet, même dans le cas de la tubulopathie proximale, la phosphatémie étant effondrée, la charge filtrée en phosphates devient très faible et le tube proximal même défaillant est capable de réabsorber la quasi-totalité de ces phosphates filtrés. La phosphaturie est donc très faible et le TRP paraît adapté. Toutefois, si on perfuse du phosphate à ce patient, on augmentera artificiellement sa phosphatémie et la charge filtrée de phosphates. Cela permettra de démasquer la tubulopathie proximale, car dans ce cas de figure, on observera une élévation de la phosphaturie précocement, alors que la phosphatémie reste basse. Le Tm/DFG bas permettra ainsi de faire le diagnostic du défaut de réabsorption proximale des phosphates, alors que le TRP était pris en défaut et indiquait une valeur faussement « normale » à l'état basal.

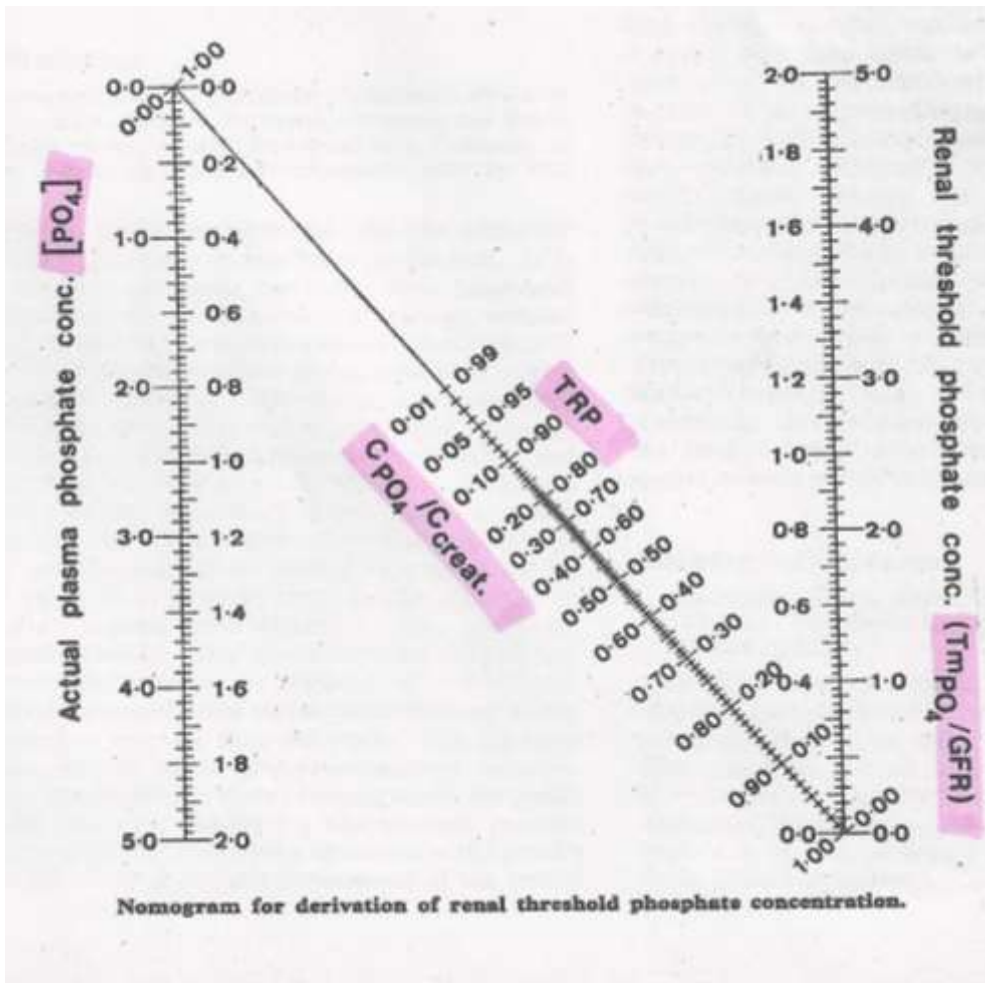
Mais ce test de charge en phosphates n'est pas simple à réaliser en pratique courante. Ainsi, Bijvoet a réalisé un nomogramme qui permet d'estimer le Tm/DFG à partir du TRP (plus facile à calculer) et de la phosphatémie du patient. Bien que moins précis que le gold-standard qui est le test de charge en phosphates, ce nomogramme de Bijvoet est désormais utilisé dans la plupart des services d'explorations fonctionnelles rénales pour estimer la capacité de réabsorption tubulaire proximale des phosphates (55).

Par ailleurs, Bijvoet a aussi montré qu'il y a une corrélation quasi-parfaite entre la phosphatémie d'un patient et son Tm/DFG des phosphates. En d'autres termes, c'est bien le rein (et plus précisément le tube proximal) qui régule le niveau de phosphatémie. Si le Tm/DFG baisse (défaut de réabsorption des phosphates), la phosphatémie baisse. A l'inverse si le Tm/DFG augmente (hyperréabsorption tubulaire des phosphates), la phosphatémie augmente (54).



Bijvoet et al, Clin. Sci., 1969

Relation entre le débit d'excrétion et la concentration plasmatique de l'inuline (ronds pleins) et des phosphates (ronds clairs) chez un sujet sain à jeun. La réabsorption maximale des phosphates (mg/min) est indiquée par la flèche verticale.



Bijvoet et al, The Lancet, 1975

Nomogramme pour la mesure du T_m des phosphates établi par Bijvoet (1975).

4) Hyperphosphatémie chez les drépanocytaires : une description ancienne

Depuis les années 70, des cas d'hyperphosphatémie parfois très importante ont été décrits parmi les patients drépanocytaires aussi bien adultes qu'enfants. La tentation était alors grande au départ de rattacher cette hyperphosphatémie à l'hémolyse chronique des drépanocytaires puisque tout phénomène de lyse cellulaire est susceptible de libérer des phosphates dans le plasma. Cependant, comme nous venons de le démontrer, la phosphatémie est avant tout régulée par les reins et est fixée par le Tm/DFG des phosphates. Même dans le cas d'une hémolyse massive, l'hyperphosphatémie constatée n'est qu'en partie liée à la lyse cellulaire et cette dernière n'est pas suffisante pour entraîner une hyperphosphatémie prolongée. C'est la présence d'une insuffisance rénale associée dans la plupart des cas qui explique cette élévation prolongée de la phosphatémie.

Ainsi, la clé de cette hyperphosphatémie du drépanocytaire semble se trouver dans les reins.

L'équipe de De Jong et Van Eps s'est intéressée à cette question dans le milieu des années 70 et a démontré chez un petit groupe de 12 patients que la phosphatémie était élevée (moyenne du groupe à 1.52 mmol/L) tandis que leur DFG était normal ou augmenté (hyperfiltration glomérulaire). Par ailleurs, cette équipe a mesuré chez ces patients le Tm/DFG des phosphates par un test de charge en phosphates et a constaté que ce Tm/DFG était très élevé (moyenne du groupe à 1.57 mmol/L de filtrat glomérulaire). L'équipe a alors émis une hypothèse intéressante pour expliquer cette hyperréabsorption tubulaire des phosphates : une relative hypovolémie efficace liée à une perte de sel distale chez ces patients drépanocytaires pourrait entraîner une augmentation compensatrice de la réabsorption proximale de sodium. Les phosphates étant réabsorbés conjointement avec le sodium au niveau proximal, il en résulterait une hyperphosphatémie. Cependant, aucune de ces hypothèses n'a été testée. Par ailleurs, lorsque cette équipe a réalisé son étude, l'ensemble des acteurs de la réabsorption proximale des phosphates n'étaient pas encore connus, notamment les canaux NPT2a et NPT2c, FGF-23 et Klotho (24).

Par la suite, plusieurs études signalent une hyperphosphatémie chez les drépanocytaires liée à une augmentation de la réabsorption tubulaire des phosphates, mais aucune n'a mesuré l'ensemble des paramètres influençant cette réabsorption afin d'en comprendre la physiopathologie exacte (25–28).

Par ailleurs, les conséquences de cette hyperphosphatémie sur la morbi-mortalité de ces patients ne sont pas décrites.

Enfin, les données épidémiologiques manquent et aucune étude portant sur une grande cohorte de patients drépanocytaires n'a permis de fournir de prévalence de cette hyperphosphatémie.

5) Travail mené à Tenon

Lors de mon passage aux explorations fonctionnelles rénales à l'Hôpital Tenon de Paris (Mai à Octobre 2014), j'ai mené avec l'aide de toute l'équipe du service un travail de recherche concernant la prévalence, les déterminants et les conséquences cardiovasculaires de l'hyperphosphatémie chez les patients drépanocytaires. Nous avons pu rédiger un article en anglais sur ce sujet qui est en cours de publication actuellement. Cet article est présenté dans son intégralité à la fin de la Thèse (Annexe 1).

Voici ci-dessous un résumé en français du travail de recherche effectué.

Objectifs de l'étude :

- Evaluer la prévalence de l'hyperphosphatémie dans une population de patients drépanocytaires adultes
- Identifier dans cette population avec fonction rénale préservée les déterminants de cette hyperphosphatémie
- Evaluer si la présence d'une hyperphosphatémie représente dans cette population un facteur de risque cardiovasculaire

Matériel et méthodes :

Dans cette étude observationnelle monocentrique, la prévalence de l'hyperphosphatémie (définie par une phosphatémie à jeun supérieure à 1,31 mmol/l soit 4,06 mg/dl correspondant à la limite supérieure du laboratoire) a été étudiée dans une cohorte de 429 patients drépanocytaires adultes tandis que les déterminants de cette hyperphosphatémie ont été analysés dans un sous-groupe bien phénotypé de 75 patients adressés dans notre département d'explorations fonctionnelles rénales pour une évaluation de leur néphropathie drépanocytaire (les patients avec un DFG inférieur à 60 ml/Min/1.73m² ont été exclus de l'analyse). Pour chaque patient, nous avons collecté les données médicales concernant notamment les complications et les traitements de la drépanocytose, le DFG mesuré par méthode isotopique (clairance urinaire du ⁵¹Cr-EDTA), le Tm/DFG des phosphates en utilisant le nomogramme de Bijvoet, une évaluation hormonale et cardiovasculaire incluant la mesure de la vitesse de l'onde de pouls et une échocardiographie. L'ensemble de ces données ont été comparées entre les groupes de phosphatémie normale et élevée.

Résultats :

La prévalence de l'hyperphosphatémie est de 12,8% dans la population totale et de 42% dans notre sous-groupe bien phénotypé. La comparaison des données entre les 2 groupes (phosphatémie élevée et normale) montre une augmentation significative de la réabsorption tubulaire des phosphates et de l'acide urique (évalués par le Tm/DFG des phosphates et la FE de l'acide urique), un débit d'albuminurie et un taux plasmatique de SDMA (symmetrical dimethyl-arginine) plus élevés dans le groupe de phosphatémie élevée (respectivement $p = 0,0001$; $0,03$; $0,01$; $0,01$). Par ailleurs, nous avons retrouvé dans ce groupe une plus grande fréquence de survenue d'accidents vasculaires cérébraux ($p = 0,03$). Les hormones régulant l'homéostasie des phosphates (PTH, FGF23, Klotho et IGF1) ont des valeurs plasmatiques similaires dans les 2 groupes avec des valeurs anormalement élevées pour FGF23 suggérant une résistance tubulaire à l'action de FGF23. Les paramètres cardiovasculaires sont également identiques à l'exception notable de la vitesse de régurgitation tricuspидienne (IT) qui est augmentée dans le groupe phosphatémie élevée ($p = 0,01$). Après ajustements, une valeur plasmatique élevée de SDMA (OR = 10,2 pour le tertile supérieur de SDMA ; $p = 0,02$) et une IT élevée supérieure à 2,5 m/s (OR = 7,9 ; $p = 0,02$) sont les deux seuls facteurs de risque cardiovasculaires indépendants associés à l'hyperphosphatémie. Cela suggère donc une plus grande prévalence d'hypertension artérielle pulmonaire chez les drépanocytaires hyperphosphatémiques.

Discussion et conclusion :

L'hyperphosphatémie dans la population drépanocytaire est donc fréquente avec une prévalence particulièrement élevée chez les patients ayant une néphropathie drépanocytaire en l'absence de réduction du DFG. Elle est liée à une réabsorption augmentée de différentes substances au niveau du tube contourné proximal, parmi lesquelles les phosphates, l'acide urique et probablement aussi SDMA.

Le mécanisme physiopathologique de cette hyperréabsorption n'est pas identifié car non expliqué par les hormones connues pour réguler le Tm/DFG des phosphates comme la PTH, le FGF23, IGF1 ou Klotho. Il s'agit donc très probablement d'un mécanisme « primitif » du tube contourné proximal indirectement en rapport avec une hémolyse chronique puisque aucun marqueur conventionnel d'hémolyse n'apparaît associé à ce phénotype d'hyperphosphatémie. Parmi les mécanismes possibles à l'origine de cette hyperréabsorption, l'accumulation des produits de dégradation de l'hémoglobine comme l'hème et/ou des produits de dégradation des noyaux cellulaires comme les ADMA et SDMA sont des hypothèses qu'il conviendrait de tester dans des modèles expérimentaux.

Nos résultats suggèrent également que l'hyperphosphatémie chez les patients drépanocytaires devrait être considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire.

Ce phénomène serait responsable d'une atteinte de la microcirculation avec dysfonction endothéliale via une toxicité directe mais aussi médiée par une élévation plasmatique d'inhibiteurs de la NO synthase (élévation des ADMA, SDMA). Il serait également responsable d'une atteinte des gros vaisseaux et du coeur avec une prévalence plus élevée d'accidents vasculaires cérébraux et d'hypertension artérielle pulmonaire, cette dernière étant un facteur pronostique de mortalité dans cette population.

Dans cette perspective, la réalisation d'une étude interventionnelle visant à tester une éventuelle protection cardiovasculaire des chélateurs des phosphates dans cette population serait intéressante à envisager.

V) Conclusion

Pour comprendre et maîtriser la physiologie de l'homéostasie du milieu intérieur telle que la définissait Claude Bernard au XIX^{ème} siècle, il est impossible de faire l'impasse sur la physiologie rénale. En effet, quel organe mieux que les reins s'adapte de façon continue aux apports de liquides, de nutriments, d'électrolytes, de substances exogènes et endogènes et assure un parfait équilibre entre entrées et sorties de façon à maintenir la composition de nos fluides constante ?

Par ailleurs, les tubules rénaux sont le site du néphron où a lieu de façon élective cette fine régulation. En effet, les tubules permettent de transformer quotidiennement 180 litres de fluide glomérulaire filtré passivement et ressemblant approximativement au sérum sanguin dans sa composition en urine dont le volume et la composition sont le reflet parfait des substances apportées ou produites en excès dans notre milieu intérieur.

Pour appréhender la physiologie d'un organe, qu'y a-t-il de mieux qu'un modèle physiopathologique ? En comprenant les conséquences du dysfonctionnement d'un organe, on peut en déduire ses fonctions physiologiques.

Le rein drépanocytaire est en cela passionnant. Toutes les parties du néphron sont en effet atteintes progressivement par les phénomènes ischémiques et hémolytiques chroniques. Il en va de même pour les tubules rénaux. Chaque segment tubulaire est atteint avec une gravité variable, ce qui mène au final à un tableau de tubulopathie rénale complexe.

Etudier la tubulopathie drépanocytaire et les troubles hydro-électrolytiques qui en découlent consiste finalement à se plonger dans l'étude de la physiologie tubulaire. On pourrait même dire que la tubulopathie drépanocytaire est une synthèse de l'ensemble des désordres hydro-électrolytiques.

Les dysfonctions tubulaires distales sont les mieux décrites, probablement parce qu'il s'agit d'un déficit de fonction (défaut de concentration des urines, défaut d'acidification rénale...).

En revanche, les fonctions tubulaires proximales sont beaucoup moins étudiées et leur physiopathologie est moins bien comprise. Il semble exister, comme nous l'avons montré, une hyperactivité du tube proximal dont les fonctions de réabsorption sont augmentées.

Le travail réalisé aux explorations fonctionnelles rénales à l'Hôpital Tenon de Paris s'est intéressé tout particulièrement au métabolisme des phosphates dans la drépanocytose.

J'ai eu l'occasion durant ces 6 mois passés dans le service du Pr Haymann de rencontrer régulièrement et de pouvoir examiner des patients drépanocytaires.

J'ai eu aussi l'opportunité d'utiliser les nombreuses données cliniques, biologiques et cardiovasculaires collectées chez ces patients afin d'étudier leur métabolisme phosphocalcique, leur physiologie rénale et les conséquences de leur maladie sur le système cardiovasculaire.

J'ai ainsi été initié au travail de recherche en analysant avec le Pr Haymann cette mine d'informations et en réalisant un travail bibliographique conséquent. Nous avons ainsi pu écrire un article sur ce sujet qui est actuellement soumis à une revue en langue anglaise.

Ce travail m'a donc permis de construire un « pont » entre l'activité clinique habituelle qui m'est chère et le travail de recherche scientifique.

Mais surtout, j'ai eu le privilège de découvrir cette maladie fascinante qu'est la drépanocytose, de mieux comprendre sa physiopathologie et ses différentes atteintes systémiques et de pouvoir consolider mes connaissances sur les désordres hydro-électrolytiques et la physiologie au sens large.

Bibliographie

1. Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil J-A, Bartolucci P, et al. [French guidelines for the management of adult sickle cell disease: 2015 update]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne*. 2015 May 11;36(5 Suppl 1):5S3–84.
2. Amoako N, Asante KP, Adjei G, Awandare GA, Bimi L, Owusu-Agyei S. Associations between red cell polymorphisms and Plasmodium falciparum infection in the middle belt of Ghana. *Plos One*. 2014;9(12):e112868.
3. Edington GM, Lehmann H. Sickle-cell trait and malaria in Africa. *Bull World Health Organ*. 1956;15(3-5):837–42.
4. Bensinger TA, Gillette PN. Hemolysis in sickle cell disease. *Arch Intern Med*. 1974 Apr;133(4):624–31.
5. Sears DA, Anderson PR, Foy AL, Williams HL, Crosby WH. Urinary iron excretion and renal metabolism of hemoglobin in hemolytic diseases. *Blood*. 1966 Nov;28(5):708–25.
6. Wood KC, Granger DN. Sickle cell disease: role of reactive oxygen and nitrogen metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007 Sep;34(9):926–32.
7. Haymann J-P, Stankovic K, Levy P, Avellino V, Tharaux P-L, Letavernier E, et al. Glomerular hyperfiltration in adult sickle cell anemia: a frequent hemolysis associated feature. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 May;5(5):756–61.
8. Masera N, Tavecchia L, Pozzi L, Riva F, Vimercati C, Calabria M, et al. Periodic erythroexchange is an effective strategy for high risk paediatric patients with sickle-cell disease. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. 2007 Dec;37(3):241–7.
9. Aliyu ZY, Tumblin AR, Kato GJ. Current therapy of sickle cell disease. *Haematologica*. 2006 Jan;91(1):7–10.
10. Bolaños-Meade J, Brodsky RA. Blood and marrow transplantation for sickle cell disease: is less more? *Blood Rev*. 2014 Nov;28(6):243–8.
11. Abbott KC, Hypolite IO, Agodoa LY. Sickle cell nephropathy at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. *Clin Nephrol*. 2002 Jul;58(1):9–15.
12. Morgan AG, De Ceulaer K, Serjeant GR. Glomerular function and hyperuricaemia in sickle cell disease. *J Clin Pathol*. 1984 Sep;37(9):1046–9.
13. De Jong PE, Stadius van Eps LW. Sickle cell nephropathy: new insights into its pathophysiology. *Kidney Int*. 1985 May;27(5):711–7.
14. Allon M. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Arch Intern Med*. 1990 Mar;150(3):501–4.
15. Stadius van Eps LW, Pinedo-Veels C, de Vries GH, de Koning J. Nature of concentrating defect in sickle-cell nephropathy. *Microradioangiographic studies*. *Lancet Lond Engl*. 1970 Feb 28;1(7644):450–2.

16. Hatch FE, Culbertson JW, Diggs LW. Nature of the renal concentrating defect in sickle cell disease. *J Clin Invest.* 1967 Mar;46(3):336–45.
17. Black DA. The renal concentrating mechanism. *Anglo-Ger Med Rev Dtsch-Engl Med Rundsch.* 1966 Dec;3(2):176–9.
18. Marchese G. [Critical observations on the countercurrent urinary concentration system. II. Anatomophysiological considerations]. *Recenti Prog Med.* 1967 Mar;46(3):286–304.
19. Sands JM, Layton HE. The physiology of urinary concentration: an update. *Semin Nephrol.* 2009 May;29(3):178–95.
20. Maurel S, Stankovic Stojanovic K, Avellino V, Girshovich A, Letavernier E, Grateau G, et al. Prevalence and correlates of metabolic acidosis among patients with homozygous sickle cell disease. *Clin J Am Soc Nephrol Cjasn.* 2014 Apr;9(4):648–53.
21. Koeppen BM, Steinmetz PR. Basic mechanisms of urinary acidification. *Med Clin North Am.* 1983 Jul;67(4):753–70.
22. Arruda JA, Kurtzman NA. Mechanisms and classification of deranged distal urinary acidification. *Am J Physiol.* 1980 Dec;239(6):F515–523.
23. Eladari D, Chambrey R. Ammonium transport in the kidney. *J Nephrol.* 2010 Dec;23 Suppl 16:S28–34.
24. De Jong PE, de Jong-van Den Berg LT, Stadius van Eps LW. The tubular reabsorption of phosphate in sickle-cell nephropathy. *Clin Sci Mol Med.* 1978 Nov;55(5):429–34.
25. Raj VMS, Freundlich M, Hamideh D, Alvarez O, Seeherunvong W, Abitbol C, et al. Abnormalities in renal tubular phosphate handling in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Aug 17;
26. Al-Harbi N, Annobil SH, Abbag F, Adzaku F, Bassuni W. Renal reabsorption of phosphate in children with sickle cell anemia. *Am J Nephrol.* 1999;19(5):552–4.
27. Oladipo OO, Temiye EO, Ezeaka VC, Obomanu P. Serum magnesium, phosphate and calcium in Nigerian children with sickle cell disease. *West Afr J Med.* 2005 Jun;24(2):120–3.
28. Smith EC, Valika KS, Woo JE, O'Donnell JG, Gordon DL, Westerman MP. Serum phosphate abnormalities in sickle cell anemia. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med New York N.* 1981 Nov;168(2):254–8.
29. De Jong PE, de Jong-van den Berg LT, Sewrajsingh GS, Schouten H, Donker AJ, Stadius van Eps LW. Beta-2-microglobulin in sickle cell anaemia. Evidence of increased tubular reabsorption. *Nephron.* 1981;29(3-4):138–41.
30. Reynolds MD. Gout and hyperuricemia associated with sickle-cell anemia. *Semin Arthritis Rheum.* 1983 May;12(4):404–13.
31. Arlet J-B, Ribeil J-A, Chatellier G, Pouchot J, de Montalembert M, Prié D, et al. [Hyperuricemia in sickle cell disease in France]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* 2012 Jan;33(1):13–7.

32. Diamond HS, Meisel A, Sharon E, Holden D, Cacatian A. Hyperuricosuria and increased tubular secretion of urate in sickle cell anemia. *Am J Med.* 1975 Dec;59(6):796–802.
33. Walker BR, Alexander F. Uric acid excretion in sickle cell anemia. *Jama J Am Med Assoc.* 1971 Jan 11;215(2):255–8.
34. De Ceulaer K, Morgan AG, Choo-Kang E, Wilson WA, Serjeant GR. Serum urate concentrations in homozygous sickle cell disease. *J Clin Pathol.* 1981 Sep;34(9):965–9.
35. Peterson OW, Gushwa LC, Blantz RC. An analysis of glomerular-tubular balance in the rat proximal tubule. *Pflügers Arch Eur J Physiol.* 1986 Aug;407(2):221–7.
36. Romano G, Favret G, Damato R, Bartoli E. Proximal reabsorption with changing tubular fluid inflow in rat nephrons. *Exp Physiol.* 1998 Jan;83(1):35–48.
37. Aronson D, Kapeliovich M, Hammerman H, Dragu R. The relation between serum phosphorus levels and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Plos One.* 2013;8(3):e58348.
38. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, Ishani A, Kalra PA. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol Jasn.* 2009 Feb;20(2):397–404.
39. Lopez FL, Agarwal SK, Grams ME, Loehr LR, Soliman EZ, Lutsey PL, et al. Relation of serum phosphorus levels to the incidence of atrial fibrillation (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol.* 2013 Mar 15;111(6):857–62.
40. Ketteler M, Wolf M, Hahn K, Ritz E. Phosphate: a novel cardiovascular risk factor. *Eur Heart J.* 2013 Apr;34(15):1099–101.
41. Park KS, Chang JW, Kim TY, Kim HW, Lee EK, Kim H-S, et al. Lower concentrations of serum phosphorus within the normal range could be associated with less calcification of the coronary artery in Koreans with normal renal function. *Am J Clin Nutr.* 2011 Dec;94(6):1465–70.
42. Min HK, Jones JE, Flink EB. Circadian variations in renal excretion of magnesium, calcium, phosphorus, sodium, and potassium during frequent feeding and fasting. *Fed Proc.* 1966 Jun;25(3):917–21.
43. Torre D, Travia L. [INFLUENCE OF REPEATED FASTING AND REALIMENTATION ON VARIATIONS IN INORGANIC PHOSPHORUS AND ALKALINE PHOSPHATASES IN THE BLOOD OF PIGEONS]. *Riv Biol.* 1964;57:SUPPL L:91–106.
44. Ali D, Sacchetto E, Dumontet E, Le Carrer D, Orsonneau J-L, Delaroche O, et al. [Hemolysis influence on twenty-two biochemical parameters measurement]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2014 Jun;72(3):297–311.
45. Prié D, Torres PU, Friedlander G. [A new axis of phosphate balance control: fibroblast growth factor 23-Klotho]. *Néphrologie Thérapeutique.* 2009 Nov;5(6):513–9.
46. Goetz R, Mohammadi M. Exploring mechanisms of FGF signalling through the lens of structural biology. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013 Mar;14(3):166–80.
47. Gattineni J, Bates C, Twombly K, Dwarakanath V, Robinson ML, Goetz R, et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009 Aug;297(2):F282–291.

48. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:503–33.
49. Koizumi M, Komaba H, Fukagawa M. Parathyroid function in chronic kidney disease: role of FGF23-Klotho axis. *Contrib Nephrol.* 2013;180:110–23.
50. Olauson H, Larsson TE. FGF23 and Klotho in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013 Jul;22(4):397–404.
51. Mituła I, Gołembiewska E, Ciechanowski K, Siuda A. [FGF-23 and Klotho protein - new markers in chronic kidney disease?]. *Pol Merkur Lek Organ Pol Towar Lek.* 2013 Apr;34(202):235–8.
52. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, et al. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol Jasn.* 2011 Oct;22(10):1913–22.
53. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu M-C, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011 Nov;121(11):4393–408.
54. Bijvoet OL. Relation of plasma phosphate concentration to renal tubular reabsorption of phosphate. *Clin Sci.* 1969 Aug;37(1):23–36.
55. Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet Lond Engl.* 1975 Aug 16;2(7929):309–10.

Annexe 1 : article soumis

Correlates of high serum phosphorus in adult sickle cell patients: evidence for a cardiovascular morbidity.

B Savenkoff, L Benzerara, K Stankovic, V Avellino, S Mattioni, R Girot, G Grateau, E Letavernier, F Lionnet, JP Haymann

Abstract

Introduction

High serum phosphorus is reported in sickle cell anemia (SCA) patients with preserved renal function raising the issues of its prevalence and the underlying mechanisms at play. The aim of the study is to identify potential renal and/or hormonal dysregulation and to check whether the presence of a high serum phosphorus concentration would be a cardiovascular risk factor.

Material and Methods

In this observational study, the prevalence of high serum phosphorus (defined by a fasting serum phosphorus above 4.06 mg/l, corresponding to the lab upper limit value) was assessed in a cohort of 429 adult SCA patients whereas its correlates were analyzed in a well phenotyped subgroup of 75 SCA patients referred to our department of physiology for evaluation of a sickle cell associated nephropathy (SCAN) (patients with a measured GFR under 60 ml/min/1.73m² were excluded from the analysis). For each patient a careful medical history, a measured GFR using urinary ⁵¹Cr EDTA clearance, maximal phosphate tubular reabsorption assessed using Bijvoet nomogram, hormonal and cardiovascular evaluation including pulse wave velocity and echocardiography were undertaken. Clinical, biological and cardiovascular parameters were compared between the high and normal serum phosphorus groups.

Results

Prevalence of high serum phosphorus is 12.8% in the whole population and 42% in our well phenotyped subgroup. Comparison of the two groups shows an increased phosphate and urate tubular reabsorption (assessed by Tm/DFG and urate excretion fraction), albuminuria, and plasma SDMA in the high phosphate group altogether with a past history of strokes (respectively p=0.0001, 0.03, 0.01, 0.01, and 0.03). Hormones regulating phosphate homeostasis (PTH, FGF23, IGF1 and Klotho) are similar between the two groups with unusual high plasma FGF23 levels. Cardiovascular parameters are also similar except for tricuspid regurgitation velocity (TRV) which is increased in the high serum phosphorus group (p=0.01). After adjustments, a high SDMA (OR =10.2 for SDMA upper tertile, p=0.02) and a high TRV (OR =7.9 for TRV>2.5 m/s, p=0.02) are the only two independent risk factors associated with high serum phosphorus level suggesting a higher prevalence of pulmonary hypertension in this population.

Conclusion

High serum phosphorus is a frequent finding, with a high prevalence in SCAN population, which appears related to an unraveled tubular hyper-reabsorption of different solutes including phosphate, urate and probably also SDMA. Thus, our data suggest that high serum phosphorus level should be considered as a true cardiovascular risk factor, noteworthy associated with pulmonary hypertension, a known strong predictor of mortality in SCA patients.

Introduction:

Homozygous sickle cell anemia (SCA) is the most common monogenic disease worldwide especially in African countries or in persons of African ascendance. Life expectancy has been dramatically improved thanks to a better prevention and treatment of acute SCA complications (such as infections, vaso occlusive crisis, strokes, acute chest syndrome...), but also chronic complications such as pulmonary hypertension or end stage renal disease (ESRD) (1). Among chronic SCA complications, renal involvement called sickle cell associated nephropathy (SCAN) which includes micro or macroalbuminuria, hyperfiltration and/or chronic renal failure is encountered in up to 80 % of adult patients (2), leading to chronic renal failure which occurs in up to 85% of SCA patients over 60 years of age (3). Several water and mineral disorders have also been reported in SCA patients mostly due to renal impairment such as urine concentrating or ammonium defect leading to polyuria or metabolic acidosis respectively (4–10). Though a high serum phosphorus is reported in few studies and is currently related to an enhanced renal tubular absorption and not to a decreased glomerular filtration rate (GFR) (11–15), its prevalence in SCA patients is at present unknown and the underlying pathophysiological process remains unclear.

The aim of the present study is to determine the prevalence of high serum phosphorus in an adult SCA population, to identify its clinical and biological correlates and to address the issue of a potential cardiovascular morbidity (noteworthy through a high level of the phosphate-regulating hormone fibroblast growth factor 23 (FGF-23)) as previously demonstrated in chronic kidney disease (CKD) (16), ESRD population (17-19) or renal transplant patients (20).

Patients and methods:

This cross sectional observational study was performed between January 1st 2008 and December 1st 2014 in the Reference Unit for Sickle Cell Disease of Hôpital Tenon (Paris, AP-HP). All patients signed written informed consents before inclusion in the study. Some patients were also enrolled in RAND study design which was approved by the Institutional Review Board of the University Paris Sorbonne UPMC (Ref: DGRI CCTIRS MG/CP09.503, 9th July 2009) and registered in trial.gov.org (n°NCT01195818). Only SCA adult patients (age > 18 years old) were included. We studied 2 groups: the whole cohort of patients with SCA that are regularly screened for albuminuria but have also a blood evaluation including a fasting serum phosphorus measurement. The second group was constituted by the patients referred to the department of physiology for evaluation of SCAN, with or without proteinuria. Exclusion criteria were a measured glomerular filtration rate (mGFR) < 60 ml/minute/1.73m², a recent acute infection, or acute pain crisis episode within the past month. As shown on the flow chart (figure 1), among the whole cohort of 429 SCA patients initially included, 148 patients were referred to the department of physiology for SCAN evaluation and only 75 enrolled in the subgroup for evaluation after exclusion of 15 patients for Chronic Kidney Disease (CKD) stage III, IV or V, and 58 patients due to fasting urine phosphorus missing values.

In the subgroup, clinical data such as size, weight, blood pressure, complications and treatment were collected and all patients had a measured GFR (renal ^{51}Cr -EDTA clearance with radioactivity measurement performed with a LKB Gamma Counter 1282).

Assays

Serum and urinary creatinine levels were measured by the enzymatic method on a Konelab 20 analyzer from Thermo Fisher Scientific. Phosphorus, protein, urea, uric acid, and glucose were determined on a Konelab20 analyzer by a conventional colorimetric assay. Plasma and urine osmolality were measured by freezing point depression determination (Advanced Instruments Osmometer 3320). Fasting urine osmolality were collected on timed samples obtained after 10 hours of fluid restriction. Total CO₂ in blood, ionized calcium, sodium, and potassium levels were measured with an ABL 815 from Radiometer. Calcium and magnesium serum and urinary levels were measured with the PerkinElmer 3300 atomic absorption spectrometer. 25(OH)-D₃ and 1,25(OH)₂-D₃ were measured by radioimmunoassay kits from Immunodiagnosics Systems Ltd. Parathyroid hormone was measured by the ELSA-PTH kit from Cisbio International and fasting FGF23 using the C terminal assay (Immutopics). Bone alkaline phosphatase level was measured with the Ostase bone alkaline phosphatase (BAP) Enzyme immunoassay from Immunodiagnosics Systems Ltd. Plasma renin measurement was performed by RIA techniques. Plasma IGF1 and Klotho concentration were measured by commercial ELISA kits purchased from R&D systems and Tecomedical, respectively. Blood counts, fetal haemoglobin, and hemolysis biomarkers (such as LDH, bilirubin) were analyzed at the Tenon Hospital central laboratory. Plasma ADMA, SDMA and arginine were measured by high liquid performance chromatography coupled with a fluorimeter detection.

Microalbuminuria was defined as urine albumin levels >30 mg/g of creatinine measured on a random urine specimen in the whole population and 24 hours urine collection in the SCA subgroup. eGFR was calculated using 3 variable MDRD formula. High serum phosphorus was defined as serum phosphorus concentration elevated above the laboratory normal range of 4.06 mg/dl. Tubular reabsorption of phosphorus was calculated from fasting blood and urine sample and tubular maximum reabsorption of phosphorus per unit volume of mGFR ($\text{Tm}/\text{GFR Pi}$) was calculated using the Bijvoet nomogram (21).

Cardiovascular evaluation

Blood pressure was measured in a quiet, temperature-controlled room, after 15 min of rest in a supine position. The average of three consecutive measurements was calculated. Aortic stiffness was measured through the carotid to femoral pulse wave velocity between the two sites by the foot-to-foot velocity method (Complior; ALAM Medical, Pantin, France), as described previously and validated (22). Briefly, pulse wave velocity was calculated from measurements of pulse transit time and the distance travelled by the pulse between two recording sites: pulse wave velocity distance (m)/transit time (seconds). It expresses the elastic properties of the descending and abdominal aorta and the ilio-femoral segments (23). PWV was defined as the mean of four determinations.

Echocardiography examinations were performed by an experienced physician according to the guidelines (24). All the examinations were analysed blinded to study time point, to clinical and biological data. From 2D mode, LV volumes and ejection fraction (LVEF) were derived

from Simpson's modified biplane method. Cardiac output was calculated and indexed to body surface area as recommended (24). From continuous wave Doppler, peak tricuspid regurgitation was recorded in multiple views and the highest level of velocity was selected. Elevated pulmonary systolic pressure was defined by a peak tricuspid regurgitation velocity >2.5 m/s (25).

Statistical analysis

Variables are expressed as percentages, means \pm SD, or medians (interquartile range). Comparisons between normal and high serum phosphorus groups (i.e. above our lab normal upper range value of 4.06 mg/dl) are performed using non parametric Mann-Whitney test. Chi2 test are used to compare qualitative variables. Logistic regression analyses are used to investigate the association between serum phosphorus and clinical, hemodynamic and biological parameters. Further adjustments are performed when indicated. A p value of less than 0.05 is considered significant. Statistics are performed using Statview 5.0.

Results

In our whole population of 429 patients, median age is 24.0 [19-30] years old with a higher eGFR for males and no difference for albuminuria as previously reported (2). Mean fasting serum phosphorus is 3.53 mg/dl (median value is 3.63 [3.10-3.88]). As shown Table 1, high serum phosphorus prevalence (defined as a value above 4.06 mg/dl) is 12.8% with no significant difference between males and females.

In our well phenotyped subgroup, prevalence of high serum phosphorus is 42% (figure 1) with 12.2% of patients above 4.34 mg/dl and no gender difference. As shown Table 2, in this young adult population (median age 32.8 years old), age, blood pressure or sickle cell related treatments are similar between normal versus high serum phosphorus groups. In the high phosphorus group, BMI is lower with a prevalence of strokes and ulcers higher ($p=0.03$ and 0.07 respectively). No difference (except for serum phosphorus) is detected between the two groups for serum calcium, vitamin D metabolites, PTH, FGF23, klotho or IGF1 values (Table 3). Unexpectedly, FGF23 values are surprisingly high in both groups whereas Klotho values are normal. As shown table 4, phosphorus tubular reabsorption assessed by $TmPO_4/GFR$ is within upper normal values in the normal phosphorus group whereas the value is high in the high phosphorus group ($p<0.0001$) despite similar GFR. Similarly, among other electrolytes, urate is the only other solute whose reabsorption (assessed by urate EF) is also significantly increased in this latter group. Mean albuminuria is also increased in the high phosphorus group compared to the normal phosphorus group ($p<0.003$), with an increased percentage of microalbuminuria (87.5 versus 67.5% respectively, $p=0.04$) and no significant difference for macroalbuminuria (43.8 versus 27.0 % respectively, $p=NS$). No difference is detected for low molecular weight proteinuria or glycosuria. Effective plasma volume assessed by plasma renin appears also the same between the two groups with no difference for haemolytic biomarkers such as LDH, haemoglobin or reticulocyte count (Table 5). Plasma dimethyl arginines (ADMA and SDMA) are increased in this population both in male and females (data

not shown) and significantly higher in the high phosphorus group especially for symmetric dimethyl arginine (SDMA). Both groups are similar for blood pressure, aortic compliance assessed by pulse pressure and pulse wave velocity but also cardiac hypertrophy (Table 6). Of notice, tricuspid regurgitation velocity (TRV) appears significantly increased in the high phosphorus group (with 68.8 versus 18.2 % of patients above 2.5 m/s respectively), with a high cardiac output in both groups (normal values ranging from 2.8-4.2 l/min/1.73m²) despite a normal left ventricle ejection fraction (LVEF).

After gender and BMI adjustment, high serum phosphorus remains significantly associated to TRV (table 7), with a remarkable 21.3 fold risk increase to have a TRV above 2.5 m/s ($p=0.002$). Moreover, among the collected biological parameters, high serum phosphorus is positively associated with albuminuria, plasma SDMA and negatively with urate EF even after gender and BMI adjustment. However, after applying a multistep logistic regression analysis, albuminuria and uric acid EF association disappear: a high SDMA (OR =10.2 for SDMA upper tertile, $p=0.02$) and a high TRV (OR =7.9 for TRV>2.5 m/s, $p=0.02$) are thus the only two independent risk factors associated with a high serum phosphate.

Discussion

We showed in this study that the prevalence of high serum phosphorus among SCA adult patients is indeed high, reaching 12% of the population and 42% in a well-phenotyped subgroup referred for SCAN evaluation. Though high serum phosphorus was noticed and investigated more than 30 years ago (11–15) in SCA adult patients with preserved GFR, to our knowledge, its prevalence has never been addressed. A recent work in a pediatric population reported a serum phosphorus levels above the upper limit of age in 75% of the 24 children with a GFR >120 ml/min/1.73m² (11). Potential bias such as hyperphosphatemia explained by in vitro hemolysis was ruled out in previous studies (26) and though intermittent hyperphosphatemia may occur (11), SCA patients with either persistent elevated serum phosphorus levels over a 100 months period were reported (15) suggesting a long standing process. Accordingly, as shown by Bijvoet et al. renal tubular reabsorption is the major determinant of plasma phosphate concentration in patients with preserved GFR (27). Indeed, an increased phosphate tubular reabsorption assessed by a measured TmPO₄/GFR was demonstrated in SCA patients (11, 15) with no evidence for an increased intestinal absorption assessed by a normal/low 24 hours phosphorus excretion (11). We confirm in our subgroup these findings with an inadequate phosphorus tubular reabsorption in high serum phosphorus patients and ruled out known regulators of proximal tubules reabsorption such as PTH, FGF23, Klotho and IGF1/GH hormones (33–35). Indeed, as shown, no difference is detected between the two groups of patients. Surprisingly, FGF23 level is very high in all patients: mean values far exceed values observed in CKD and end stage renal disease patients (31–34). Indeed, high serum FGF23 level is expected to counteract hyperphosphatemia through a phosphorus tubular reabsorption downregulation (33). Obviously, this regulation is defective in both groups as proximal tubules appear resistant to FGF23 action. The cellular mechanisms of this resistance remains unclear as serum klotho is normal and not low, thus suggesting either an unregulated increased synthesis of tubular sodium-phosphate cotransporters such as

NPT2a and c and/or an increased recycling at the apical membrane of proximal tubular cells (28). Further works are required to unravel the underlying molecular mechanisms, noteworthy expression levels of intracellular molecules such as cAMP and NHERF (35). As most patients (69%) have hyperfiltration, glomerulo-tubular balance is expected to increase proximal tubular reabsorption of solutes (36,37) including phosphorus, however this phenomenon alone cannot account for an increased T_m. Moreover, comparison between high and normal phosphorus groups also shows a net increase of urate reabsorption (as assessed by urate EF decrease) and a higher plasma SDMA (usually considered as not significantly reabsorbed (38,39), both features here, in accordance with a GFR independent proximal reabsorption hyperactivity (as mGFR is similar between the two groups). What drives tubular hyper-reabsorption? We do not confirm previous studies showing a link between high serum phosphate and an increased sodium clearance (11, 15) as Na EF and plasma renin are similar between the two groups; but confirm the lack of association with hemolytic biomarkers, despite plasma release and tubular uptake of different substances such as iron, heme and reactive oxygen species which may exert diverse biological effects (40–42). We speculate that heme, could be a potential candidate as many heme containing molecules are involved in the mitochondria oxidative chain and thus in cell energy production (43). Alternatively, SCAN and in particular albuminuria could be responsible for tubular phosphate reabsorption increase. Indeed, the onset of proteinuria in mice is responsible both for an increased expression of tubular sodium-phosphate cotransporters NPT2a and a FGF23 tubular resistance (44). To our view, the pathophysiology remains at present unravel. Indeed on one hand, the high prevalence of hyperphosphatemia in our subgroup selected on SCAN criteria (with a higher albuminuria) compared to our general SCA population support this later hypothesis, whereas on the other hand, the association between serum phosphorus level and albuminuria disappears after adjustment.

High serum phosphorus level is a known cardiovascular risk marker in chronic kidney disease but also in general population (45–49). Of notice, elevated plasma level of FGF23 is considered to exert deleterious effects on the long term (50, 51). A previous study reports that high phosphorus patients experienced more vaso-occlusive crisis; unfortunately, no other SCA complications were tested (15). Our data suggest that high plasma phosphorus levels would be associated with a past history of strokes, but also with the presence of high TRV values that is associated with a high mortality (52), and with pulmonary hypertension (53–56). The pathological process is at present unclear and could be related to endothelial lesions and capillaries rarefaction which are a constant feature observed in most tissues (57). Among the numerous factors (such as high amounts of iron and heme release) leading to endothelial dysfunction (58, 59) plasma dimethylarginine compounds (SDMA and ADMA) may be relevant actors as they reduce endothelial NO availability (61–63). Indeed, plasma ADMA and SDMA levels were previously also reported to be increased in SCA (63–69) and associated with primary pulmonary hypertension in SCA and non SCA populations (55,56,70,71)

To conclude, high serum phosphorus level is an unrecognized frequent finding which appears as a true cardiovascular risk factor. Our data prompt interventional studies aiming to

normalize serum phosphorus in order to test a potential improvement of SCA cardiovascular status and SCA complications. Moreover, as hyper-functioning proximal tubules appear related to a SCAN, it would be challenging to test whether in this population, albuminuria decrease upon ACE inhibitor treatment (72, 73) would reduce tubular hyperreabsorption thus contributing to decrease both serum phosphorus level and SDMA levels.

Figures

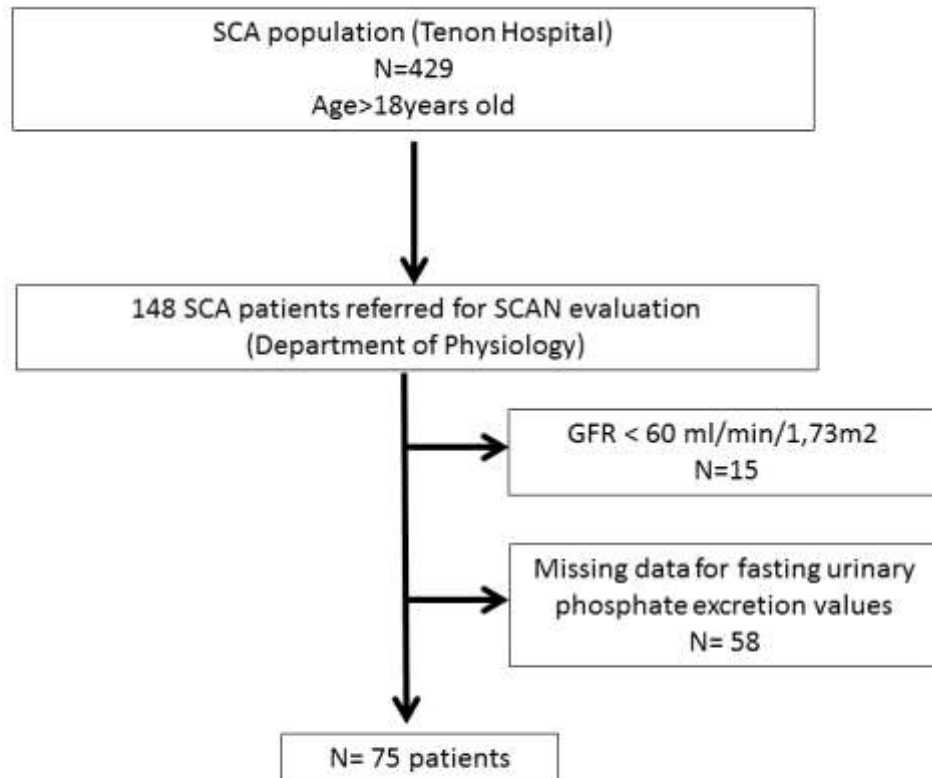


Figure 1 :Flow-chart of study samples

	Total	Male	Female	P value
Number (n=)	429	177	252	
Age (yr)	25,8	25,1	26,2	0,16
eGFR (ml/min/1,73m ²)	141,5	153	133	<0,0001
Median Albuminuria (mg/mmol creat)	21,6	15,6	24,2	0,20
High serum Phosphorus	12,8%	14%	12%	0,70

Table 1 : Baseline characteristics of SCA patients in the whole population (n=429 patients)

	Normal PO4 (n=43)	High PO4 (n=32)	P value
Sex ratio (M/F)	16/27	18/14	0,1
Age	32,9 [27,0-40,3]	30 [26,5-35,5]	0,26
Body mass index (kg/m ²)	22,2 [20,6-24,8]	20,5 [19,5-23,3]	0,04
Mean arterial pressure (mmHg)	76,5 [71,4-82,4]	73,3 [69,2-78,6]	0,1
Hydroxyurea	61%	54%	0,6
Transfusion	36%	35%	0,89
Skin ulcers	12%	31%	0,07
Retinopathy	37%	50%	0,32
Acute chest syndrome	64%	69%	0,65
Priapism	40%	37%	0,88
Stroke	0%	15%	0,03

Table 2 : Clinical characteristics of SCA patients in SCAN subgroup (n=75 patients)

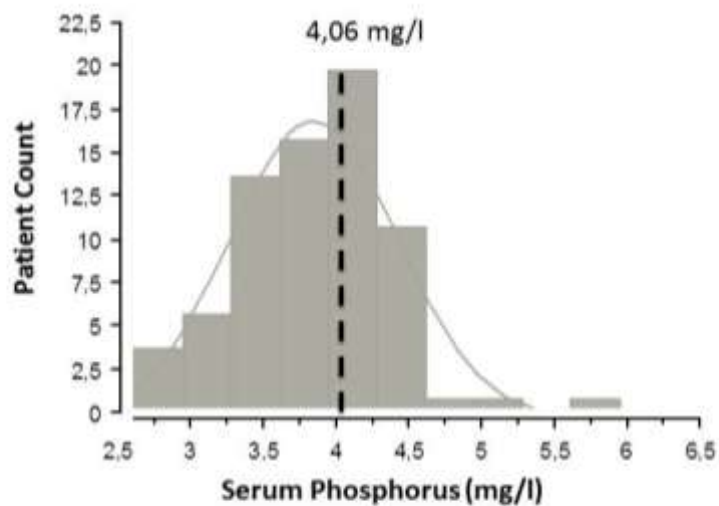


Figure 2 : Serum phosphorus distribution in SCAN subgroup (n=75 patients).

	Normal PO4 (n=43)	High PO4 (n=32)	P value
Ionized calcium (1.14-1.31mmol/l)	1,22 [1,17-1,25]	1,20 [1,18-1,23]	0,43
Serum phosphorus (0.85-1.31mmol/l)	1,13 [1,07-1,22]	1,38 [1,34-1,41]	<0,0001
CO2t (23-27mmol/l)	25,8 [24,2-26,5]	25,4 [24,2-26,5]	0,88
25OH vitamin D (30-70ng/ml)	11 [9-26]	11 [8-21]	0,33
Calcitriol (17-67pg/ml)	47 [33-64]	44 [35-56]	0,57
PTH (12-65pg/ml)	32 [23-43]	32 [22-46]	0,86
FGF-23 (48-120 RU/ml)	552 [320-1244]	887 [460-1181]	0,48
Klotho (276-848 pg/ml)	344 [226-525]	446 [325-561]	0,16
IGF-1 (40-174 ng/ml)	90 [65-110]	92 [78-120]	0,32
Bone alkaline phosphatase (<25 ng/ml)	17,5 [12,7-24,6]	15,5 [13,8-22,5]	0,9
Urine phosphate excretion (mmol/day)	9,5 [6,8-13,0]	9,8 [7,2-11,2]	0,71

Table 3 : Comparison of biological parameters between high and normal serum phosphorus SCAN groups. Quantitative values are reported as median with interquartile range.

	Normal PO4 (n=43)	High PO4 (n=32)	P-value
Serum creatinine (micromole/l)	46,5 [38-59]	49 [38-58]	0,98
Measured GFR (ml/min/1.73m ²)	122 [100-145]	124 [108-143]	0,86
PO4 TRR (%)	95 [92-97]	95 [94-97]	0,14
Tm/GFR PO4 (mmol/L)	1,26 [1,16-1,50]	1,59 [1,51-1,85]	<0,0001
Urate EF (%)	6,1 [3,7-10,2]	4,8 [3,4-5,8]	0,04
Calcium EF (%)	0,6 [0,3-1,2]	0,4 [0,3-0,9]	0,38
Sodium EF (%)	0,4 [0,3-0,6]	0,4 [0,2-0,5]	0,78
Creatinine EF (%)	139 [127-162]	141 [123-160]	0,97
Albuminuria (mg/mmol creatinine)	14 [8-34]	36 [16-89]	0,003
Urine RBP (mg/mmol creatinine)	0 [0-0]	0 [0-0,005]	0,27
Urine transferrin (mg/mmol creatinine)	0,62 [0 -1,86]	0,96 [0,36-3,4]	0,39
Urine Glucose (mmol/day)	0,06 [0,03-0,17]	0,10 [0,03-0,20]	0,62
Plasma renin (pg/ml)	15,2 [9,5-25,0]	18,0 [13,5-24,5]	0,27

Table 4 : Comparison of renal parameters between high and normal serum phosphorus SCAN groups. Quantitative values are reported as median with interquartile range. TRR: tubular reabsorption rate. EF: excretion fraction

	Normal PO4 (n=43)	High PO4 (n=32)	P-value
LDH (IU/l)	469 [379-580]	480 [448-565]	0,74
bilirubin (µmole/l)	52 [36-69]	57 [40-89]	0,53
Haemoglobin (g/dl)	8,4 [7,7-9,0]	7,8 [7,5-8,8]	0,13
Reticulocytes (Giga/l)	279 [151-418]	274 [133-364]	0,42
Fetal haemoglobin (%)	8,3 [3,5-16,7]	8,2 [3,5-12,1]	0,49
ADMA (µmole/l)	0,89 [0,76-1,00]	1,02 [0,96-1,15]	0,04
SDMA µmole/l)	0,59 [0,53-0,68]	0,73 [0,65-0,76]	<0,001
Arginine (µmole/l)	67 [41-86]	84 [71-114]	0,13

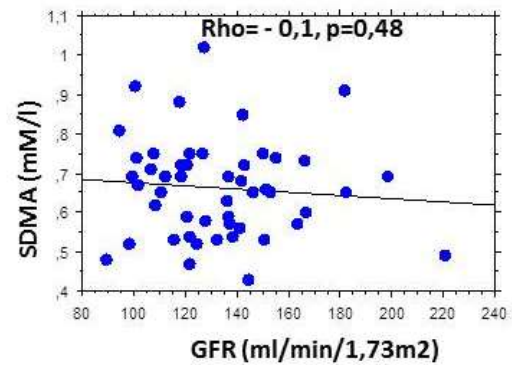
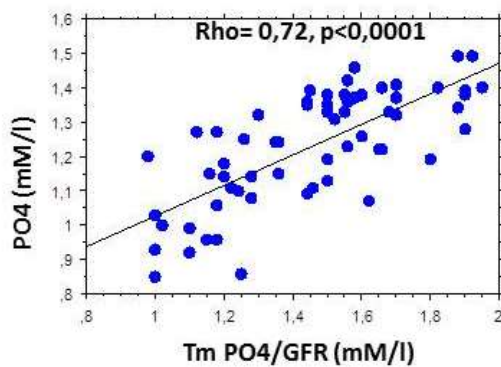
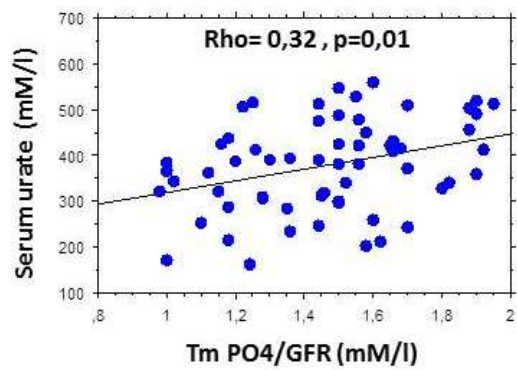
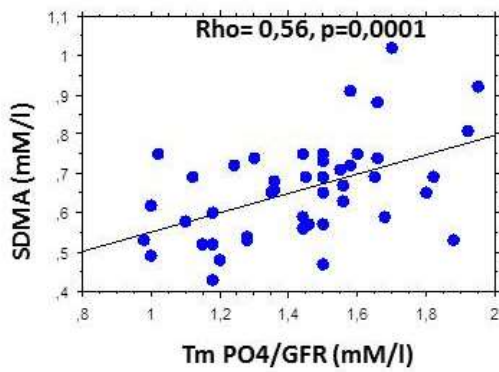
Table 5 : Comparison of haemolytic biomarkers between high and normal serum phosphorus SCAN groups. Quantitative values are reported as median with interquartile range.

	Normal PO4 (n=43)	High PO4 (n=32)	P-value
Heart rate (pulse/min)	70 [64-75]	77 [64-82]	0,17
MAP (mmHg)	81,9 [76,1-84,8]	80,3 [76,4-85,1]	0,97
PP (mmHg)	52,0 [49,0-59,2]	54,1 [49,0-59,0]	0,36
PWV (m/s)	8,2 [7,1-8,6]	7,7 [7,0-8,2]	0,34
Left ventricle ejection fraction (%)	59 [56-63]	62 [59-65]	0,18
Left ventricle mass (g/m ²)	107 [91-123]	105 [98-124]	0,85
Cardiac output (l/min)	4,4 [4,1-4,9]	4,7 [4,4-5,3]	0,13
Tricuspid regurgitation velocity (m/s)	2,40 [2,30-2,45]	2,60 [2,42-2,70]	0,007

Table 6: Comparison of cardiovascular parameters between high and normal serum phosphorus groups. Quantitative values are reported as median with interquartile range in SCAN subgroup. MAP: mean arterial pressure. PP: pulse pressure. PWV: pulse wave velocity.

	n	Crude OR (95% CI)	p value	Gender and BMI adjusted OR (95% CI)	p value
Gender	75	2,3 [0,9-5,9]	0,08	-	-
Body mass index	75	0,85 [0,7-1,0]	0,06	-	-
Mean arterial pressure	75	0,96 [0,9-1,0]	0,18	0,95 [0,9-1,0]	0,16
Tricuspid regurgitation velocity (>2,5 m/s)	38	9,9 [2,2-44,9]	0,003	21,5 [3,1-147]	0,002
ADMA (>1,14 mM/l, 3rd tertile)	44	1,3 [0,3-5,1]	0,72	1,5 [0,3-6,6]	0,6
SDMA (>0,73 mM/l, 3rd tertile)	44	9,7 [2,5-38,6]	0,001	11,0 [2,5-49,3]	0,002
EF uric acid (>7,3%, 3rd tertile)	67	0,34 [0,1-0,9]	0,04	0,13 [0,02-0,85]	0,03
Log (Albuminuria)	69	2,8 [1,04-7,75]	0,04	3,1 [1,04-9,05]	0,04

Table 7: Factors associated with a high serum phosphate in SCAN subgroup.



Associated biological factors with Tm PO₄/GFR

No correlation between GFR and plasmatic SDMA level

References

1. Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, et al. French guidelines for the management of adult sickle cell disease: 2015 update. *Rev Médecine Interne*. 2015;36(5 Suppl 1):5S3-84.
2. Haymann J-P, Stankovic K, Levy P, et al. Glomerular hyperfiltration in adult sickle cell anemia: a frequent hemolysis associated feature. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(5):756-61.
3. Serjeant GR, Higgs DR, Hambleton IR. Elderly survivors with homozygous sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2007;356(6):642-3.
4. de Jong PE, Stadius van Eps LW. Sickle cell nephropathy: new insights into its pathophysiology. *Kidney Int*. 1985;27(5):711-7.
5. Maurel S, Stankovic Stojanovic K, et al. Prevalence and correlates of metabolic acidosis among patients with homozygous sickle cell disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(4):648-53.
6. Stadius van Eps LW, Pinedo-Veels C, de Vries GH, de Koning J. Nature of concentrating defect in sickle-cell nephropathy. Microradioangiographic studies. *Lancet*. 1970;1(7644):450-2.
7. Arlet J-B, Ribeil J-A, Chatellier G, et al. Hyperuricemia in sickle cell disease in France. *Rev Médecine Interne*. 2012;33(1):13-7.
8. Diamond HS, Meisel A, Sharon E, Holden D, Cacatian A. Hyperuricosuria and increased tubular secretion of urate in sickle cell anemia. *Am J Med*. 1975;59(6):796-802.
9. Reynolds MD. Gout and hyperuricemia associated with sickle-cell anemia. *Semin Arthritis Rheum*. 1983;12(4):404-13.
10. De Jong PE, de Jong-van den Berg LT, Sewrajsingh GS, Schouten H, Donker AJ, Stadius van Eps LW. Beta-2-microglobulin in sickle cell anaemia. Evidence of increased tubular reabsorption. *Nephron*. 1981;29(3-4):138-41.
11. De Jong PE, de Jong-van Den Berg LT, Stadius van Eps LW. The tubular reabsorption of phosphate in sickle-cell nephropathy. *Clin Sci Mol Med*. 1978;55(5):429-34.
12. Raj VMS, Freundlich M, Hamideh D, et al. Abnormalities in renal tubular phosphate handling in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Dec;61(12):2267-70.
13. Harbi N Al-, Annobil SH, Abbag F, Adzaku F, Bassuni W. Renal reabsorption of phosphate in children with sickle cell anemia. *Am J Nephrol*. 1999;19(5):552-4.
14. Oladipo OO, Temiye EO, Ezeaka VC, Obomanu P. Serum magnesium, phosphate and calcium in Nigerian children with sickle cell disease. *West Afr J Med*. 2005;24(2):120-3.
15. Smith EC, Valika KS, Woo JE, O'Donnell JG, Gordon DL, Westerman MP. Serum phosphate abnormalities in sickle cell anemia. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1981;168(2):254-8.
16. Isakova T, Xie H, Yang W, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA*. 2011 15;305(23):2432-9.
17. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):2208-18.
18. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(4):607-17.
19. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Jüppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2008; 359(6): 584-592.

20. Connolly GM, Cunningham R, McNamee PT, Young IS, Maxwell AP. Elevated serum phosphate predicts mortality in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2009;87(7):1040-4.
21. Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet*. 1975;2(7929):309-10
22. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26(3):485-90.
23. Yoshimura S, Hasegawa G, Yabe Y, Arai C, Kashikura Y. Pulse wave and arterial elastic property--the principle and the essence of pulse wave velocity method. *Kokyu To Junkan*. 1976;24(5):376-87.
24. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Doppler Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(2):167-84.
25. Klings ES, Machado RF, Barst RJ, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: diagnosis, risk stratification, and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(6):727-40.
26. Ali D, Sacchetto E, Dumontet E, Le Carrer D, et al. Hemolysis influence on twenty-two biochemical parameters measurement. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2014;72(3):297-311.
27. Bijvoet OL. Relation of plasma phosphate concentration to renal tubular reabsorption of phosphate. *Clin Sci*. 1969;37(1):23-36.
28. Gattineni J, Bates C, Twombly K, et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;297(2):F282-91.
29. Prié D, Ureña Torres P, Friedlander G. Fibroblast Growth Factor 23-Klotho: a new axis of phosphate balance control. *Médecine Sci MS*. 2009;25(5):489-95.
30. Saggese G, Baroncelli GI, Federico G, Bertelloni S. Effects of growth hormone on phosphocalcium homeostasis and bone metabolism. *Horm Res*. 1995;44 Suppl 3:55-63.
31. Olauson H, Larsson TE. FGF23 and Klotho in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(4):397-404.
32. Miłuła I, Gołembiewska E, Ciechanowski K. FGF-23 and Klotho protein - new markers in chronic kidney disease? *Pol Tow Lek*. 2013;34(202):235-8.
33. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:503-33.
34. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Klotho and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol*. 2013;180:47-63.
35. Prié D, Torres PU, Friedlander G. A new axis of phosphate balance control: fibroblast growth factor 23-Klotho. *Néphrologie Thérapeutique*. 2009;5(6):513-9.
36. Peterson OW, Gushwa LC, Blantz RC. An analysis of glomerular-tubular balance in the rat proximal tubule. *Pflüg Arch Eur J Physiol*. 1986;407(2):221-7.
37. Romano G, Favret G, Damato R, Bartoli E. Proximal reabsorption with changing tubular fluid inflow in rat nephrons. *Exp Physiol*. 1998;83(1):35-48.
38. Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Zoch-Zwierz W, Michaluk-Skutnik J. Is plasma symmetric dimethylarginine a suitable marker of renal function in children and adolescents? *Scand J Urol Nephrol*. 2012;46(1):58-64.

39. Marcovecchio ML, Dalton RN, Turner C, et al. Symmetric dimethylarginine, an endogenous marker of glomerular filtration rate, and the risk for microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Arch Dis Child*. 2010;95(2):119-24.
40. Bensing TA, Gillette PN. Hemolysis in sickle cell disease. *Arch Intern Med*. 1974;133(4):624-31.
41. Wood KC, Granger DN. Sickle cell disease: role of reactive oxygen and nitrogen metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(9):926-32.
42. Sears DA, Anderson PR, Foy AL, Williams HL, Crosby WH. Urinary iron excretion and renal metabolism of hemoglobin in hemolytic diseases. *Blood*. 1966;28(5):708-25.
43. Babbitt SE, Sutherland MC, Francisco BS, Mendez DL, Kranz RG. Mitochondrial cytochrome c biogenesis: no longer an enigma. *Trends Biochem Sci*. 2015;40(8):446-55.
44. De Seigneux S, Courbebaisse M, Rutkowski JM, et al. Proteinuria Increases Plasma Phosphate by Altering Its Tubular Handling. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(7):1608-18.
45. Van Kuijk J-P, Flu W-J, Chonchol M, et al. Elevated preoperative phosphorus levels are an independent risk factor for cardiovascular mortality. *Am J Nephrol*. 2010;32(2):163-8.
46. Park KS, Chang JW, Kim TY, et al. Lower concentrations of serum phosphorus within the normal range could be associated with less calcification of the coronary artery in Koreans with normal renal function. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6):1465-70
47. Ketteler M, Wolf M, Hahn K, Ritz E. Phosphate: a novel cardiovascular risk factor. *Eur Heart J*. 2013;34(15):1099-101.
48. Lopez FL, Agarwal SK, Grams ME, et al. Relation of serum phosphorus levels to the incidence of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111(6):857-62.
49. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, Ishani A, Kalra PA. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):397-404.
50. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, et al. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(10):1913-22.
51. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4393-408.
52. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2004;350(9):886-95.
53. Klings ES, Machado RF, Barst RJ, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: diagnosis, risk stratification, and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(6):727-40.
54. Minniti CP, Sable C, Campbell A, et al. Elevated tricuspid regurgitant jet velocity in children and adolescents with sickle cell disease: association with hemolysis and hemoglobin oxygen desaturation. *Haematologica*. 2009;94(3):340-7.
55. Bunn HF, Nathan DG, Dover GJ, et al. Pulmonary hypertension and nitric oxide depletion in sickle cell disease. *Blood*. 2010;116(5):687-92.
56. Hassell KL. Pulmonary hypertension, tricuspid regurgitant velocity screening, and the nitric oxide pathway. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol*;2011:419-26.
57. Potoka KP, Gladwin MT. Vasculopathy and pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;308(4):L314-24.
58. Belcher JD, Chen C, Nguyen J, et al. Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vaso-occlusion in murine sickle cell disease. *Blood*. 2014;123(3):377-90.
59. Nath KA, Katusic ZS. Vasculature and kidney complications in sickle cell disease. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(5):781-4.

60. Cabrita IZ, Mohammed A, Layton M, et al. The association between tricuspid regurgitation velocity and 5-year survival in a North West London population of patients with sickle cell disease in the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2013;162(3):400-8.
61. Schepers E, Glorieux G, Dou L, et al. Guanidino compounds as cause of cardiovascular damage in chronic kidney disease: an in vitro evaluation. *Blood Purif*. 2010;30(4):277-87.
62. Ivanova M, Artusi C, Boffa GM, Zaninotto M, Plebani M. HPLC determination of plasma dimethylarginines: method validation and preliminary clinical application. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2010;411(21-22):1632-6.
63. Landburg PP, Teerlink T, Biemond BJ, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in sickle cell disease are related to the hemolytic phenotype. *Blood Cells Mol Dis*. 2010;44(4):229-32.
64. El-Shanshory M, Badraia I, Donia A, Abd El-Hameed F, Mabrouk M. Asymmetric dimethylarginine levels in children with sickle cell disease and its correlation to tricuspid regurgitant jet velocity. *Eur J Haematol*. 2013 Jul;91(1):55-61.
65. D'Alecy LG, Billecke SS. Massive quantities of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are incorporated in red blood cell proteins and may be released by proteolysis following hemolytic stress. *Blood Cells Mol Dis*. 2010;45(1):40.
66. Landburg PP, Teerlink T, Biemond BJ, et al. CURAMA study group. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in sickle cell disease are related to the hemolytic phenotype. *Blood Cells Mol Dis*. 2010;44(4):229-32.
67. Kato GJ, Wang Z, Machado RF, Blackwelder WC, Taylor JG 6th, Hazen SL. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors in sickle cell disease: abnormal levels and correlations with pulmonary hypertension, desaturation, haemolysis, organ dysfunction and death. *Br J Haematol*. 2009;145(4):506-13.
68. Landburg PP, Teerlink T, Muskiet FA, Duits AJ, Schnog JJ; CURAMA study group. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, are elevated in sickle cell patients but do not increase further during painful crisis. *Am J Hematol*. 2008 Jul;83(7):577-9.
69. Schnog JB, Teerlink T, van der Dijs FP, Duits AJ, Muskiet FA; CURAMA Study Group. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, are elevated in sickle cell disease. *Ann Hematol*. 2005;84(5):282-6.
70. El-Shanshory M, Badraia I, Donia A, Abd El-Hameed F, Mabrouk M. Asymmetric dimethylarginine levels in children with sickle cell disease and its correlation to tricuspid regurgitant jet velocity. *Eur J Haematol*. 2013;91(1):55-61.
71. Pullamsetti S, Kiss L, Ghofrani HA, et al. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J*. 2005;19(9):1175-7.
72. Falk RJ, Scheinman J, Phillips G, Orringer E, Johnson A, Jennette JC: Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. *N Engl J Med*. 1992;326: 910-952.
73. Foucan L, Bourhis V, Bangou J, Me'rault L, Etienne-Julan M, Salmi RL: A randomized trial of captopril for microalbuminuria in normotensive adults with sickle cell anemia. *Am J Med* 1998;104: 339-342.

Acknowledgements:

The RAND study was funded by the French Ministry of Health, Delegation à la Recherche Clinique, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Programme Hospitalier de

Recherche Clinique, Grant PHRC 2009AOR09063. We thank Dr Pauline Cavelier (DIRC Ile de France), Mrs Amal Abderrahim (URCEST) and AGEPS for their logistical supply.

VU

NANCY, le 30 juin 2015

Le Président de Thèse

NANCY, le 7 juillet 2015

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur L. FRIMAT

Professeur M. BRAUN

AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THÈSE/7022

NANCY, le 10 juillet 2015

Le Président de l'Université de Lorraine

Pierre MUTZENHARDT

Résumé de la thèse :

La drépanocytose homozygote est une maladie héréditaire fréquente. La néphropathie drépanocytaire est une des complications chroniques les plus fréquentes de cette maladie qui touche 50 à 80% des patients adultes. Les atteintes histologiques concernent à la fois les glomérules expliquant la forte prévalence d'une protéinurie mais aussi les vasa recta médullaires, à l'origine d'une néphropathie tubulo-interstitielle. Divers troubles hydro-électrolytiques sont associés à cette néphropathie. Les troubles de concentration des urines liés à un défaut de gradient osmotique cortico-papillaire sont les plus décrits et sont responsables d'un syndrome polyuro-polydipsique. Des troubles de l'acidification urinaire à l'origine d'une acidose métabolique sont également décrits et seraient liés à un défaut du gradient d'ammonium cortico-papillaire. Les atteintes des fonctions proximales du tubule rénal sont moins bien connues. Il semble exister un hyperfonctionnement primitif du tube proximal avec notamment une hyper-réabsorption des phosphates responsable d'une hyperphosphatémie. Nous avons étudié la prévalence de l'hyperphosphatémie sur une cohorte de 429 patients drépanocytaires homozygotes adultes et ses déterminants dans un sous-groupe de 75 patients (non insuffisants rénaux) ayant bénéficiés d'une exploration du métabolisme phospho-calcique au cours d'un hôpital de jour dans le Service d'Explorations Fonctionnelles de l'hôpital Tenon. La prévalence observée de l'hyperphosphatémie dans la population générale est de 12.8 % et de 42% dans le sous-groupe adressé pour le bilan d'une néphropathie (hyperfiltration et/ou albuminurie). Nos résultats confirment une nette augmentation du taux de réabsorption des phosphates, qui semble indépendant des principales hormones connues pour être impliquées dans ce mécanisme telles la PTH, Klotho, ou la GH avec une concentration plasmatique du FGF-23 très élevée qui suggère une contre-régulation adaptée à l'hyperphosphatémie. Cette augmentation de la réabsorption tubulaire proximale concerne également d'autres solutés notamment l'acide urique et les SDMA. L'association de l'hyperphosphatémie avec une augmentation des SDMA, de l'albuminurie, de la vitesse de régurgitation tricuspide (évaluant une hypertension artérielle pulmonaire) et des antécédents de vasculopathie cérébrale suggère que cette anomalie hydro-électrolytique pourrait représenter un facteur de risque cardio-vasculaire dans cette population à l'instar d'autres populations comme les patients dialysés. Dans cette perspective, une étude interventionnelle par chélateurs des phosphates visant à normaliser la phosphatémie seraient intéressante à mener afin d'évaluer un effet potentiellement bénéfique sur le cœur, les vaisseaux et les reins.

Titre en anglais : Water and mineral disorders associated with sickle cell disease : a special focus on phosphorus

Mots-clés : Drépanocytose – Néphropathie – Troubles hydro-électrolytiques - Phosphates – Réabsorption tubulaire – Risque cardio-vasculaire

Discipline : Médecine spécialisée – Néphrologie – année 2015

Intitulé et adresse :

UNIVERSITE DE LORRAINE - Faculté de Médecine de Nancy - 9, Avenue de la Forêt de Haye – 54505 Vandoeuvre les Nancy CEDEX
