



HAL
open science

Les atteintes renales chez les patients béta-thalassemiques : étude pilote sur la cohorte lorraine

Arielle Chapelet

► **To cite this version:**

Arielle Chapelet. Les atteintes renales chez les patients béta-thalassemiques : étude pilote sur la cohorte lorraine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932262

HAL Id: hal-01932262

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932262v1>

Submitted on 23 Nov 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>

H

pour obtenir le grade de

I

Présenté et soutenu publiquement
par M. le Docteur en Médecine
M. le Docteur en Médecine
M. le Docteur en Médecine

Par

Arielle CHAPELET

Le 8 avril 2016

**LES ATTEINTES RENALES CHEZ LES PATIENTS
β-THALASSEMIQUES :
ETUDE PILOTE SUR LA COHORTE LORRAINE**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur FRIMAT	Président
M. le Professeur CHASTAGNER	Juge
M. le Professeur FEILLET	Juge
Mme le Docteur VRILLON	Juge, Directrice
Mme le Docteur STESCHENKO	Juge



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

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

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

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 - Jean AUQUE - 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
Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN
Luc PICARD - 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 - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeure Michèle KESSLER

Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL - 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 Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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 médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON
Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

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

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

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

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

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

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

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

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

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur François ALLA - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

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 ALBUISSON - 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 Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeur Gilbert FAURE

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 Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

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

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

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

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure

Louise TYVAERT

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

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur

Olivier KLEIN

Professeur Jean-Claude MARCHAL

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

SIRVEAUX

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

Professeure Annick BARBAUD - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

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

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL

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)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

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

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

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME
2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)
Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD
3^{ème} sous-section : (Médecine générale)
Professeur Jean-Marc BOIVIN

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER
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 Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

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)
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE
3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
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

=====

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 : (Histologie, embryologie et cytogénétique)
Docteure Chantal KOHLER - Docteure Françoise TOUATI
3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)
Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)
Docteur Jean-Marie ESCANYE
2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)
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 Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH
2^{ème} sous-section : (Physiologie)
Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

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 Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

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

Docteure Anne DEBOURGOGNE

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

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

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

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)

Docteure Aurore PERROT

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

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétiq

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANATOMIE, HISTOLOGIE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

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

Docteur Antoine KIMMOUN (stagiaire)

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

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - 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-vénérologie)

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, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

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

Docteure Laure JOLY

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

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

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

Docteur Patrice GALLET (stagiaire)

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

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 Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON - Docteure Sophie SIEGRIST

=====

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)

REMERCIEMENTS

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Luc Frimat,

Professeur de Néphrologie.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous vous remercions pour avoir accepté ce droit au remords au sein de votre spécialité et compris ce « coup de foudre » néphrologique. Nous vous sommes reconnaissant de nous avoir initié à l'exercice de la consultation ainsi que de votre écoute, votre disponibilité et votre confiance au cours de nos nombreuses consultations. Nous avons particulièrement apprécié votre bienveillance et votre soutien lors de nos choix de maquette atypiques.

Nous vous exprimons ici notre reconnaissance et notre profond respect.

À notre Juge,

Monsieur le Professeur Pascal Chastagner,
Professeur de Pédiatrie.

Nous vous remercions l'honneur que vous nous faites
en acceptant de juger notre
travail. Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir
autorisé sa réalisation.

Veillez recevoir l'expression de notre profonde
de notre sincère gratitude.

À notre Juge,

Monsieur le Professeur François Feillet,
Professeur de Pédiatrie.

Nous sommes infiniment reconnaissant de votre présence
aujourd'hui et sommes très honoré que vous ayez accepté
de juger ce travail.

Veuillez trouver l'expression de notre profond respect et
de notre sincère gratitude.

A notre Juge et Directrice de Thèse,

Madame le Docteur Isabelle Vrillon,
Docteur en Pédiatrie.

Nous sommes très honoré de la confiance que vous nous avez accordé en acceptant de diriger notre thèse. C'est un honneur et nous sommes très touchés de vous accepter la direction.

Découvrir et apprendre la néphrologie pédiatrique à vos côtés furent un réel plaisir.

Nous vous remercions de tout ce que vous nous avez déjà transmis et de votre gentillesse. Nous sommes très touché de votre accompagnement et votre soutien dans notre formation pédiatrique.

Nous sommes très heureux de pouvoir débiter notre exercice à vos côtés et de profiter encore de vos conseils éclairés.

A notre Juge,

Madame le Docteur Dominique Steschenko,
Docteur en Pédiatrie.

Nous vous remercions infiniment pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre écoute.

Nous vous sommes extrêmement reconnaissants d'avoir rendu ce travail possible, et espérons pouvoir poursuivre cette collaboration.

Veuillez trouver l'expression de notre sincère gratitude pour le soutien et la bienveillance que vous nous avez témoignés lors de l'élaboration de ce travail.

À notre presque Juge, absent mais présent par la pensée,

Monsieur le Professeur Cyril Schweitzer,
Professeur de Pédiatrie.

Nous vous remercions d'avoir permis et permis il
entre la médecine pédiatrique et la médecine adulte, et de
nous permettre de poursuivre cette collaboration.

Nous vous sommes extrêmement reconnaissant pour
votre disponibilité, votre écoute et votre accompagnement
ayant permis la concrétisation de nos projets
professionnels ainsi que ceux de Sébastien.

Veuillez trouver l'expression de notre profond respect et
de notre sincère gratitude.

A mes amours

A Sébastien,

Mon amour aux multiples casquettes : meilleur ami, confident, complice, mari, demi pour la vie, soutien infallible,

Merci pour le binôme de choc à toute épreuve que nous formons, merci pour cette famille si merveilleuse que nous avons fondé, merci de croire en moi comme personne, merci pour ta gentillesse, ton amour toujours plus grand, merci de rendre le quotidien à tes côtés si exceptionnel.

Et pour tous nos rêves à venir...

A Eléonore, ma petite princesse, reine des chipies, ninja en tutu, koala acrobate, tu illumines ma vie depuis trois ans, par ta douceur, ton humour, ta gentillesse et ton amour,

A Maxence, mon petit chou, mon déjà grand garçon, prince des caprices, tu es venu compléter notre bonheur depuis dix mois, par tes sourires, tes câlins et des « mamamaman » qui me font fondre,

M r i m s mours pour m' voir f it o uvrir l plus u rôl m vi : celui de
maman.

Je vous aime.

A toutes les personnes qui m'ont aidé dans l'élaboration de ce travail

A Isis, à Lucie-Marie, à Mathilde,

Au Dr Billaud,

ux l 'H J 'on o-hématologie pédiatrique de Nancy,

ux l 'H J p i tri M r y ,

Et aux patients,

Au Dr Jeanne Fresson, pour ton amitié,

A Mme Saïda Khaled-Jousselin,

Au Dr Carole Ayav,

Au futur Professeur Veil-Picard-Comme-Le-Qu i, p r qu s ns toi, l n' u r it
tout simplement pas pu être réalisable en temps et en heure, première publication
des parisiens du Grand-Est en vue !

A mes Pairs sans qui je ne saurais rien, pour ces bases si indispensables que vous m'avez inculquées, pour votre rigueur et exigence sans limite, pour l'externat d'exception que vous nous avez permis de réaliser.

Monsieur le Professeur Béglin, doyen de la faculté, pour ce cours magistral sur la médecine,

A Monsieur le Professeur Annane, doyen de la faculté, pour ce cours magistral sur la littérature médicale ainsi que votre exigence continue,

A Messieurs les Professeurs Durigon et Geoffroy Lorin De La Grandmaison pour m'avoir transmis l'importance éthique dans notre métier et votre intérêt pour la médecine légale, pour votre écoute, votre sagesse et votre gentillesse,

A Madame la Professeure Belaïsch-Allart pour votre confiance et votre bienveillance sur notre stage gynécologie à l'INSM de l'Institut de gynécologie obstétrique de Sèvres,

Monsieur Bost à l'INSM de l'Institut de chirurgie cardiaque de l'hôpital Mignot,

aux chirurgiens de transplantation pulmonaire de l'hôpital Ochs, spécialement aux docteurs Puyo et Bonnette, pour ces astreintes de greffe et ces moments de vie si uniques vécus à vos côtés,

Monsieur Perronnat, docteur en neurologie, pour l'initiation à l'infériorité,

Au Professeur Hardy et au docteur Thomas Bauer, pour leur confiance et leur accompagnement en orthopédie,

A mes internes : Rymon, j'espère que vous suivrez pas à pas et transmettez tout à mes prochains collègues que tu m'as transmis, l'histoire de Briand, pour mes bases de chirurgie, Anne pour nos parler chaussures entre deux visites, Claire et Anne pour votre bonne humeur, Martha pour ta gentillesse, Pierre-Fleury pour mes notions de radiologie.

A toutes les personnes rencontrées au cours de mon internat et qui ont participé à ma formation, à l'ensemble des Professeurs, Praticiens Hospitaliers et chefs de clinique.

Aux équipes médicales du service de Néphrologie des hôpitaux privés de Metz.

Aux Dr Azoulay, Dr Stolz, Dr Guérard, Dr Mangenot, Dr Paris et Dr Visanica. Merci pour m'avoir initié à l'ultrafiltration, pour m'avoir transmis « virus » et fait découvrir ma vocation.

Aux équipes médicales et paramédicales du service d'anatomopathologie de l'hôpital Central.

Aux Pr Vignaud et au Dr Gauchotte, pour leur gentillesse et leur accompagnement durant ces années. Pour m'avoir permis d'acquiescer à l'expérience de l'immersion en gastro-entérologie et de réaliser mon premier pulvérisateur. Merci d'être restés à l'outil et disponibles malgré mon droit au remords.

Aux techniciennes pour votre humour et le plaisir de travailler au quotidien à vos côtés: Lydia prêtresse de la pipette pour ton soutien dans la réalisation de mon master 2, Amal, Aurélie-Andrée, Béatrice, Claudine, Delphine, Hélène, Laure, Pauline, Roseline, Stéphanie et Valérie.

Aux équipes médicales et paramédicales du service de néphrologie du CHU.

Au Pr Kessler, pour votre initiation à la consultation et votre disponibilité. Parce que votre savoir nous sert de référence.

Aux Dr Joëlle Cridlig et Nicolas Peters, mes « parents », pour votre gentillesse, votre bienveillance, votre confiance, votre disponibilité. Parce que apprendre à vos côtés à conforter mon orientation néphrologique et m'avoir permis de progresser sans cesse. Travailler à vos côtés au quotidien est un vrai plaisir. Merci pour votre présence durant ces quatre années et pour votre écoute.

Au Pr O, pour votre exigence et votre savoir, pour nous avoir transmis l'importance du capital vasculaire si précieux chez nos patients.

Au Dr Bourry, pour ta bonne humeur constante, ta gentillesse et tes compétences professionnelles. Tu es un modèle pour moi.

Au Dr Santini, pour ta disponibilité, ton humour, ta bienveillance et tes cours précieux qui nous manquent.

Au Dr Laurain, pour ces deux mois –trop courts- passés à tes côtés en hospitalisation et pour ces bons repas partagés sur Paris.

à Lucie et à Gérard, pour ces six mois d'hospitalisation.

Aux infirmiers et infirmières de dialyse. Tout spécialement Blandine, Virginie, Rémi et Denis pour m'avoir initié à mes premiers piquages de fistule, pour m'avoir subi lors de mes investigations toxicologiques durant plusieurs plages de travail. Et à tout le reste de l'équipe (pour qu'essayer tous vous le sachiez, sans oublier un).

Aux techniciens de dialyse, pour votre écoute, votre apprentissage et votre disponibilité.

aux infirmiers d'hospitalisation à Niort, pour votre soutien infatigable pendant ces six mois et pendant toutes ces astreintes, pour votre confiance, vos gentils mots, pour la décoration de mon cagibi-bureau, pour les transmissions-goûter, pour avoir été des vrais piliers essentiels à mon moral, pour vos compétences. Parce que travailler avec vous est un réel plaisir.

Aux « roses » et « vertes » de l'hospitalisation pour les bons moments, surtout en astreinte, passés ensemble.

A Yamina, pour ta bonne humeur et ton talent pour illuminer le cinquième étage comme personne.

A Myriam, pour ton initiation à la diététique.

aux infirmiers de consultation, à Brigitte et Martine, pour m'avoir ouvert les bras ouverts, initié mon séjour à Vill'hop, pour m'avoir permis de participer aux ateliers de thérapie et aux réunions d'information pré-dialyse. Pour votre bonne humeur et votre bienveillance. Pour nos fous rires. Et pour les bons gâteaux et les belles coiffures ! Merci de la part du gros faitout !!

A mes sunshines : Cathou, Fanny, Marianne et Virginie, pour votre gentillesse, pour les rigolades, les imitations, pour refaire le monde. Pour savoir gérer comme personne un planning de consultation over-booké et répondre à toutes nos attentes, pour tenir nos courriels communs, qui reviennent ininterrompues à j'indiqué. Pour nous faciliter le travail au quotidien, mille mercis. Sans oublier Annick, merci pour ces six mois de renfort.

A Jocelyne, pour savoir retrouver tous mes dossiers déplacés / rerangés / recopiés / redistribués comme personne.

A l'équipe médicale de chirurgie vasculaire, nos interlocuteurs privilégiés, pour votre disponibilité, vos conseils et recommandations éclairés et l'apprentissage à vos côtés : au Pr Malikov, aux Dr Settembre, Dr Saadi, Dr Samia, Mehmet et Julien.

A l'équipe médicale de médecine vasculaire, au Pr Wahl, pour votre enseignement et votre rigueur scientifique.

Aux équipes médicale et paramédicale de réanimation du CHR de Thionville, pour leur gentillesse et leur apprentissage.

Aux équipes médicale et paramédicale de néphrologie pédiatrique.

Au Professeur Lhuup, un immense merci pour m'avoir permis d'être à l'école qui fut une réelle révélation pour moi.

Au Dr Marie-Christine Camoin-Schweitzer et au Dr Rosine Bourquard pour leur gentillesse, disponibilité, professionnalisme, participation. Parce que j'ai passé six mois d'exception à vos côtés.

Au Dr Hélène Lucas, pour ta gentillesse, ta douceur et ta professionnalisme qui s'ajoutent à ton professionnalisme.

Au Dr Rachel Vieux, avec le regret de ne pas avoir pu plus travailler à tes côtés.

Aux infirmières et Sébastien, à Céline, aux AS et ASH pour notre collaboration.

A Aris, pour ce duo qui va dépoter !

Aux équipes médicale, paramédicale et administrative de l'ALTIR.

A Nelly,

A Abraham, Agnès-Calinoutherapeute, Alexandre, Joël, Marie-Jeanne, Monsieur Chanliou et Sophie,

Merci pour votre accueil chaleureux, votre invitation et votre gentillesse, c'est un immense bonheur de pouvoir continuer de travailler à vos côtés.

Aux cadres, IDE, secrétaires, équipe de la pharmacie, Olivier et ensemble du personnel, pour votre disponibilité, votre professionnalisme et nous permettre de travailler dans une si bonne ambiance.

Au Pr ou nous tous M. R. pour m'avoir permis de réaliser mon master 2 technique. Ils sont tous dans la ligne qui m'intéresse.

A mes co-internes rencontrés durant ces quatre années cinq ans et demi :

A ceux devenus docteurs avant moi : Perrine, Pierre, Sophie Reine des Fourneaux Maman & Pâtissier officiel de l'LTIR, pour les photos alléchantes du dimanche qui ont ravi l'illustre lundi, Manon pour les petits restos de DUTEER, Arnaud, Carole, Emilie, Benjamin et presque Ophélie (enfin, à 2 mois près). A Alexandre, pour ta capacité hors norme à tester les infrastructures souterraines du CHU et savoir les obstruer à toute personne, pour m'avoir noué le cou à me proposer mon post-internat, pour m'avoir humilié sur un bout de bureau puis partagé ta caverne en faisant concession sur le Feng shui, et à Manu, ta petite femme.

Léa, ma louloute d'amour, pour ta présence continue, ton humour constant, ton soutien, ton amitié, pour la si formidable personne que tu es, un vrai modèle pour moi ! Et à PA, pour nous sortir un peu du monde médical et ta gentillesse. Un infini merci pour tous ces moments ensembles. N'oublie pas la nuit d'un 8 mai, qui a permis à notre petit printemps d'être éternel. Une connaissance éternelle.

A Mathilde, ma future ex-voisine, toujours prête pour nos petites soirées sushis ragots et repetto, et Celso, pour ces doux moments au relais H.

A Johann, Clément, Alexandra (ma complice parisienne, toujours un immense bonheur de te retrouver), Asma, Fleur, Alice, Clémence, Nicolas, JB, Lucille et Maël, tous ceux qui ont fait partie de mon parcours. N'oubliez pas de prolonger tant que j'en ai besoin !

A Clémentine, aquariophile avisée, pour cette socialisation improbable lors du DIU de néphrologie.

Aux autres internes de médecine et chirurgie rencontrés au cours de l'internat.

A mes externes, pour leur fraîcheur, leur intérêt et leurs questions. A Pierre, à Charline, à Anaïs, à Myriam, à Nathalie, à Stéphane, à Alexandrine, à Harry Potter, à PA et à Manon, mes chouchous, parce que vous avez toutes les qualités pour être de super amis, tant que j'ai besoin de votre pouvoir pour aller un peu plus loin pour le moon-walk et pour les fous rires aussi ! Et pour vos gâteaux !!!!!

A ceux qui me rappellent au quotidien pourquoi je fais ce métier et son importance.

A N., pour avoir inspiré ce travail,

A K., C., K., H., N., S., S., E., W., G., F., C., M.,

A J.-M., B., T.,

A B., G., R., D., M., H., H., A., J.-P., P., E., J., I., C., J., D., Z., J., E., C., M.-T., P.

E., L., C., A., M., J.-M., K., Y., O., A., G., C., A., J., R., G., M., M., A.

Merci.

A mes amis

A Patricia, mon indispensable jumelle qui me permet de bien voir, pour ta présence depuis plus de 15 ans, sans faille, constante, indéfectible, pour avoir toujours été là m'inspirer, pour voir unis nos familles, pour nous faire honorer par Bastien et Louka, pour partager nos vies. Et pour les plans de travail ! Et les déménagements ! Et tous les travaux à venir !

Julie et Mathieu (t'oui, tu sais privilégier voir eux et leurs moments !) être restés de si fidèles amis durant ces années de médecine, et toujours présents malgré nos emplois du temps particulièrement complexes et la distance qui nous séparent. Merci, que nous gardons précieusement nos cœurs. Merci pour toutes nos vacances passées et à venir, pour nos révisions horribles, pour nos essais culinaires (enfin surtout ceux de Maty), pour les cours de golf, pour les déménagements successifs, pour les soirées télé en skype, pour les sorties ultimes à Rossini, nous l'espérons pouvoir un jour utiliser vos paroles et pour encore tous nos futurs moments inoubliables.

A Vincent « Le Coach » et Stéphanie, à Aurélien « Dhédhé » et Anne, à Aurélien « Bac », car malgré tous les kilomètres et les années, rien ne change, et la magie opère à chaque retrouvaille et ça fait du bien ! Vous nous manquez !

A John-David, Pierrot et Domit, mais où êtes-vous ?

A l'irréductible qui nous a permis de nous retrouver !
Merci pour ta présence, merci pour ta complaisance, merci pour m'avoir tiré de la dépression, merci pour les parties de rigolades indispensables en anapath, merci pour les restos le midi, merci pour m'avoir fait découvrir le vin-primier. Je suis étonné, merci d'avoir été un vrai mentor pour moi en ce qui concerne l'impressionnant ! Merci d'avoir présenté Maxime. Merci Maxou pour cette première rencontre atypique où le vouvoiement a été de mise. Merci de former avec Paul et Arthur notre véritable petite famille adoptive lorraine. Merci de nous héberger pluri-mensuellement. En espérant nous revoir bientôt.

Mikël, Morgane, Vincent Mh, pour votre présence à nos côtés, pour m'avoir adoptée dès ma rencontre avec Sébastien, avoir accepté de prendre une part si importante dans la vie de nos enfants. Parce qu'en tant

nous, il n'y a qu'un petit plus du Burg r King ! En espérant plein de week-ends retrouvailles au center parc de Reims.

A François-Yves, Alice, Spoh, Vincent, Erwan, Gab et Florent, pour arriver à maintenir le lien malgré la distance et nos rythmes de vie, un immense merci de votre présence continue dans nos vies.

A Anne-Charlotte, Guigui, Anatole, Poubichatte et - !!! attention spoiler !!!- feu-mais-pas-si-feu-que-ça-John-Snow. Pour ces petits apéros, goûters, repas et picoles nancéiens partagés. Pour les essais de déclenchement à 39 SA par déménagement (on a foiré notre carrière obstétricale). Parce que 6 mois à Reims, c'est long pour nous aussi ! Et puisque sans vous, les motions d'aujourd'hui n'existent que les prochains jours. En espérant encore de longues soirées indiennes aux coins de tipis.

Je vous aime les copains.

A ma famille

A Maman. Parce que tu as redouté que ce jour n'arrive jamais, mais ç y est, dorénavant tu es la seule non docteur de la famille ! Merci pour ton soutien, ta présence continue, les heures et les heures passées à me consoler et à me faire des guillemets, merci pour m'avoir lu « Si c'est un homme », « Le Grand Meaulnes », « Le pays où l'on arrive jamais » l'illustration des intimes, merci d'être tout investi dans l'appréhension de la « tartelette amandine », merci d'assister avec assiduité au pied levé puis 30 minutes les rituels des heures toujours la veille pour le lendemain, et puis presque toujours les Saisons. Merci d'être toujours là pour nous. Sans ta présence et ta disponibilité, je peine à croire que nous aurions si bien réussi à mener de front notre vie professionnelle et notre vie de famille. Merci d'être un si exceptionnel Mami pour les enfants.

A Papa, ô Puits de Science, Docteur en physique et Grand Manitou de la maison. Merci pour ton xigène, qui n'est jamais tout à fait, même pour moi tous les ponts rencontrés dans mon cursus ! Merci d'avoir suivi mon itinéraire des années qui t'ont permis de filer à l'instinct non la physique pour tout à fait, mais qui m'ont permis de trouver mon chemin. Hier, un jour, lors de « l'entrée en prépa » cochée, il y avait la case « confirmer » ! Merci pour toutes ces années à me préparer avec amour mes tartines de Nutella et mon sirop de menthe devant « La belle au bois dormant ». Merci d'avoir tenu si serré à tous mes spectacles, où tu es pu admirer la prédisposition de ta fille pour les petits cours.

Merci pour votre bienveillance, votre amour et votre sagesse infinie. En espérant que vous soyez fiers de moi.

A Frédo, le chouchou, ça y est, moi aussi je suis docteur ! Merci pour cette enfance passée dans ma vie, merci d'avoir joué ton rôle de grand frère à la perfection, merci de m'avoir construit sans cesse les ors de vos rêves, merci pour les heures de lecture, les livres, les loisirs, merci pour les programmes de films et de cinématographiques « Je n'aime pas dire du mal des gens, mais effectivement elle est gentille ». ou plutôt f*cking génial.

A Antoine et Véronique pour votre présence et votre amour. A mes cousins adorés, à toi Malvina, ma Nana si petite devenue une si belle jeune fille et à mon trublion Noé, mon filleul, mon clown artiste magicien, je vous souhaite de trouver votre voie et qu'il vous apporte tout ce bonheur.

A ma belle-famille,

P ol t ominiqu , pour m' voir ussi vit pt u s in s vôtr s t jou r
si bien votre rôle de grands-parents.

A mes beaux-frères David et Jordan, pour votre présence constante auprès de
Sébastien, et auprès de la famille que nous avons formé. A Virginie, Rachel et Yaël.

A tata Christine, pour ton adoption si spontanée, ta bonne humeur, ton caractère
entier, tes câlins chaleureux, à Dada, Dodo, Mickaël, Timéo et Little Boy n°2.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 souffrants. Je n'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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

SOMMAIRE

Liste des abréviations.....	28
Préambule.....	31
1. Introduction.....	48
2. Matériel et méthode.....	49
2.1. Méthodologie.....	49
2.2. Population.....	49
2.3. Données recueillies.....	49
2.4. Interprétation du bilan rénal.....	51
2.5. Analyse statistique.....	52
2.6. Éthique et consentement.....	49
3. Résultats.....	53
3.1. Caractéristiques de la population.....	53
3.2. Atteinte glomérulaire.....	55
Insuffisance rénale.....	56
Hyperfiltration glomérulaire.....	56
Microalbuminurie et protéinurie.....	57
3.3. Hématurie.....	58
3.4. Atteinte tubulaire.....	58
3.5. Pathologie lithiasique.....	61
Antécédents lithiasiques.....	61
Cristallurie.....	61
3.6. Caractéristiques morphologiques.....	61
4. Discussion.....	63
4.1. Principaux résultats.....	63
4.2. Hypothèses physiopathologiques.....	65
4.3. Limites.....	70
4.4. Perspectives.....	73
5. Conclusion.....	77
6. Bibliographie.....	78

Table des figures

Figure 1 : Schéma de l'hémoglobine humaine et des chaînes β	32
Figure 2 : Site d'expression des hémoglobines embryonnaire au stade adulte (7).....	32
Figure 3 : Schéma physiopathologique de la β -thalassémie (7).....	33
Figure 4 : Rôle du système réticulo-endothélial dans le développement de l'hémolyse (8).....	34
Figure 5 : Les différentes chaînes protéiques des hémoglobines et les gènes correspondants (9).....	34
Figure 6 : Physiopathologie de l'HTA chez les TM (13).....	37
Figure 7 : Répartition des prescriptions des chélateurs martiaux en France depuis 2005 (DFO=déféroxamine, DFP=Défériprone, DFX=Déférasirox) (5).....	39
Figure 8 : Évolution de la survie moyenne des TM nés entre 1970 et 1990 (15).....	39
Figure 9 : Courbe de survie de Kaplan-Meier des patients TM en fonction de leur cohorte de naissance au sein de 7 centres italiens (12).....	40
Figure 10 : Courbe de survie de Kaplan-Meier de 257 patients TM en fonction de leur observance au Déféroxamine (16).....	40
Figure 11 : Cause des décès en fonction du temps chez les TM en Angleterre (2)..	41
Figure 12 : Le néphron : filtration, sécrétion, réabsorption et excrétion rénale (17)..	42
Figure 13 : Hypothèse de mécanismes responsables de l'HTA chez les patients atteints de β -thalassémie (24).....	45
Figure 14 : Intéraction des différents phénomènes dans l'apparition de la symptomatologie rénale (25).....	46
Figure 15 : Flow-chart des patients.....	53
Figure 16 : DFG en ml/min/1,73m ² des patients par groupe d'âge, selon la formule Schwartz pour les moins de 20 ans et selon CKD-EPI pour les plus de 20 ans	55
Figure 17 : Protéinurie/Créatininurie en mg/mg moyen selon les groupes d'âge.....	57
Figure 18 : Répartition des anomalies électrolytiques chez les patients.....	59
Figure 19 : Amino-acidurie des patients, et en fonction des sous-groupes d'âge.....	59
Figure 20 : Calciurie des patients, et en fonction des sous-groupes d'âge.....	60
Figure 21 : Résultats histomorphologiques sur autopsie d'une patiente β -thalassémique décédée à l'âge de 38 ans (61).....	67
Figure 22 : Résultats histopathologiques sérologiques à J7 d'un traitement de 75mg/kg de déférasirox chez la souris (panel a : cortex, panel b : médullaire, c : papille) groupe D, versus groupe contrôle C (65).....	68
Figure 23 : Intrications des différents facteurs impliqués dans les atteintes rénales chez les patients TM à l'âge adulte.....	69
Figure 24 : Mécanisme d'action anti-fibrosant du déféroxamine (72).....	70
Figure 25 : Proposition de surveillance néphrologique pour tous les patients β -thalassémiques par lesquels ils seront suivis durant les HDJ pour prise en charge transfusionnelle des patients.....	74
Figure 26 : Proposition d'investigations biologiques complémentaires en fonction des anomalies dépistées.....	75

Table des tableaux

Tableau 1 : Chélateurs martiaux disponibles (14)	38
Tableau 2 : Effets indésirables néphrologiques du déférasirox	44
Tableau 3 : Caractéristiques de la population inclue (NR = examen non réalisé)	54
Tableau 4 : Descriptif du sous-groupe > 20 ans et du groupe témoins appariés	56
Tableau 5 : Protéinurie et Albuminurie du sous-groupe > 20 ans et du groupe témoins appariés	57
Tableau 6 : Comparaison des données morphologiques rénales des 7 patients TM > 20 ans ayant réalisé leur imagerie rénale à leurs témoins appariés.....	62

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CHR : Centre Hospitalier Régional

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

EDTA : Acide éthylène diamine tétra-acétique

EPO : Erythropoïétine

GTTK : Gradient transtubulaire de potassium

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : Hémoglobine

HbA : Hémoglobine Adulte

HbF : Hémoglobine Foetale

HDJ : Hôpital De Jour

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

IDE : Infirmerie diplômée

IEC : Inhibiteur de l'enzyme convertion

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

MPP2 : Multidrug-resistance associated protein 2

PAM : Pression Artérielle Moyenne

TA : Tension Artérielle

TCD : Tube Contourné Distal

TCP : Tube Contourné Proximal

TI : β -thalassémie intermédiaire

TM : β -thalassémie majeure

Préambule

ri t pour l' première fois en 1925 par l' quip ooly [1], la β -thalassémie est une maladie autosomique récessive monogénique liée à un défaut de synthèse de la β -globine.

Epidémiologie de la β -thalassémie

Il s'agit de la deuxième hémoglobine la plus fréquente à l'échelle mondiale derrière la drépanocytose. Actuellement 1,5% de la population mondiale est hétérozygote et 100 000 enfants par an naissent homozygotes, présentant une β -thalassémie majeure (TM). Trois mille patients TM meurent chaque année entre leur deuxième et leur troisième décades, décès liés à leur surcharge martiale. En effet, 40% des individus TM n'ont pas de hémolyse [2]. La maladie est répartie principalement à l'échelle mondiale. Elle porte d'ailleurs son nom « thalassémie » du grec « thalassa » qui désigne la mer Méditerranée, en référence à la distribution géographique historique de la maladie. Actuellement, les populations les plus touchées sont celles du pourtour méditerranéen, du Moyen-Orient, l'Inde et l'Afrique Noire. La prévalence élevée dans ces régions peut s'expliquer par la pression positive liée à la présence du *plasmodium falciparum* [3]. En France, il reste rare à l'échelle nationale puisque qu'on ne compte que 350 TM et une centaine de patients β -thalassémiques intermédiaires (TI). On estime 9 à 10 naissances TM ou TI par an [4]. La fréquence allélique des hétérozygotes est faible : environ 0,005 % de la population. A noter que la prévalence est plus élevée en Corse, avec 3% de la population hétérozygote [5].

Physiopathologie de la β -thalassémie

L'hémoglobine (Hb), principale protéine contenue dans les globules rouges, pour son rôle physiologique fixe l'oxygène pulmonaire et assure son transport dans les différents organes. Elle se compose de deux parties : l'hémoglobine (partie non protéique, contenant un atome de fer ferreux qui assure la fixation du gaz diatomique oxygène) et la chaîne globine. Chaque molécule d'Hb est constituée de deux hétéro-dimères identiques.

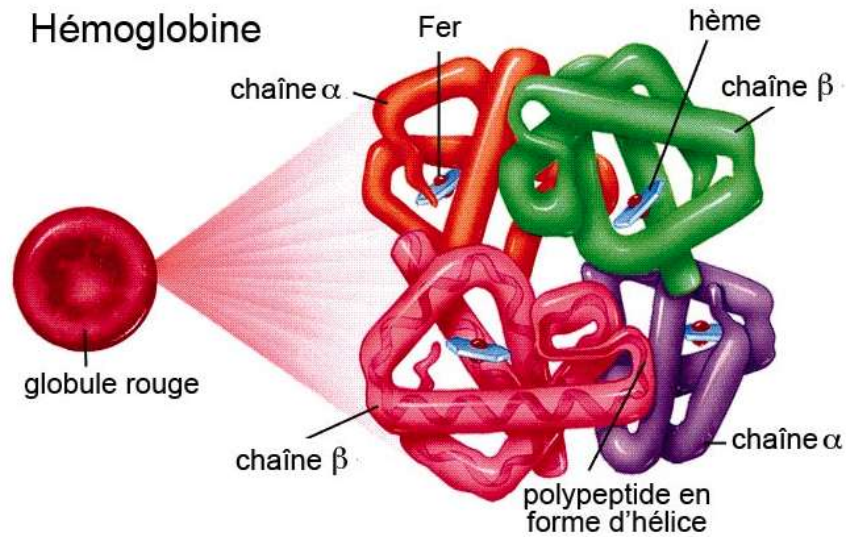


Figure 1 : Structure de l'hémoglobine, composée de deux chaînes α et deux chaînes β

L'hémoglobine fœtale (H_f), se compose de deux chaînes α et deux chaînes γ . Elle est l'hémoglobine majoritaire durant la vie fœtale et dans les premiers six mois de la vie. Puis sa synthèse chute mais peut rester résiduelle. Elle disparaît lors de l'hémolyse à l'âge adulte [6], se compose de deux chaînes α -globine et de deux chaînes de β -globine (Figure 2).

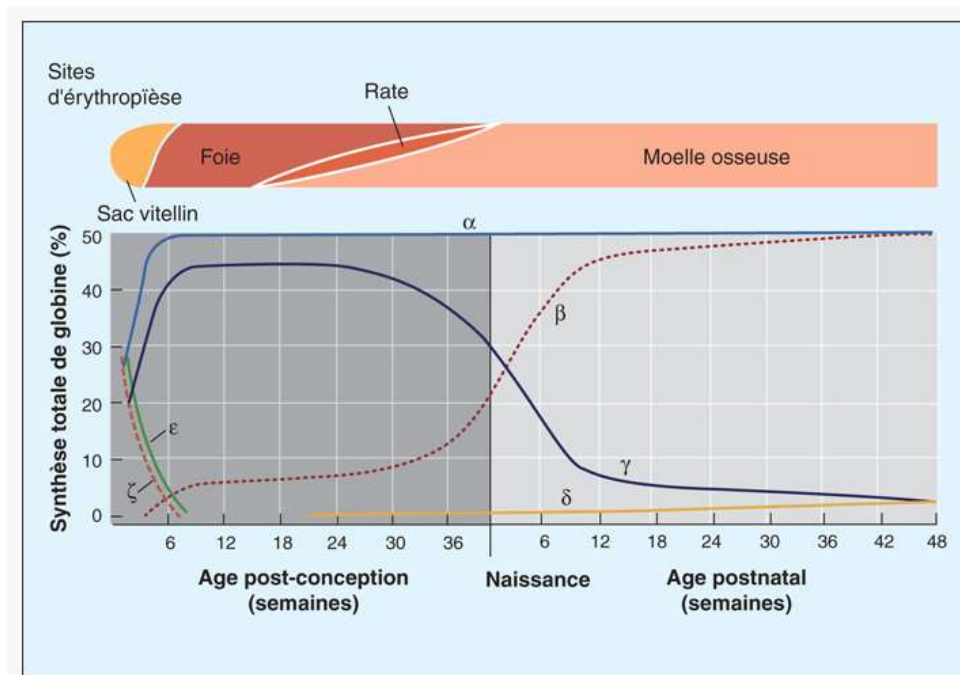


Figure 2 : Sites d'érythropoïèse et expression des chaînes globiniques embryonnaires au stade adulte [7]

Chez les patients β -thalassémiques, les anomalies génétiques engendrent un défaut de production des chaînes β responsables d'un dysrythropoïse et d'une anémie. La production des chaînes α est normale. Ces chaînes α en excès dans les cellules précurseuses érythropoïétiques s'organisent en trimères instables et précipitent dans le cytoplasme altérant la membrane du globule rouge et entraînent sa destruction (Figures 3 et 4). Cette dysérythropoïèse et cette anémie provoquent une hyperproduction érythropoïétique (PE) et un hémolyse responsable d'une accentuation du volume osseux et de déformations. Les rares globules rouges produits sont détruits précocément dans la rate engendrant une splénomégalie et un hypersplénisme. L'érythropoïèse inefficace et l'hémolyse entraînent une accumulation martiale responsable d'ostéopénie et de déformations osseuses [8].

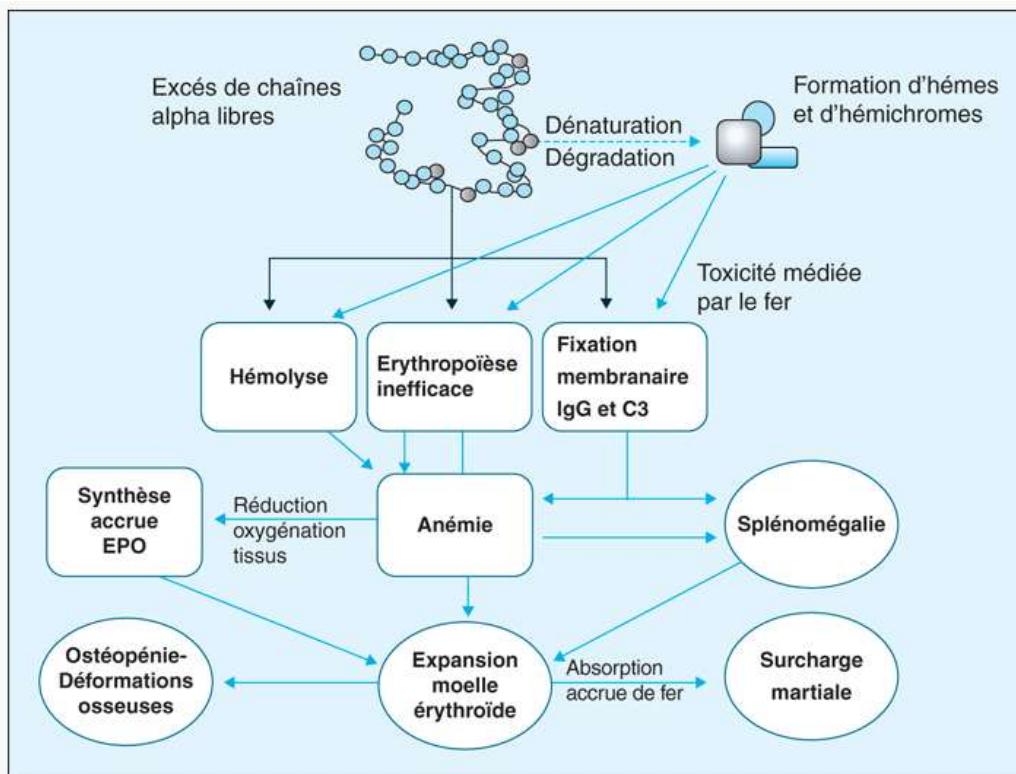


Figure 3 : Schéma physiopathologique de la β -thalassémie [7]

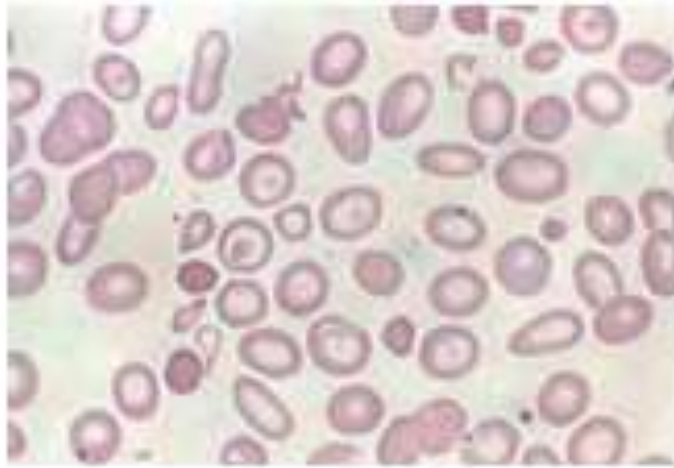


Figure 4 : Frottis sanguin d'un patient TM avec aspect « nœur à l » de l'hémoglobine [8]

Aspect génétique de la β -thalassémie

Les gènes de globine sont répartis en deux clusters, l'un codant pour les chaînes α situé sur le chromosome 16 et un codant pour les chaînes non- α (β , δ et γ) situé sur le chromosome 11. Ces clusters contiennent plusieurs gènes exprimés soit au cours de la vie embryonnaire, de la vie foetale ou de la vie adulte et répartis dans leur ordre d'expression au cours du développement (Figure 5).

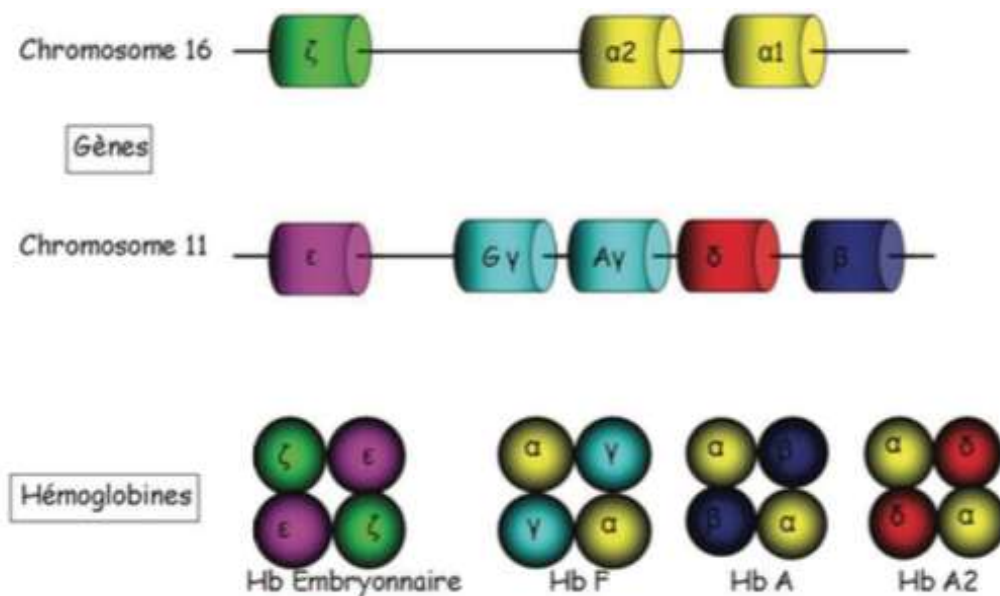


Figure 5 : Les différentes chaînes protéiques des hémoglobines et les gènes correspondants [9]

Plus de 200 mutations sont décrites à ce jour affectant l'expression du gène β -globine. Au niveau moléculaire, il s'agit dans environ 90 % des cas de mutations ponctuelles. Elles peuvent aboutir à une suppression totale ou quasi totale de l'expression du gène. Ce sont des mutations non-sens, des insertions ou délétions entraînant un décalage du cadre de lecture ou des mutations du site d'initiation. D'autres mutations entraînent seulement une diminution de l'expression, notamment par l'absence de séquences régulatrices ou des régions non traduites. Enfin, on peut voir l'hémoglobine à affecter thalassémiant quand une mutation régulatrice agit sur un site régulateur dans une région promotrice ou agit à un site de synthèse d'un hémoglobine normale entraînant une diminution de son niveau de production. La plus fréquente est l' H^b , plus répandue dans les régions arctiques. Les formes délétionnelles sont plus rares, environ 10%. Elles peuvent emporter le gène de la β -globine de façon isolée ou en association avec d'autres gènes autosomiques [7].

Différentes formes cliniques de la β -thalassémie

La corrélation génotype-phénotype est assez forte. Selon Weatherall, le type de mutation du gène β -globine conditionne le niveau de perturbation de la synthèse de la chaîne protéique et la sévérité clinique [10]. Les mutations du promoteur ou des introns sont le plus souvent moins délétères que les mutations non-sens, celles localisées sur un site d'initiation ou portant l'inséquence.

En règle générale, l'homozygote ou hétérozygote composite comportant les deux allèles mutés peut présenter en fonction de la combinaison des deux mutations une forme intermédiaire à une thalassémie majeure. L'hétérozygote est porteur sain, puisque asymptomatique mais possède des modifications érythrocytaires à type de pseudopolyglobulie, microcytose et élévation de l' H^2 (soit aux h α et aux h δ).

Cliniquement, on distingue trois grandes formes de β -thalassémie :

- La TM : où il n'existe plus de synthèse d'H
- La TI : avec une synthèse résiduelle d'H

- La β -thalassémie mineure : valeur hémoglobine suffisante mais anémie modérée.

Evolution clinique

Les patients TM souffrent d'une anémie sévère microcytaire hypochrome avec une dystrophie érythrocytaire apparaissant entre leurs 6 mois et leurs 2 ans, à la naissance de l'Hb. Le diagnostic est porté à cette période si il n'a pas été fait en antenatal. S'assoient à l'anémie biologique plus souvent un itinéraire hépatosplénomégalie. Le premier traitement recommandé consiste en des transfusions intermittentes à un rythme mensuel. Les transfusions de l'hémolyse chronique provoquée par la précipitation des chaînes α de l'Hb sont responsables d'un surcharge martiale. Il peut y avoir une hémochromatose secondaire compliquée. En premier plan, il s'agit d'atteintes cardiaques, hépatiques et endocriniennes.

La surcharge martiale hépatique chronique favorise la survenue de cirrhose avec risque de carcinome hépatocellulaire secondaire.

Au niveau endocrinien, les atteintes sont multiples. Les plus fréquentes sont une atteinte somatotrope avec retard statural, un hypogonadisme avec retard pubertaire et infertilité (35-55% des patients), une hypothyroïdie (9-11%), un diabète (6- 10%), une hypo-parathyroïdie (4%) et une ostéoporose [11].

Les atteintes cardiologiques sont le plus souvent responsables du décès du patient, jusqu'à 60% des cas [12]. Elles associent cardiomyopathie par surcharge martiale, hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et sénescence vasculaire (Figure 6).

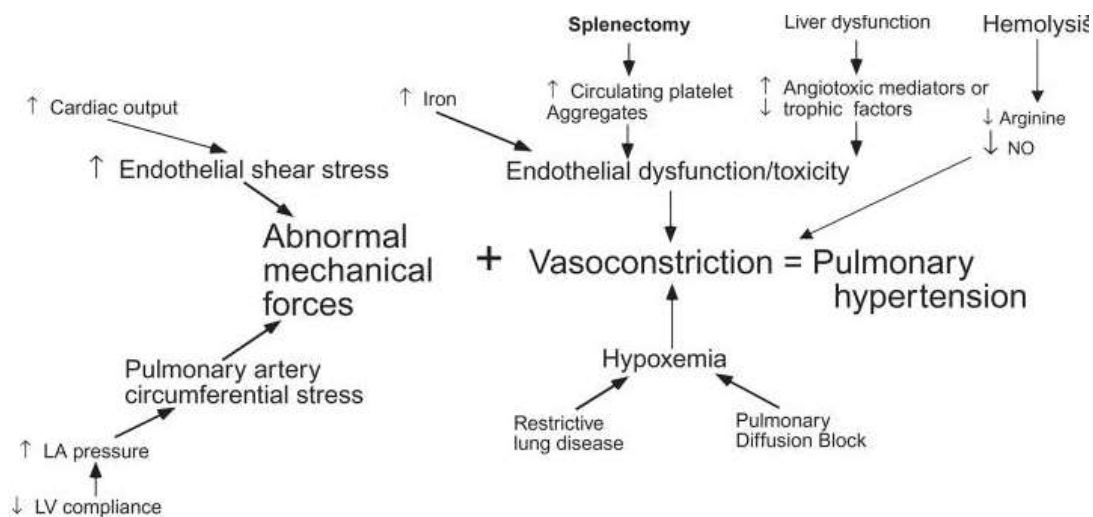


Figure 6 : Physiopathologie de l'HTP chez le TM [13]

Prise en charge thérapeutique

Chez les patients TM, pour la prise en charge de leur anémie chronique, le traitement de première intention est la transfusion de concentrés érythrocytaires déleucocytés et phénotypés, à une posologie de 15 à 20ml/kg à un rythme mensuel afin d'obtenir un Hb il voisin 10g/dL. La chélation martiale est rapidement indispensable afin d'éviter les complications martiales tissulaires et d'éviter l'oséadénopathie (Tableau 1). En effet, chaque unité de concentré globulaire apporte en moyenne 200 mg de fer.

Le premier chélateur historique est le déféroxamine (Desféral®), prescrit depuis plus de 40 ans, son administration très onéreuse et sa demi-vie extrêmement courte de quelques dizaines de minutes. Son administration se réalise donc par injection sous-cutanée sur 8 à 12h à l'aide d'un pompéport ou d'un diffuseur.

Le défériprone (Ferriprox®) a permis une amélioration considérable de la qualité de vie des patients lorsqu'ils sont mis sur le marché puisqu'il s'agit du premier chélateur oral. Sa demi-vie restant courte, son administration doit être réalisée pluriquotidiennement (3 fois par jour). Ces prises multiples sont responsables de l'absence de toxicité. En plus, son autorisation de mise sur le marché (AMM) de 1999 ne recommandait son utilisation qu'en cas de contre-indication au déféroxamine. En 2004, son utilisation est élargie aux patients chez lesquels le traitement par déféroxamine est considéré comme inadéquat.

En 2006, un nouveau chélateur martial, le Déférasirox (commercialisé sous le nom 'Exjade® par le laboratoire Novartis) obtient son AMM. Sa demi-vie est cinq fois plus élevée que le seul autre chélateur oral disponible, le déféripone, assurant une prise et une observance plus facile. Il est indiqué chez les enfants de plus de 6 ans TM tt int 'un sur h rg n f r post tr n sfusionn Il s. n s o ntr -indication ou dans les cas où le déféroxamine semble inadéquat, il peut être utilisé chez les enfants de plus de deux ans, y compris si le rythme transfusionnel est moins soutenu.

Tableau 1 : Chélateurs martiaux disponibles [14]

	Déféroxamine (Desféral®) 20-60 mg/kg/jour	Déféripone (Ferriprox®) 50-100 mg/kg/jour en 3 prises	Déférasirox (Exjade®) 10-30 mg/kg/jour en 1 seule prise
Voie	SC, IV, IM	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>
Demi-vie	20 minutes	3 heures	8-16 heures
Excrétion	Urines + selles	Urines	Selles
Action sur les ferritinémies	+++	+++	+++
Action sur la CFH	+++	+	+++
Action sur le fer cardiaque	+	+++	Évaluation en cours
Toxicité	Locale (voie SC) Neurosensorielle Croissance Infections à <i>Yersinia</i> et <i>Klebsiella sp.</i>	Agranulocytose Articulaire Digestive Hépatique	Rénale Cutanée Digestive Hépatique
Statut 2007 (AMM dans le cadre de la TM)	Surcharge martiale post-TF	Surcharge martiale post-TF des patients âgés de plus de 10 ans si DFO contre-indiquée ou inadéquate	Surcharge martiale post-TF des patients âgés de plus de 6 ans sous TF systématiques En cas de DFO contre-indiquée ou inadéquate si âge entre 2 et 6 ans ou moins transfusés

om pt t nu s f il it 'utilis tion t 'o s rv n , le déférasirox est devenu le chélateur le plus prescrit (Figure 7).

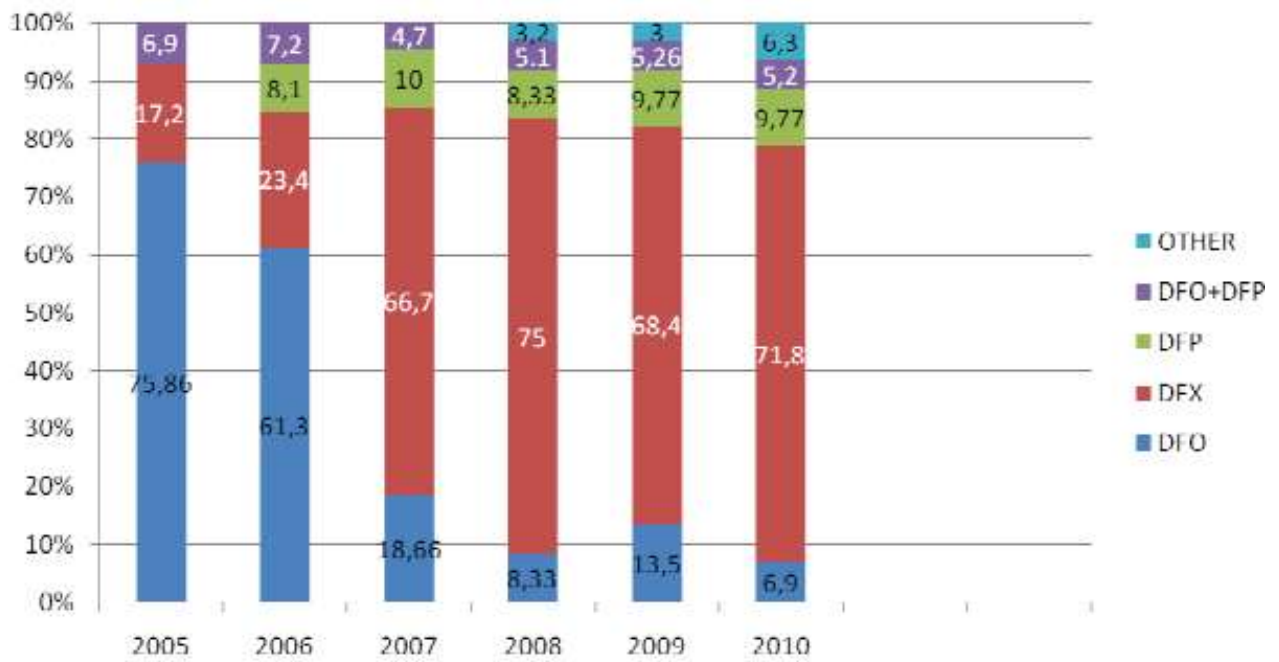


Figure 7 : Répartition des prescriptions des chélateurs martiaux en France depuis 2005 (DFO=déféroxamine, DFP=Défériprone, DFX=Déférasirox) [5]

Espérance de vie des patients

Historiquement, le décès des patients survenait le plus souvent entre leur deuxième et leur troisième décade.

La précocité de la prise en charge des patients β -thalassémiques avec la mise en place de la transfusion régulière et surtout l'usage des chélateurs martiaux ont permis une nette amélioration de leur qualité de vie et de leur espérance de vie, qui n'a cessé d'augmenter (figure 8 et 9).

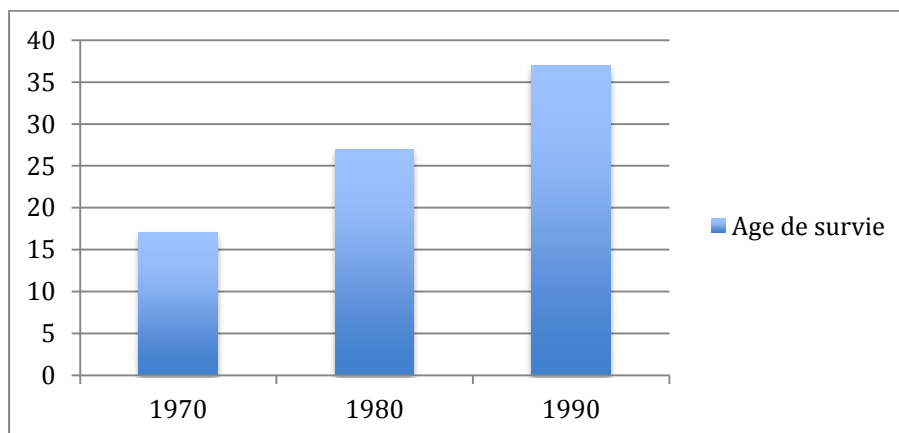


Figure 8 : Evolution de l'âge de survie moyen des TM nouvellement traités en 1970 et en 1990 [15]

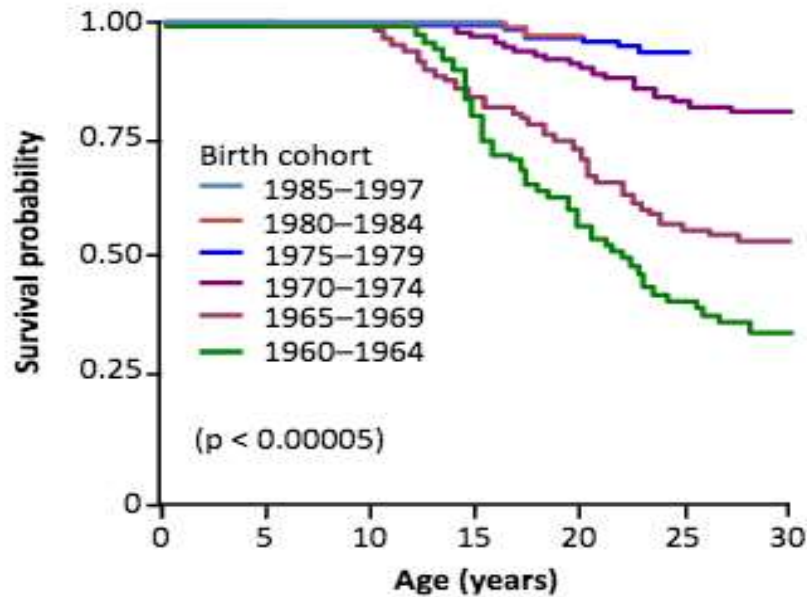


Figure 9 : Courbe de survie de Kaplan-Meier des patients TM en fonction de leur cohorte de naissance au sein de 7 centres italiens [12]

L'observance thérapeutique est un élément très important de la prise en charge de vie. Gabutti & al. ont ainsi pu observer une nette amélioration de cette dernière pour les patients ayant une chélation martiale adaptée (Figure 10) [16].

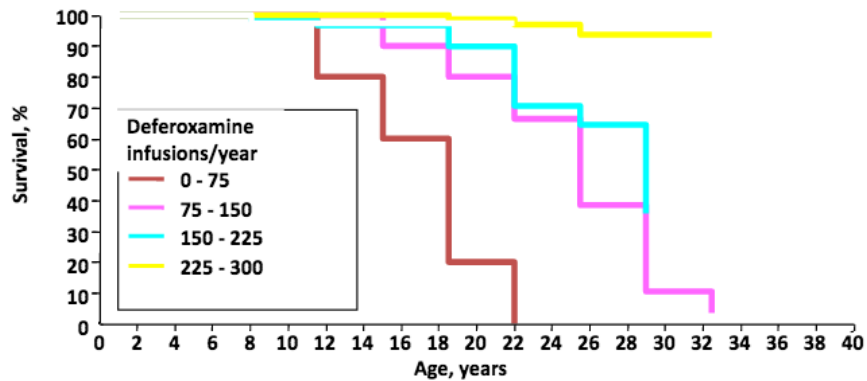


Figure 10 : Courbe de survie de Kaplan-Meier de 257 patients TM en fonction de leur observance au Déféroxamine [16]

Les succès sont non plus les mêmes qu'au début des années 1950, l'insuffisance rénale était la première cause de décès peu à peu remplacée par les complications liées à l'hémochromatose sévère (Figure 11).

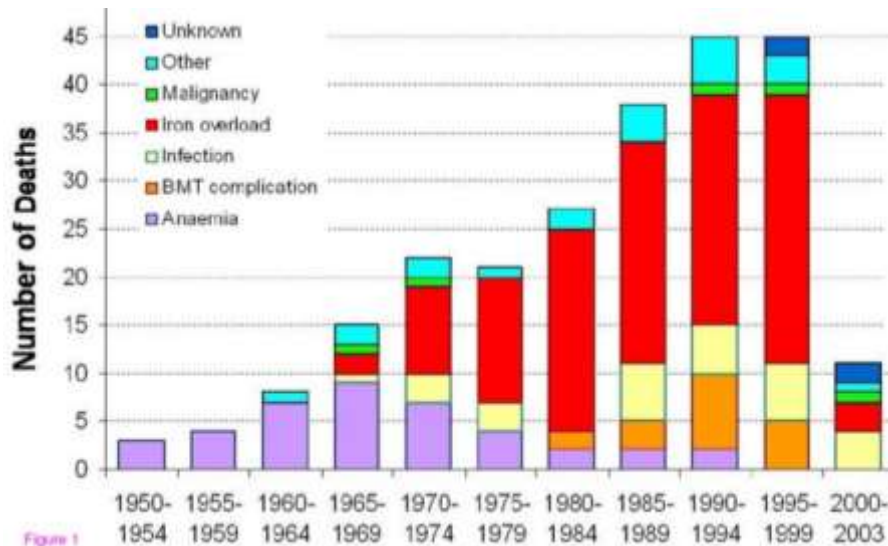


Figure 11 : Cause des décès en fonction du temps chez les TM en Angleterre [2]

Rappel de physiologie rénale

Le rein participe à l'épuration des déchets, au maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique, possède une fonction endocrine et permet une régulation fine de la pression artérielle.

Il est composé de millions de néphrons, unités structurales et fonctionnelles.

Chaque néphron se compose

- d'une partie vasculaire : une artériole afférente et une artériole efférente, de capillaires péri-glomérulaires et capillaires péri-tubulaires,
- d'un glomérule,
- d'un tubule proximal avec une portion contournée (*pars convoluta*) et une portion droite (*pars recta*), l'insérément avec la branche fine descendante, la branche fine ascendante, la branche large ascendante, le tubule distal et le tubule collecteur qui se rejoignent.

Le néphron assure la formation d'urine par trois mécanismes : filtration glomérulaire, réabsorption tubulaire et sécrétion tubulaire (Figure 12).

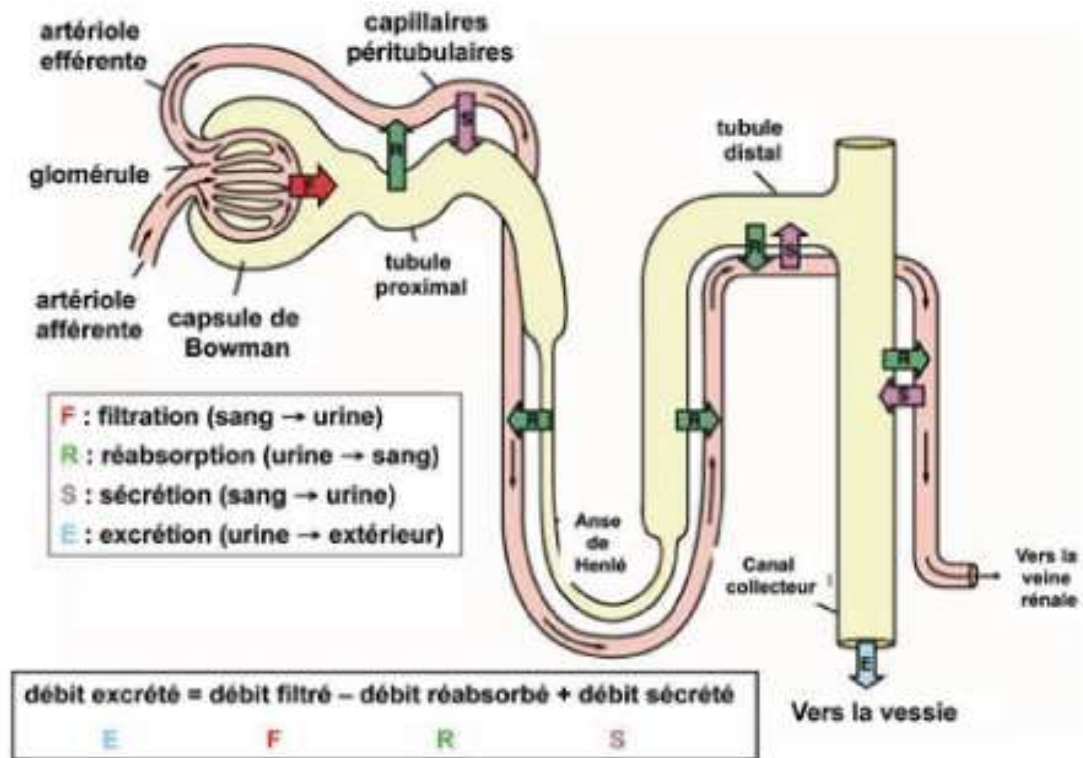


Figure 12 : Le néphron : filtration, sécrétion, réabsorption et excrétion rénale [17]

La fonction glomérulaire est assurée par le glomérule qui assure le rôle de filtre et permet l'obtention d'un ultrafiltrat, ou urine primitive, à un moyen de 180 litres par jour. Elle dépend du débit sanguin, du nombre et de la qualité des glomérules.

La mesure de la filtration glomérulaire se fait par la clairance, correspondant pour une substance donnée au volume de plasma totalement épuré par unité de temps. Elle est standardisée quand elle est rapportée à la surface corporelle. Elle peut être calculée ou estimée uniquement à partir de la concentration finale de la substance dans le sang. La substance la plus utilisée pour ce calcul de clairance est la créatinine. Il s'agit d'un hétérotérique provenant du muscle dont la production et la concentration plasmatique sont relativement stables dans le temps, elle est proportionnelle à la masse musculaire et est librement filtrée par le glomérule.

$$\text{Clairance mesurée} = \frac{\text{Concentration urinaire} \times \text{Volume urinaire}}{\text{Concentration plasmatique}}$$

Les formules de clairance estimée utilisées sont celles de Schwartz pour les moins de 20 ans et CKD-EPI pour les plus de 20 ans nécessitant un dosage immuno-enzymatique de la créatinémie.

$$\text{Clairance de la créatinine selon Schwartz} = 0,413 \times \frac{\text{Taille en cm}}{\text{Créatininémie en mg/dl}}$$

L'existence d'un tubulopathie sous-jacente peut engendrer une excrétion tubulaire de la créatinine qui augmente la clairance, qui n'est alors plus un bon reflet de la filtration glomérulaire.

La fonction tubulaire assure la réabsorption d'un majorité de l'urine primitivement filtrée et permet l'excrétion de déchets qui subsistent dans les résidus de l'organisme.

Ainsi le tube contourné proximal (TCP) réabsorbe la totalité des acides aminés ainsi que les protéines de bas poids moléculaire et le glucose. Il réabsorbe la presque totalité du bicarbonate et du phosphate. Il réabsorbe une fraction importante (les trois quarts) de l'eau, du sodium, du potassium, du chlorure et du lithium. L'enzyme H⁺ATPase assure une partie de la réabsorption hydrique ainsi que la plupart des ions. Au sein du tube contourné distal (TCD), au plan quantitatif, la réabsorption des ions est faible mais elle est extrêmement importante car elle permet justement de réguler les concentrations des électrolytes et ainsi d'assurer le contrôle des équilibres hydrominéraux et osmotiques de l'organisme.

Atteinte néphrologique chez les patients β -thalassémiques

La première étude rapportant un dysfonctionnement rénal chez les patients TM date de 1958 [18]. Elle a permis d'établir des profils clinico-biochimiques et protéinuriques pathologiques chez ses patients TM et drépanocytaires et a réalisé une analyse longitudinale de l'urine et des sériques. Elle a ainsi mis en évidence l'existence d'une acido-amino-acidurie.

Jusqu'aux années 1990, très peu d'effets indésirables étaient rapportés chez les patients atteints de maladies cardiaques, hépatiques et rénales. Avec l'amélioration de la survie de ces patients, de nouvelles complications deviennent symptomatiques dont des effets indésirables. Néanmoins, avant l'apparition de nouvelles hypothèses, les patients ne vivaient tout simplement pas assez longtemps pour présenter des lésions rénales. Leur incidence est actuellement en expansion, notamment depuis la mise sur le marché du déférasirox. Il permet une amélioration de la survie des TM mais est aussi connu pour avoir une toxicité néphrologique (Tableau 2).

Tableau 2 : Effets indésirables néphrologiques du déférasirox [19]

Effets indésirables	Fréquence
Augmentation de la créatininémie (33%)	> 10%
Protéinurie	de 1 à 10 %
Tubulopathie rénale, glycosurie	De 0,1 à 1%
Insuffisance rénale aiguë	Indéterminée
Néphrite tubulo-interstitielle	Indéterminée

Tous les types d'effets indésirables sont depuis décrits dans la littérature : glomérulaire, tubulaire, interstitielle, lithiasique, méso- et mésophtalme selon les études [20,21].

Les atteintes peuvent être graves. Sont ainsi rapportés 6 cas d'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale ayant nécessité un traitement de suppléance par dialyse [22] et 3 cas d'insuffisances rénales ayant engendré un décès sur 1073 patients soit 0,2% [12].

La majorité des études européennes sont grecques et italiennes, pays où la prévalence reste élevée. Très rares sont celles réalisées dans les pays de faible incidence de la maladie. Pour autant, les effectifs sont le plus souvent restreints. On ne retrouve qu'un seul tube de référence majeur : celle de Quinn incluant 216 patients de cinq centres de référence nord américains [23].

Hypothèses physiopathologiques

Plusieurs phénomènes semblent intriqués. L'anémie chronique est responsable d'une hypoxie engendrant des lésions tissulaires et des modifications hémodynamiques. La surcharge martiale provoque un phénomène d'hémolyse rénale et ses chélateurs ont une toxicité rénale. Deux schémas physiopathologiques sont actuellement proposés dans la littérature (Figures 13 et 14).

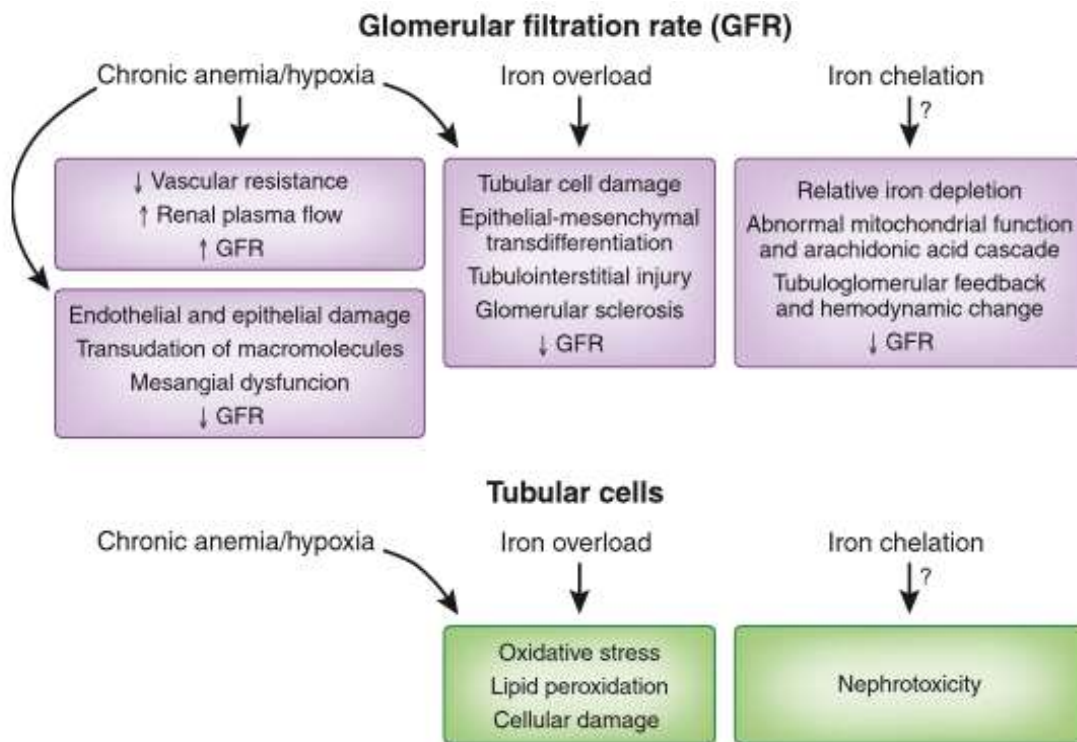


Figure 13 : Hypothèses mécanismes responsables de l'atteinte rénale hémolytique et hémodynamique dans la béta-thalassémie [24]

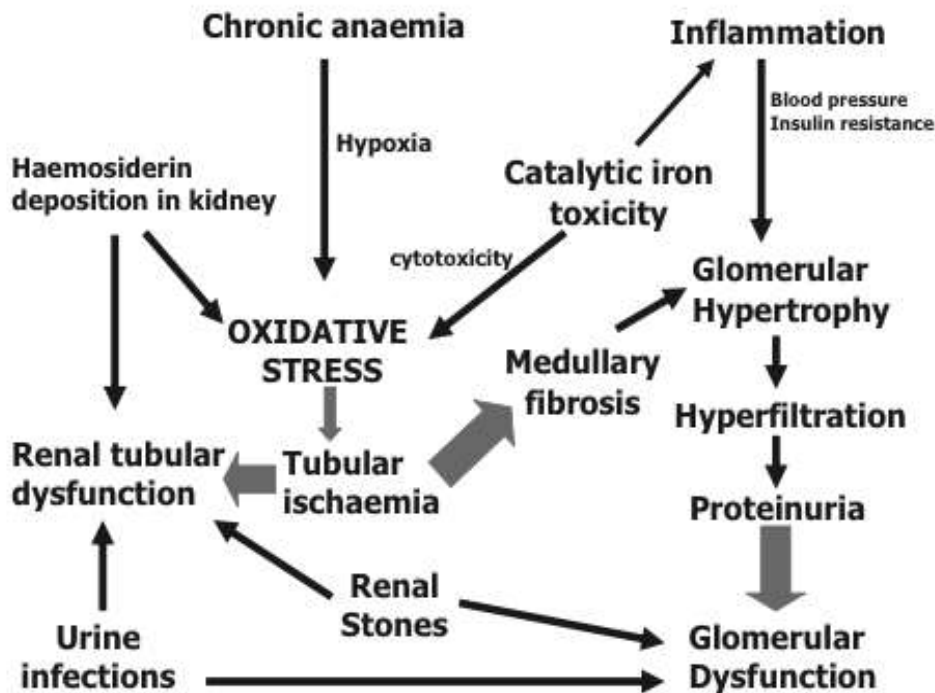


Figure 14 : Intrication des différents phénomènes dans la pathogénèse de la symptomatologie rénale [25]

Situation actuelle des recommandations

Dans les recommandations américaines, sont soulignées la toxicité du déférasirox mais aussi l'incidence des lithiases rénales par rapport à la population générale.

Dans les régions du pourtour méditerranéen où la prévalence de la maladie est forte, il n'existe plus de surveillance spécifique en dehors du monitoring sous déférasirox [26].

Aujourd'hui, il n'existe plus de recommandation de surveillance de la fonction rénale chez les TM ou TI [27]. Seules les recommandations ANSM préconisent un monitoring de la fonction rénale uniquement pour les patients sous déférasirox. Ces patients doivent bénéficier de deux dosages successifs de la créatinémie avant instauration du traitement puis un dosage hebdomadaire pendant le premier mois ou après chaque changement de posologie, puis à un rythme mensuel. La protéinurie est aussi à contrôler mensuellement. Les investigations complémentaires sont liées à l'appréhension du symptôme, il est conseillé de prendre avis auprès du néphrologue. Le centre de référence se

situant à Marseille conseille un dosage annuel de la créatinémie pour tous les patients [28]. L'unique étude française lyonnaise, réalisée par Urologie, inclut 10 patients pédiatriques (8 TM, 1 patient avec cytopathie mitochondriale et 1 avec une anémie de Blackfan-Immunoblastic) et surveille l'évolution de la créatinémie à l'initiation sous déférasirox [29] et l'apparition d'anomalies tubulaires. L'étude a montré une ascension de la créatinémie de plus de 20% chez un patient et 9 patients sur 10 ont au moins une anomalie tubulaire apparaissant après introduction du traitement par déférasirox. Aucune autre étude française n'a étudié les atteintes rénales chez les β -thalassémiques. Il n'est pas évident qu'il y ait une complication, notamment au niveau du registre national [30].

Justification de l'étude

Les données de la littérature rapportent des atteintes rénales chez les patients β -thalassémiques qui ne sont actuellement pas explorées chez nos patients. Notre étude est la première à s'intéresser à tous les niveaux d'atteinte rénale chez les β -thalassémiques en France.

1. Introduction

La β -thalassémie est la deuxième hémoglobinopathie en terme de fréquence à l'échelle mondiale. Décrite pour la première fois en 1925, il s'agit d'un défaut génétique autosomique récessif lié à un défaut de synthèse de la β -globine. Trois formes cliniques sont décrites : la β -thalassémie dite majeure (TM) avec une absence totale de β -globine, la β -thalassémie intermédiaire (TI) avec une synthèse partielle de β -globine et la β -thalassémie mineure pour les formes hétérozygotes présentant un taux suffisant de β -globine. Dans la population mondiale, 1,5% sont hétérozygotes et 100 000 atteints de TM naissent chaque année [3]. En France, elle est rare puisque qu'on ne recense que 350 patients TM, un patient intermédiaire TI et 9 à 10 naissances TM ou TI par an [4]. Les patients souffrant d'une anémie sévère apparaissant entre leurs 6 mois et leurs 2 ans, à l'issue de l'absence de β -globine. Le traitement recommandé consiste en des transfusions itératives à un rythme mensuel. Les transfusions de concentrés de globules rouges sont responsables d'un surcharge martiale. Il apparaît alors une hémochromatose secondaire avec en premier plan des atteintes cardiaques, hépatiques et endocriniennes, entraînant le décès des patients le plus souvent entre leur deuxième et leur troisième décennie. L'usage de chélateurs martiaux a permis d'améliorer le pronostic. Cependant, les traitements d'élimination de l'excès de fer chez les patients, puis un traitement par chélateurs, sont décrits des dysfonctions rénales [31–33]. Sont ainsi rapportées, une atteinte tubulaire proximale le plus souvent réversible [34–36], une hyperfiltration glomérulaire [37], une microalbuminurie voire une protéinurie [37], une insuffisance rénale [22] et des microlithiases [38,39]. Toutefois, il n'est pas possible de surveiller, il n'est pas possible de surveiller les patients atteints de β -thalassémie. Pour autant, il est important de surveiller les patients atteints de β -thalassémie dont le principal effet indésirable est une néphrotoxicité. Le but de notre étude est d'évaluer les différents traitements chez les patients β -thalassémiques (majeurs et intermédiaires) pédiatriques et adultes vivant en région Lorraine et leurs facteurs de risque de survenue.

2. Matériel et méthode

2.1. Méthodologie

Il s'agit d'un étude observationnelle descriptive cohorte prospective multicentrique ayant eu lieu au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Nancy Brabois et au Centre Hospitalier Régional (CHR) de Metz Mercy entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2015.

2.2. Population

Sont inclus l'ensemble des patients β -thalassémiques TM ou TI n'ayant pas eu de transfusion de produits sanguins labiles (PSL) au service d'hématologie pédiatrique du CHU de Nancy et du service d'hématologie pédiatrique du CHR de Metz, mineurs et majeurs. Sont exclus de l'étude les patients transplantés médullaires.

2.3. Éthique et consentement

La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a donné son accord pour l'utilisation de ces données (n°R2016-01).

2.4. Données recueillies

Nous avons recueilli les données à partir d'informations patients et de l'organisation de soins transfusionnels. Les données biologiques sont recueillies lors de leurs hospitalisations au service d'hématologie pédiatrique du CHU de Nancy ou du service d'hématologie pédiatrique du CHR de Metz.

Les données cliniques recueillies sont :

- les antécédents médicaux :
 - o le type de β -thalassémie (TM ou TI)
 - o l'existence d'un trouble endocrinien : diabète, hypothyroïdie ou hypogonadisme,
 - o l'existence d'un trouble respiratoire : FEVG < 50 %, cardiopathie ischémique, vasculopathie, troubles de la conduction ou de la repolarisation,
- les données anthropométriques (âge, poids, taille, surface corporelle, sexe, stade pubertaire selon la classification de Tanner pour les mineurs),
- les tensions artérielles (TA) systolique, diastolique, la PAM (Pression artérielle moyenne) et la fréquence cardiaque en battements par minutes (bpm) mesurés en consultation,
- les traitements en cours : nom des transfusions per triméstr, prise d'un chélateur martial, lequel, et sa posologie en dose-poids.

Les données de surveillance habituelle sont également prises en compte :

- au niveau biologique : l'hémoglobine (en g/l), l'albumine (en μ g/l) et le bilan hépatique avec ALAT et ASAT (en UI/l),
- au niveau de l'hématologie : l'existence d'un hépatomégalie, d'une splénomégalie et de lithiase biliaire,
- au niveau de l'imagerie Résonance Magnétique (IRM) : estimation de la conductivité pour le cœur et pour le foie en séquence ERNST (en μ mol/g).

Les données rénales relevées sont :

- au bilan sanguin : créatininémie (en mg/l) par dosage immuno-enzymatique, avec calcul du DFG estimé (en ml/min/1,73m²) selon la formule de Schwartz 2009 pour les moins de 20 ans et selon CKD-EPI pour les plus âgés mais aussi par MR, l'urée (en mg/l), l'iontrémie (en mmol/l), la kaliémie (en mmol/l), la chlorémie (en mmol/l), la calcémie (en mmol/l), la bicarbonatémie (en mmol/l), l'ion phosphore (en mmol/l), l'ion urate (en mg/l),
- au bilan urinaire :
 - o sur échantillon : le rapport calciurie/créatininurie (en mg/mg), le rapport

- protéinurie/créatininurie (en mg/mg), la microalbuminurie, (en mg/l), la β_2 -microglobulinurie (en mg/l), le rapport α_1 -microglobulinurie/créatininurie (en mg/g), le rapport amino-acidurie totale/créatininurie (en $\mu\text{mol}/\text{mmol}$), la glycosurie (en g/l), la présence d'hématurie (sente, microscopique détectée sur bandelette urinaire ou macroscopique),
 - sur urines du matin : la cristallurie et le pH urinaire,
 - sur recueil des 24 heures : osmolarité urinaire, créatininurie, urée urinaire, natriurèse (en mmol/l), kaliurèse (en mmol/l), chlorurèse (en mmol), protéinurie (en g/24h), acide urique urinaire (en mg/l),
- à l'imagerie par échographie rénale : la taille de chaque rein (diamètre transversal en mm), l'hogonie, la diffusion, la présence de kystes et de lithiases.

2.5. Interprétation du bilan rénal

Les seuils retenus comme normaux sont pour:

- Le rapport Protéinurie/Créatininurie
 - $< 0,40\text{mg}/\text{mg}$ pour les < 3 ans
 - $< 0,20\text{mg}/\text{mg}$ pour les > 3 ans
- Le rapport Albuminurie/Créatininurie
 - $< 30\text{mg}/\text{g}$ pour l'ensemble des patients
- Le rapport Calciurie/Créatininurie [40]
 - $< 0,40\text{mg}/\text{mg}$ pour les < 3 ans
 - $< 0,21\text{mg}/\text{mg}$ pour les > 3 ans
- L'acido-acidurie $> 950\mu\text{mol} / \mu\text{mol}$ de créatininurie
- La β_2 -microglobulinurie si détectable
- Le rapport α_1 -microglobulinurie / Créatininurie $< 14\text{mg}/\text{g}$
- L'hyperfiltration glomérulaire
 - $> 140\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ pour les moins de 20 ans [41]
 - $> 130\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ pour la femme
 - $> 140\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ pour l'homme [42]

2.6. Analyse statistique

Nous avons procédé à l'analyse statistique de l'ensemble de la cohorte. Une analyse multivariée est réalisée par le test exact de Fisher, par utilisation du logiciel System SAS. Une seconde analyse en sous-groupes selon l'âge est également faite : les moins de 3 ans, les patients âgés entre 3 et 20 ans, et les plus de 20 ans.

Pour l'analyse de la fonction glomérulaire du sous-groupe des plus de 20 ans, nous avons sélectionné 100 patients appartenant à un sous-groupe de patients âgés (+/- 6 ans), l'IMC (+/- 1 kg/m²) et la taille (+/- 15 cm). Les témoins ont été sélectionnés à partir de la cohorte des 196 donneurs vivants pour greffe rénale, réalisée au CHU de Nancy entre 2005 et 2015. Pour chacun des témoins, nous avons recueilli leur sexe, leur âge à la date de la néphrectomie, leur créatininémie pré-opératoire, ainsi que leurs protéinurie, rapport protéinurie/créatininurie, rapport albuminurie/créatininurie et microalbuminurie. Les données échographiques rénales ont aussi été notées. Pour comparer ces deux groupes, nous avons utilisé le test pour données appariées de Wilcoxon via le logiciel IOST de l'Université de Jussieu, Paris.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de la population

Entre le 1er janvier et le 31 décembre 2015, six enfants (5 TM et 1 TI) et treize adultes TM ont été étudiés, soit un total de 18 patients, âgés de 2 ans à 60 ans, suivis au service d'hématologie pédiatrique de Nancy. Une seule TM de 16 ans est suivie par l'hématologue pédiatrique Metz-Mery et a été également incluse. Un vingt-neufième patient TM résident en Lorraine n'a pu être inclus, car il n'a pas subi son suivi biologique au service (Figure 15). Les patients ayant subi un traitement médullaire exclusif n'ont pas été suivis par les hématologues et n'ont pas été inclus, malgré leur traitement chimiothérapeutique de conditionnement pré-greffe et des événements per greffe pouvant interférer avec leur fonction rénale.

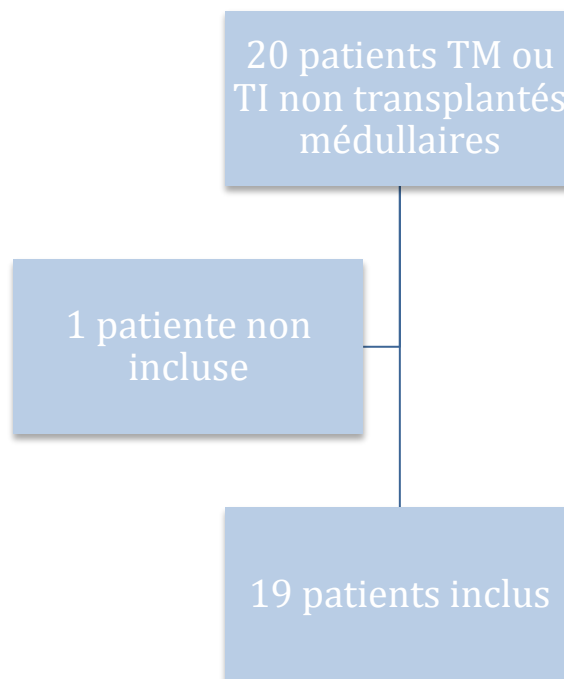


Figure 15 : Flow-chart des patients

Les différentes caractéristiques sont rapportées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques de la population incluse (NR = examen non réalisé)

	Population totale	< 3 ans	3 à 20 ans	> 20 ans
Population	n = 19	2	5	12
Forme de β-thalassémie	18 TM / 1 TI	2 TM	4 TM / 1 TI (2 TM/HbE)	12 TM (1 TM/HbE)
Age moyen (ans)	30,1 (2-60)	2	12,4 (8-16)	44 (21-60)
Age médian	23	2	13	49
Sexe (Femme/Homme)	8/11	2/0	1/4	5/7
Poids (kg)	51,1 (11,7-84)	11,85 (11,7-12)	44 (20,4-65)	60,5 (46,8-84)
Taille (cm)	148 (82-170)	84,5 (82-87)	146 (118-166)	159,9 (142-170)
PAM pré-transfusionnelle (mmHg)	80,6 (64-103)	72,6 (65,6-79,6)	77,3 (64-87,3)	83,3 (64-103)
Rythme cardiaque pré-transfusionnel (bpm)	88 (59-122)	120 (118-122)	94 (87-103)	79 (59-109)
Antécédents				
Atteinte cardiaque	16%	0	0	3
Insuffisance endocrinienne	42%	0	0	8
Splénectomie	47%	0	0	9
Infectieux (VHC)	21%	0	0	4
Lithiase rénale	10%	0	0	2
Surcharge martiale à l'IRM				
cardiaque (>20ms en T2*)	84%	NR	3/3	8/10
hépatique (>36 μ mol/g n séquence ERNST)	61%	NR	2/3	6/10
Chélateur martial				
déféroxamine (Desféral®)	10%	0	1	1
défériprone (Ferriprox®)	16%	0	0	3
déférasirox (Exjade®)	74%	2	3	9
Données biologiques				
Hb pré-transfusionnelle (g/dl)	8,9 (6,9-10,5)	8,8 (8,3-9,4)	8,1 (6,9-9,2)	9,2 (7,9-10,5)
Ferritinémie (μ g/l)	1979 (191-7408)	1115 (1090-1141)	1318 (286-2470)	2400 (191-7408)

Cinq patients ayant une insuffisance endocrinienne souffrent de diabète de type 2, un seul est sous insulinothérapie, deux reçoivent des antidiabétiques oraux. Une seule est sous anti-protéinurique (l) t n p r s n t p s ' n t n t 'HT .
 Un patient n fi i 'un n p h r t o m i p r t i l l p o u r t u m u r G r w i t z , p l u s cinq ans auparavant.

3.2. Atteinte glomérulaire

Le r t i n i n m i m o y n n p o u r l ' n s m l s p a t i e n t s e s t d e 6 , 1 m g / l , a v e c p o u r les moins de 3 ans une moyenne de 4,3 mg/l, de 5,6 mg/l pour le groupe 3 à 20 ans et 7,1 mg/l pour les plus de 20 ans. Les différents DFG estimés par la formule de Schwartz pour les moins de 20 ans et CKD-EPI pour les plus de 20 ans sont rapportés dans la Figure 16.

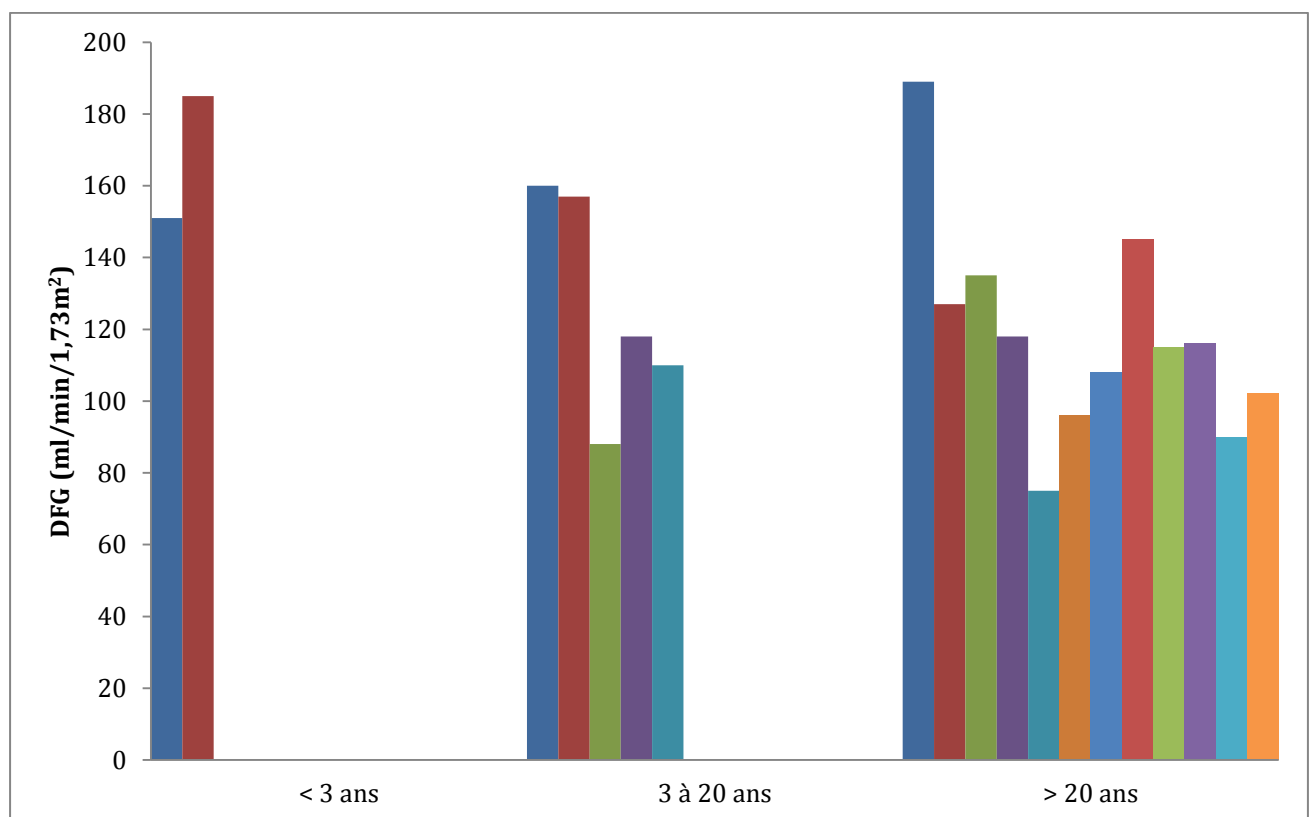


Figure 16 : DFG en ml/min/1,73m² s p t i n t s p r g r o u p ' â g , s l o n l f o r m u l e de Schwartz pour les moins de 20 ans et selon CKD-EPI pour les plus de 20 ans

Seulement 13 de nos 19 patients ont réalisé leur recueil urinaire des 24h. Le taux de résultats manquants est de 34%, ils n'ont plus intérêt.

Les douze patients de plus de 20 ans ont été appariés individuellement à douze donneurs vivants de rein suivis au CHU de Nancy (Tableau 4).

Tableau 4 : Descriptif du sous-groupe > 20 ans et du groupe témoins appariés

	Patients	Témoins	p
Age	42	42,3	0,88
Sexe Ratio	5F/7H	5F/7H	
Taille	159,9	167,7	0,005
IMC	23,9	24	0,89
Créatininémie (en mg/l)	7,1	8,9	0,007
DFG estimé selon MDRD (en ml/min/1,73m ²)	120	92	0,009
Clairance EDTA (en ml/min/1,73m ²)		117	

Insuffisance rénale

Un seul patient présente un DFG < 90 ml/min/1,73m² selon la formule CKD-EPI, à 75 ml/min/1,73m² avec une créatininémie à 11,5 mg/l. Ce patient TM a réalisé un recueil urinaire sur 24h permettant un calcul de son DFG par la formule UV/P (correspondant à la créatininurie multipliée par le volume urinaire, divisé par la créatininémie). Ce dernier objective un résultat discordant avec un DFG en faveur d'une hyperfiltration puisque mesuré à 184 ml/min/1,73m².

Il n'existe pas d'insuffisance rénale avec un G < 60 ml/min/1,73m².

Hyperfiltration glomérulaire

Dans le groupe des 3 à 20 ans, 2 patients sur les 5 présentent une hyperfiltration glomérulaire selon la formule de Schwartz, confirmée par le recueil des 24 heures.

Chez les plus de 20 ans, deux patients présentent une hyperfiltration glomérulaire selon le DFG estimé par la formule CKD-PI, ils n'ont pas réalisé leur recueil urinaire des 24 heures. Un seul témoin possède une hyperfiltration glomérulaire confirmée à sa clairance EDTA avec un DFG mesuré à 138ml/min/1,73m².

Microalbuminurie et protéinurie

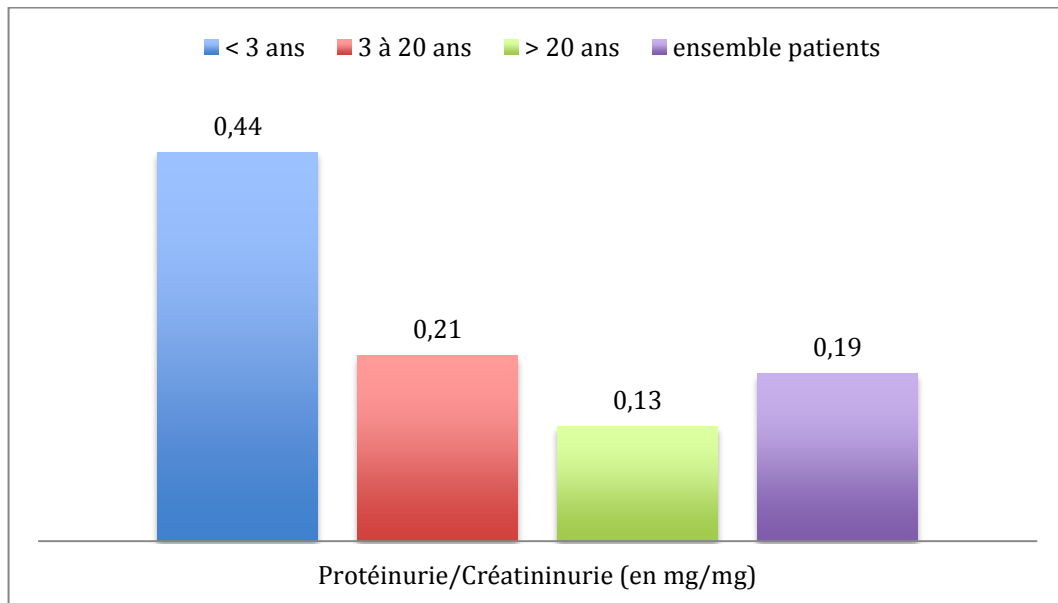


Figure 17 : Protéinurie / Créatininurie (en mg/mg) moyen selon les groupes d'âge

Il n'y a pas de patients qui n'ont pas suivi leur recherche de microalbuminurie. Sur les 14 patients restants, 4 ont un ratio albuminurie/créatininurie > 30mg/g : les deux patients < 3 ans et 2 patients > 20 ans. Les deux plus jeunes sont sous traitement, même qu'un des plus de 20 ans. Les autres plus de 20 ans sont diabétiques.

Concernant les plus de 20 ans, appariés aux témoins donneurs vivants, les rapports Protéinurie / Créatininurie et Albuminurie / Créatininurie sont significativement plus élevés chez nos patients que chez les témoins (Tableau 5).

Tableau 5 : Protéinurie et Albuminurie du sous-groupe > 20 ans et du groupe témoins appariés

	Patients	Témoins	p
Ratio Protéinurie/Créatininurie (en mg/mg)	0,14	0,07	0,0002
Ratio Albuminurie/Créatininurie (en mg/g)	39	1	0,008
Microalbuminurie (en mg/l)	14,4	3,6	0,07

3.3. Hématurie

Trois patients présentent une hématurie macroscopique, et quatre ont une hématurie microscopique. Un seul, le plus jeune, âgé de 11 ans, a eu un bilan complémentaire r v nu n g tif. L r s st norm l, il n'xist p s 'l m nt n f v ur 'un h moglo inuri , 'un porphyri ou 'un nom li s voi s urin ir s. Un seul des sept hématuriques avait un antécédent de lithiase urinaire.

3.4. Atteinte tubulaire

Pour l' ns m l s p ti nts, l n tr mi , l k li mi , l h lorémie, la calcémie et la phosphorémie sont normales.

Une patiente de plus de 50 ans non diabétique présente une hypo-uricémie. Elle présente à son bilan urinaire une microalbuminurie, une amino-acidurie avec une β 2-mi ro glo ulinuri , un α 1-microglobulinurie, une glycosurie et une hypercalciurie.

Il n' p s r lis son r u il urin ir 24h t nous n o nn issons p s son uricosurie.

Une seule patiente, âgée de 2 ans, présente une acidose avec une bicarbonatémie à 18mmol/l. Il n' p s 'hypophosphor mi sso i t n' p s r lis son mino-acidurie. Pour les autres thalassémiques, la bicarbonatémie est normale avec une moyenne de 25 mmol/l (entre 21 mmol/l et 31 mmol/l).

Au total, 84% des patients (n=16) ont une anomalie tubulaire (Figure 18).

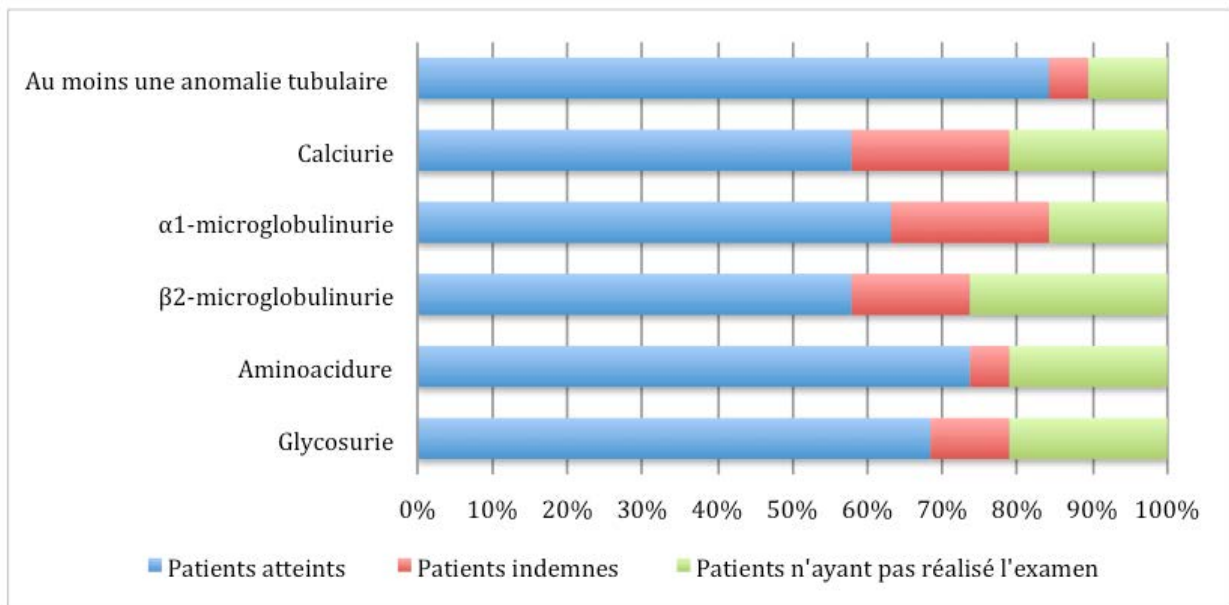


Figure 18 : Répartition des anomalies tubulaires chez les patients. Sur les 19 patients, 15 ont réalisé l'urée hématurie et l'acido-aminoacidurie. Il existe une acido-aminoacidurie significative pour 14 des 15 patients, soit chez 93% (Figure 19).

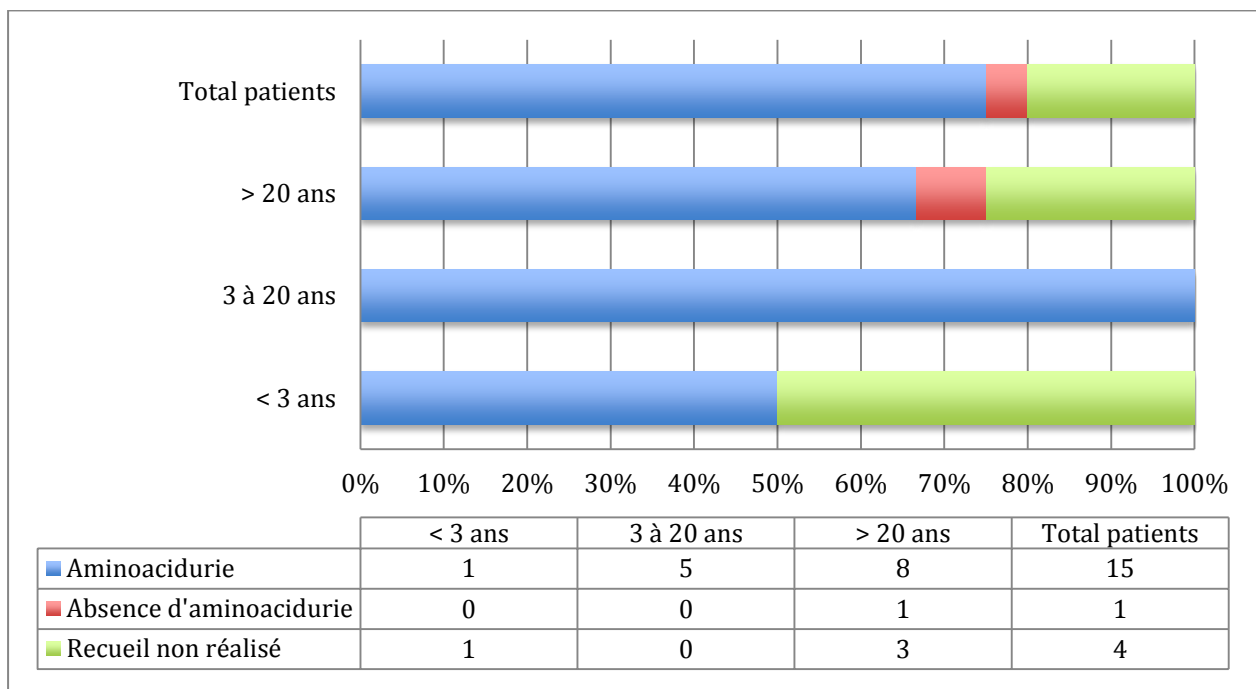


Figure 19 : Amino-acidurie des patients, et en fonction des sous-groupes d'âge.

La glycosurie est revenue positive chez 13 des 15 patients ayant réalisé l'examen. Chez les deux patients ne présentant pas de glycosurie, un a une hyperamino-urémie, l'autre non.

Il existait un α 1-microalbuminurie pathologique chez 12 des 16 patients ayant réalisé l'analyse, avec un moyen α 1-microalbuminurie/créatinurie à 72 mg/g. La β_2 -microglobulinurie est détectable chez 11 des 13 patients ayant réalisé l'examen.

Le rapport calciurie/créatinurie est normal chez les TM du groupe < 3 ans. Sur les 17 patients restants, seulement 13 échantillons sont recueillis (Figure 20). La calciurie est augmentée pour dix patients (3 des 4 patients âgés de 3 à 20 ans et 7 des 9 patients de plus de 20 ans).

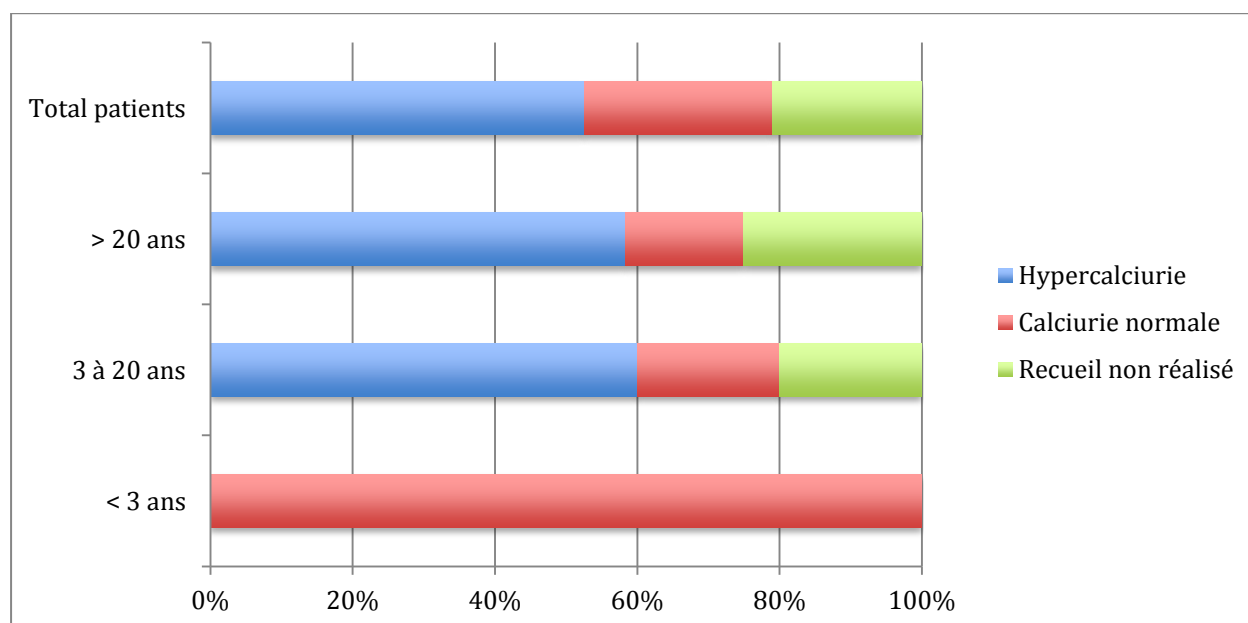


Figure 20 : Calciurie des patients, et en fonction des sous-groupes d'âge

Toutes ces anomalies tubulaires orientent vers des atteintes du TCP.

L'absence d'un micro-urémie n'est pas corrélée à la présence d'hyperoxalémie ($p=1$), ni à la présence d'un hématurie microscopique ($p=1$) ou à la présence d'une hyperfiltration glomérulaire ($p=0,33$). La surcharge microscopique à l'IRM hépatique et à l'IRM rénale n'est pas non plus liée à l'absence de micro-urémie (respectivement $p=1$ et $p=0,20$).

Par contre, la présence de β_2 -microglobulinurie et de calciurie semble corrélée à l'existence d'une hyperfiltration glomérulaire estimée avec $p=0,02$ et $p=0,01$. L'association n'est pas significative pour la présence d' α 1-microalbuminurie pathologique avec $p=0,11$.

3.5. Pathologie lithiasique

Antécédents lithiasiques

Trois patients TM possèdent des antécédents lithiasiques : un homme de 23 ans, une femme de 51 ans et un homme de 54 ans. Les diagnostics sont confirmés sur imagerie sans services urgents. Les calculs n'ont pas été récupérés et ils n'ont pas subi de traitement par prise de médicaments. Ils n'ont pas eu de bilan complémentaire.

Cristallurie

Les cristalluries n'ont pas été réalisées sur les premiers urines du matin, et n'ont pas été analysées.

3.6. 3.6 Caractéristiques morphologiques

Six patients n'ont pas subi de leur morphologie rénale. Ils font partie des patients les plus âgés de la cohorte, puisqu'ils ont 50 ans ou plus.

Parmi les 13 patients restant, un seul avait un rein de taille inférieure à la normale, mais il s'agit d'un patient ayant subi une néphrectomie partielle pour Grawitz. Son rein contrôlé reste de taille normale. Sur les autres patients, la diffusion cortico-mullaire et l'hogénité rénale sont normales. Il n'y a pas de rapport néphrocalcinose. Les trois patients de plus de 40 ans possèdent tous des kystes rénaux cortico-mullaires bénins de 3 à 6 cm de grand axe.

Il n'existe pas de diffusion significative dans les plus de 20 ans de leurs reins (Tableau 6).

Tableau 6 : Comparaison des données morphologiques rénales des 7 patients TM > 20 ans ayant réalisé leur imagerie rénale à leurs témoins appariés

	Patients TM > 20 ans	Témoins	p
Diamètre transverse moyen rein droit (en mm)	109	102	0,21
Diamètre transverse moyen rein gauche (en mm)	101	110	0,27
Présence de kystes (nombre de patients)	3	0	0,15

4. Discussion

4.1. Principaux résultats

Pour la première fois en France, nous avons mis en évidence sur une cohorte exhaustive de la population thalassémique majeure (incluant un programme transfusionnel) de la région Lorraine l'existence de anomalies néphrologiques non négligeables, aussi bien tubulaires que glomérulaires.

Au total, 18 des 19 patients (soit 94%) présentent une anomalie au bilan rénal de débrouillage : 84% de nos patients ont une atteinte tubulaire, 52 % une atteinte glomérulaire et 37% une atteinte mixte glomérulaire et tubulaire.

Nos anomalies urinaires sont favorables à un traitement par TP. Leur fréquence est beaucoup plus importante que dans les autres études. Pour exemple, Koliakos et al. de 2003 en objectivait une chez 55 de leur 91 patients TM, soit 60 % [43]. Leur population était plus jeune, avec un moyen âge de 17 ans (de 5 à 61 ans), et vit tous comme hématologue, puisque l'utilisation de la mise sur le marché grec du déférasirox.

Un seul de nos patients a une acidose, les autres paramètres sanguins sont normaux. Ces résultats sont superposables à l'étude Smolkin 2008 [44]. Des troubles ioniques sont pourtant fréquemment rencontrés. L'étude comprenant 19 patients dont 12 avec une atteinte tubulaire mettait en évidence une hypokaliémie, une hypophosphorémie et une hypocalcémie respectivement chez 12, 7 et 5 de ces 12 patients [45]. Une hypokaliémie, une hypophosphorémie, ainsi qu'une hypocalcémie, sont rencontrées par l'étude de Lukavunoff et al. significative entre les 70 patients TM et leurs témoins avec un $p < 0,05$ [46].

Plus de la moitié de nos patients ont une hypercalciurie, un taux plus important que dans la littérature. Sur l'ensemble des patients TM étudiés Quinn et al. seulement un tiers présentent une hypercalciurie [23]. Cette proportion n'est qu'un huitième des 48 patients β -thalassémiques de l'étude Smolkin [44]. L'existence d'une β 2-microglobulinurie reste fréquemment rapportée, de 33% à 68% selon les études [20,47,48]. Seul l'un d'eux présentait une β 2-microglobulinurie chez ses 42 patients TM appariés à des témoins sains [49].

Nous n'vons pas mis en évidence d'insuffisance rénale distale. Un seul patient a montré un dysfonctionnement avec une acidose tubulaire distale chez 5 des 17 patients inclus dans notre étude, plus d'un cas de β -thalassémie [50].

Concernant la fonction glomérulaire, la GFR estimée par la formule de Cockcroft-Gault chez nos patients, mis en évidence une insuffisance rénale chronique terminale responsable d'une insuffisance rénale chronique. Pour ce qui est de l'insuffisance rénale chronique, la GFR est très variable selon les études : 1 pour 42 patients dans l'étude de Hamed [20] à 36 pour 69 patients dans celle de Hamed [51]. La surveillance de l'évolution de la GFR estimée par MDRD chez 81 patients TM. Il rapporte une altération progressive du DGF chez 18,5% de ses patients TM au cours de 10 ans de suivi avec un DGF moyen passant de 98,1 ml/min/1,73m² à 78,2 ml/min/1,73m² [31]. Nous n'vons pas mis en évidence d'insuffisance rénale terminale, qui reste rarement décrite. Sont rapportés 6 cas sur les 1027 patients TI suivis par l'équipe de Millat [22] et 3 cas sur les 1073 patients TM suivis par l'équipe de Borgnani-Pignatti [12].

L'hypofiltration glomérulaire est moins fréquente qu'il n'est généralement admis. Elle est plus fréquente dans les autres cohortes, avec des taux supérieurs : touchant 48% des 50 patients dans l'étude de Ziyadeh [37] et 50% des 63 patients de Malaki [52]. Cette même étude de Ziyadeh objectivait une protéinurie beaucoup plus fréquente au sein de sa population puisque 60%. Nous avons, pour les mêmes raisons, plus de 20 ans, objectivé une créatininémie significativement moins élevée ($p=0,007$) par rapport à nos témoins, et un DFG estimé par MDRD significativement plus élevé ($p=0,009$). La récente étude de Uzun comparant 49 patients TM, 18 TI à 51 contrôles sains, montrait des DFG estimés similaires entre les individus thalassémiques et ceux indemnes de toute pathologie [53]. Milot et al. ont montré l'existence d'une discordance importante entre DFG estimé et DFG mesuré [54]. L'étude de Uzun sur 9 patients TM objectivait un DFG moyen estimé par MDRD à 141 ml/min/1,73m² et par CKD-EPI à 133 ml/min/1,73m², contre 77 ml/min/1,73m² mesuré par clairance à l'inuline, qui est la méthode de référence. Cette discordance pourrait s'expliquer par une surestimation du DFG liée à une créatininémie anormalement basse liée à l'augmentation de la créatininurie par une excrétion tubulaire surajoutée. Cela s'explique par la corrélation forte obtenue entre la présence d'une hypofiltration glomérulaire et la présence d'une hématurie (présence d'hypériurémie ou β_2 -microglobulinurie).

Une hématurie est présente chez 37% de nos patients, plus fréquemment que dans

les publications de Fallahzadeh [55] et de Ahmadzadeh [56], atteignant respectivement 55 des 500 patients TM et 10 des 140 patients TM.

En outre, un nom li morphologique n' a pas été observé sur les échographies rénales. De rares cas de néphrocalcinose sont rapportés [57]. Dans les études de Wong et de Ricchi, 10 à 20% des patients souffraient de lithiases, fréquence similaire à celle retrouvée au sein de notre population [38,58].

Le risque d'insuffisance rénale n' a pas été rapporté. Pourtant, il semble associé à une véritable néphrotoxicité. En effet, au cours des essais cliniques, des augmentations de la créatininémie de plus de 33% par rapport à la valeur initiale, ont été observées chez 36% des patients, de même que des syndromes de Fanconi. [19]

4.2. Hypothèses physiopathologiques

Plusieurs phénomènes semblent intriqués : l'insuffisance rénale chronique, l'hyperparathyroïdisme, l'hypercalcémie, l'acidose métabolique et l'hyperphosphatémie (Figure 23).

L'insuffisance rénale chronique engendre une hypoxie responsable d'un stress oxydatif et d'une peroxydation lipidique. Ces deux phénomènes sont décrits comme source de dommages fonctionnels dus à des cellules tubulaires et glomérulaires et tubulaires [59]. En effet, il existe alors une augmentation du métabolisme cellulaire qui favorise l'apoptose et la prolifération de cellules mésenchymateuses, et par conséquent la survenue de lésions tubulo-interstitielles, glomérulosclérose et fibrose rénale [60]. D'un point de vue hémodynamique, l'insuffisance rénale persistante va s'accompagner d'une hypertension artérielle entraînant une majoration du débit de filtration glomérulaire [61].

L'insuffisance rénale chronique est associée à une surcharge martiale a un rôle important. Quand celle-ci est trop importante, la capacité de stockage cytosolique par la ferritine est dépassée. Le fer libre intracellulaire est directement ou indirectement impliqué dans des réactions biochimiques lysosomales, sarcolemmiques et mitochondriales. Il engendre une production de radicaux libres hydroxyles et de peroxydation lipidique. Cette production occasionne une fragilité lysosomale et une altération du fonctionnement de la chaîne respiratoire de la

mitochondrie, favorisant l'inflammation, la mutagenèse et la mort cellulaire. En plus, les radicaux libres de l'oxygène et les radicaux libres présents simultanément forment un peroxy-nitrite, composé hautement cytotoxique. Ce phénomène est accentué dans les cellules tubulaires rénales car le milieu acide dans la lumière du tubule favorise la séparation du fer de la transferrine, et donc sa libération sous forme libre [24]. Il est rapporté que le milieu acide dans la lumière du tubule favorise la séparation du fer de la transferrine, occasionnant une production excessive de radicaux libres de l'oxygène, ils sont la bordure en brosse de la membrane tubulaire [24]. Cette surcharge au niveau rénal est importante : Les études ont montré qu'il existait un rhododysplasie. Il s'agit d'un syndrome de 21 mutations pratiques hétérozygotes traitées par surcharge martiale par transfusions itératives : 18 β -thalassémiques, 2 patients avec une anémie de Blackfan-Diamond et un patient avec une anémie aplastique. Des études récentes ont été réalisées sur l'analyse histopathologique de tous les patients. Au niveau glomérulaire, sont retrouvés des dépôts de hémoglobine au sein des cellules pariétales de la capsule de Bowman et un épaississement mésangial intraglomérulaire (Figure 21). Au niveau tubulaire, la majorité des dépôts sont situés au sein de la portion droite du tubule proximal (pars recta) et au niveau contourné du tubule distal, ils sont beaucoup moins nombreux au sein des tubes connecteur et collecteur. Au niveau de l'apical tubulaire, quand les complexes fer-transferrine pénètrent dans la cellule tubulaire, leur liaison est rompue dans les lysosomes, libérant un fer libre responsable de leur altération. Des dépôts pigmentaires : lipofuscines, correspondant à ces lysosomes ayant perdu leur activité enzymatique et devenus des corps résiduels, sont observés. La lipofuscine est habituellement rencontrée dans le foie, le cœur et le poumon au plus haut niveau cellulaire. Ces dépôts de lipofuscine sont aussi présents dans la média des artères, et sont généralement situés dans les vaisseaux intimaux. Par ailleurs, il n'existe pas de dépôts de hémoglobine associés. Chez un patient thalassémique, un thrombus au niveau de l'artère rénale est visible. Il existe également une fibrose du tissu conjonctif [62].

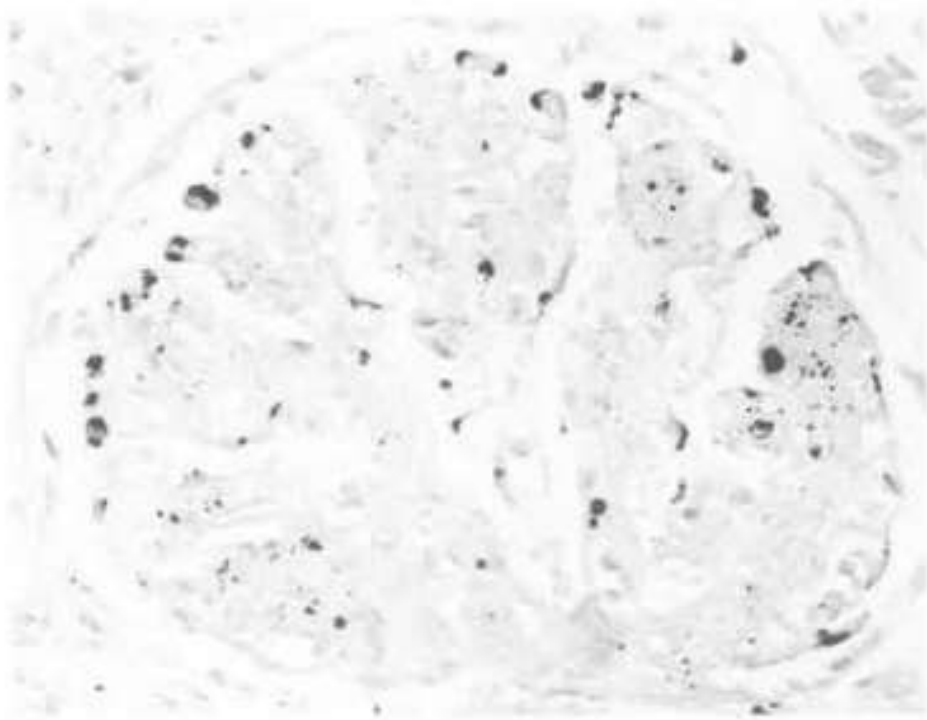


Figure 21 : dépôts de fer dans un glomérule, en lys
en tomographie sur un tumeur d'un patient -thalassémique décédé à
l'âge de 38 ans [62]

Pour éviter cette surcharge martiale, les patients bénéficient de traitements par des chélateurs. Le plus prescrit à l'heure actuelle est le déférasirox, mis sur le marché, dont l'utilisation est son efficacité (figure 12). Son principal effet indésirable est une néphrotoxicité. La méta-analyse Cochrane de 2012 concluait que les données sur la sécurité et la toxicité à long-terme de ce médicament sont insuffisantes [63]. Pour rappel, son AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) n'est octroyée qu'en 2005 sur le territoire français (ordonnance ministérielle) et en 2006 en France par l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé). Les mécanismes de cette néphrotoxicité ne sont que partiellement compris [64].

Bien que son élimination soit fécale, une étude in vivo a mis en évidence après administration orale ou intraveineuse de déférasirox à des rats, la présence élevée de sa concentration au sein du foie où il est métabolisé mais aussi du cortex rénal [65].

L'expérience de Sanchez a pu montrer que le déférasirox était responsable aussi bien de lésions médullaires que corticales (Figure 22). Ainsi, chez les rats traités par

déférasirox, il existe au niveau du cortex, des cytoplasmes avec une très légère vacuolisation et une disposition l'organisation normale (sur l'image 2 de la figure 22, remarquez un cristallin). Au niveau médullaire, les cytoplasmes paraissent aplatis et perdent les microvillosités (bD sur cette même image). Le déférasirox ne modifie pas l'organisation normale au niveau du papille [66].

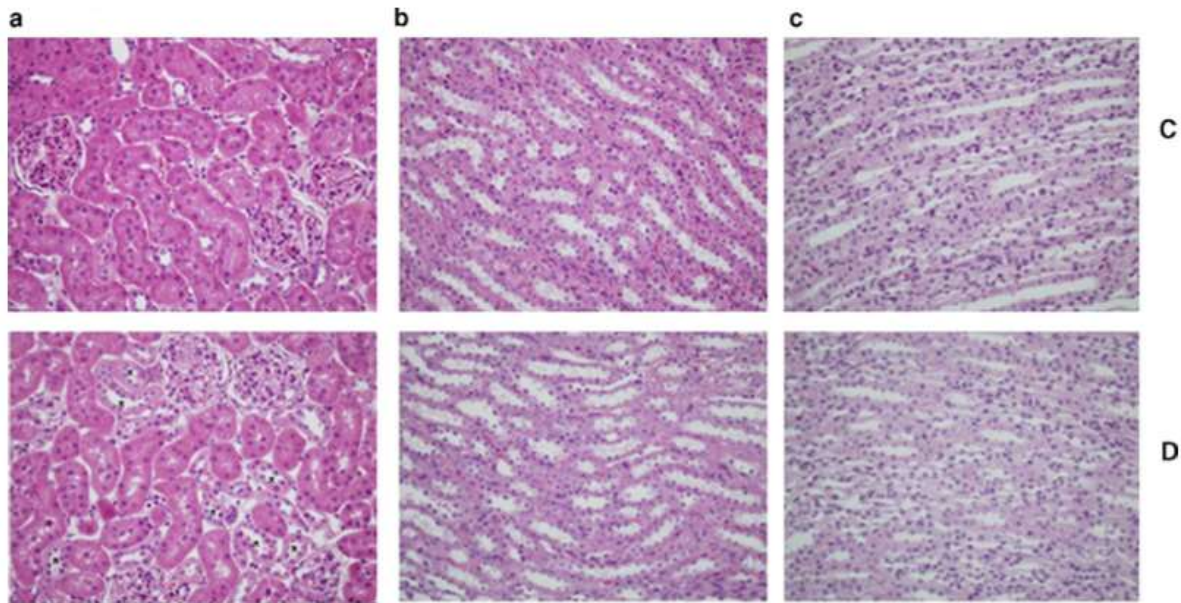


Figure 22 : analyses histologiques des reins à 7 jours d'un traitement de 75mg/kg de déférasirox chez la souris (panel a : cortex, panel b : médullaire, c : papille) groupe D, versus groupe contrôle C [66]

Une des hypothèses de ce taux intra-rénal est que le déférasirox se lie à 99% avec l'albumine une fois administré. Son transport peut se réaliser par le pôle splanchnique acheminé par voie sanguine, mais aussi par le pôle luminal de la cellule. 0,1% de l'albumine filtrée passe à travers la membrane pour être réabsorbé au niveau du tubule proximal, permettant l'entrée de déférasirox. Il existe également des transporteurs actifs rénaux assurant la réabsorption du complexe fer-chélateur [67]. En effet, le déférasirox est un substrat pour la protéine MRP2 (multidrug-resistance associated protein 2), transporteur occupant une position apicale au sein des cellules polarisées responsables du transport des anions organiques et des drogues [68], notamment au niveau de la membrane apicale des cellules épithéliales des tubules proximaux au niveau rénal [69]. Le déférasirox ainsi piégé au sein de la cellule du TCP pourrait exercer une

toxicité directe, mais dont le mécanisme d'action n'est pas déterminé. Il existe probablement une toxicité indirecte due à l'augmentation de la libération et à l'augmentation rapide du fer. Il provoque une carence martiale intracellulaire paradoxale. Or, le fer est une molécule indispensable au bon déroulement du métabolisme cellulaire, puisque cofacteur des réactions de phosphorylation oxydative et production ATP [70]. Une étude animale décrit même un phénomène de « ferroptose » correspondant à une mort cellulaire liée à cette carence, inhibant son métabolisme [71]. Ces données permettent d'expliquer pourquoi, dans les insuffisances rénales, les patients TM présentant une altération du DFG ou un syndrome de Fanconi sont ceux pour lesquels les ferrioxamine ont obtenu le plus important et le plus rapide chélation.

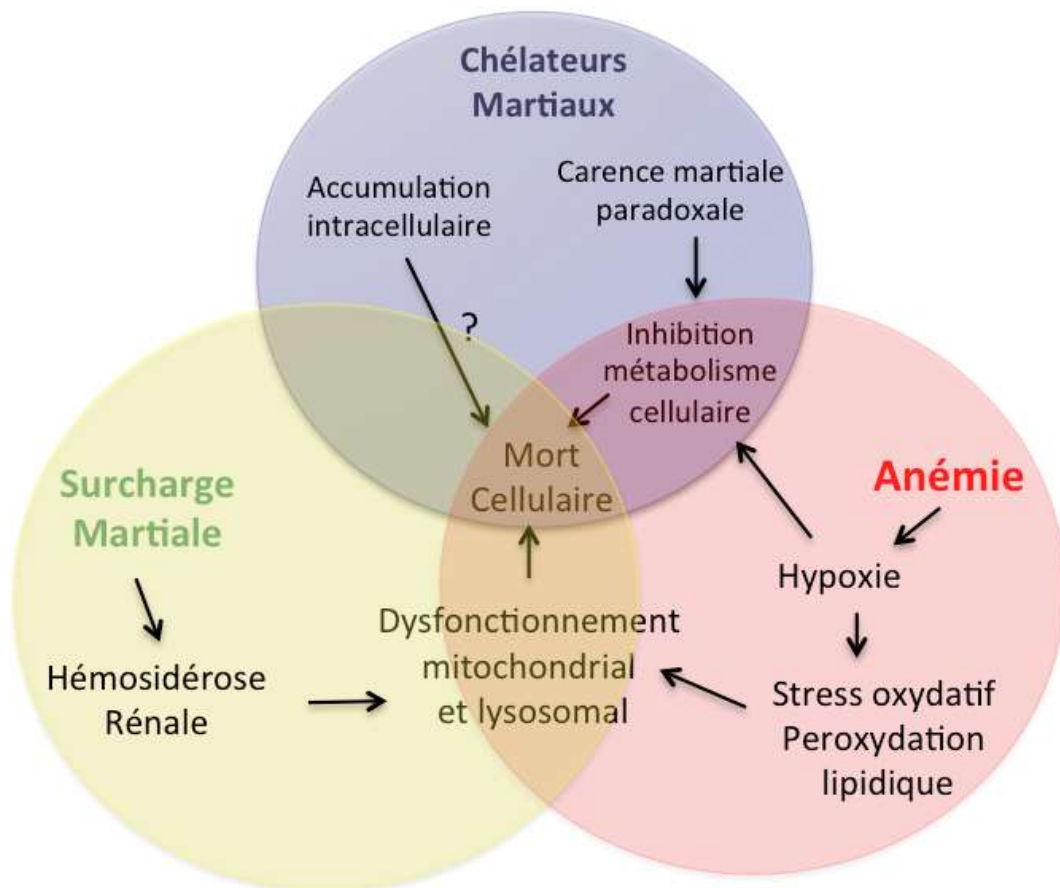


Figure 23 : Intrications des différents facteurs impliqués dans les atteintes rénales

chez les patients TM à l'hélium

Le rôle des autres chélateurs reste controversé. Ces molécules assurant une chélation martiale pourraient être également responsables du phénomène de ferroptose. En effet, sur des souris âgées, il a été démontré que la chélation martiale par déféroxamine (Desféral®) promeut la sénescence cellulaire, diminue l'expression de la sous-unité Q de la NADH-oxalylsuccinate lyase, un complexe fer-soufre et de la succinate déshydrogénase [72]. Ce traitement favoriserait alors la mort cellulaire. A contrario, l'étude sur les souris de Ikeda [73] a mis en évidence un rôle inhibiteur dans l'apoptose des fibroblastes et la régulation de l'expression de TGF- β et la réponse inflammatoire. Le déféroxamine aurait alors un effet protecteur rénal (Figure 24).

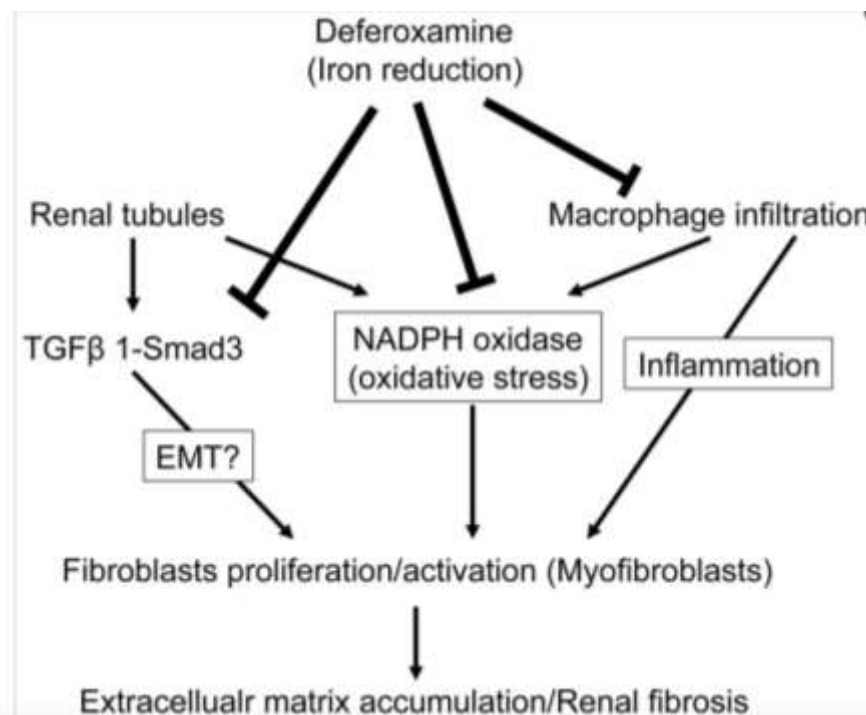


Figure 24 : Mécanisme anti-fibrosant du déféroxamine [73]

4.3. Limites de l'étude

Méthodologie

Il s'agit d'un essai transversal, et nous avons inclus les patients dans seulement deux centres.

Choix de la population

Notre cohorte est spécifique puisque nous n'avons inclus que 19 patients. Pour autant, la région Lorraine fait partie des 7 régions comptant le plus de patients suivis pour prise en charge de leur β -thalassémie, qui regroupent à elles seules 44% des patients thalassémiques du territoire.

Par ailleurs, comme nous avons pu l'observer par ailleurs, la majorité des autres études se consacrant aux atteintes rénales chez les β -thalassémiques n'inclut que de petites populations de sujets. Il peut s'expliquer par l'incidence faible de la maladie dans nos régions, à l'image de l'étude Milo de 2015 qui ne comportait que 9 patients, et celle de Cianciulli que 19 [47,54].

Nos patients sont représentatifs de nos patients suivis en France au vu de nos données démographiques. Le minimum d'âge est de 20 ans pour les TM, contre 23 ans pour nos patients.

Les patients ont des âges allant de 2 à 60 ans, ayant motivé une analyse en sous-groupes. En effet, il existe une immaturité volontaire jusqu'à l'âge de deux ans avec finalisation de la maturation des néphrons, essentiellement corticaux, et modification de la pression transglomérulaire avec augmentation progressive du débit sanguin. Puis, de 2 à 20 ans, il existe une phase de croissance, qui est importante jusqu'à 10 ans et beaucoup moins ensuite, car la masse rénale finale est quasiment acquise, et qu'il n'existe plus de possibilité de poursuivre la croissance rénale.

Nous avons choisi d'inclure les patients transplantés médullaires, exclusivement suivis par les hématologues adultes, compte tenu de leurs antécédents de chimiothérapie de conditionnement pré-greffe et des événements per greffe pouvant interférer avec leur fonction rénale.

Choix des témoins

Les témoins sélectionnés parmi notre cohorte de donneurs vivants rénaux sont significativement plus grands que nos patients TM. Au sein de notre effectif de près de 200 donneurs entre 2005 et 2015, une fois appariés sur l'âge (± 6 ans), il n'existe plus de témoin de taille similaire. Ils sont en moyenne plus grands de 8,2 cm. Nous avons limité l'écart à 15 cm maximum, et apparié sur le BMI à ± 1 kg/m². Cette différence était attendue, bien que nous ayons essayé de diminuer au

mieux ce biais, compte tenu l'existence d'un insuffisance rénale chronique multiple évaluée à l'hémogramme nos patients β -thalassémiques. Ils sont donc plus petits que la population générale.

Réalisation du bilan et paramètres choisis

Nous avons estimé le DFG des plus jeunes par méthode de Schwartz, mais les résultats sont favorables à l'utilisation d'un questionnaire multivarié [74]. Pour les adultes, le choix de la formule CKD EPI 2009 [75] est motivée par les recommandations KDIGO [76]. Pour évaluer l'existence d'une hyperfiltration glomérulaire, nous avons également recueilli les DFG estimés par MR, inquit formulé soit connu pour n'être pas recommandé dans ces conditions puisque moins fiable. Une réserve toute particulière est donc accordée à ces résultats qui sont à interpréter avec prudence. Mais cela nous permet cependant la comparaison de nos patients à nos témoins, puisque les dosages de créatinémie sont réalisés entre 2006 et 2015, et donc pour beaucoup, sans utilisation de la technique immuno-enzymatique mais par technique colorimétrique de Jaffé corrigée. Concernant les normes seuils des paramètres étudiés, nos choix ont été guidés par la littérature. Pour autant, il n'existe pas de consensus sur elles diffèrent selon les études. Par exemple, Deveci et al. [77] ont choisi comme critère d'hyperfiltration glomérulaire un $G > 150$ ml/min/1,73m² pour les moins de 30 ans et > 120 ml/min/1,73m². Pour les plus âgés, sans prendre en compte le sexe du patient, lorsqu'il s'agit de Quinn [23] retient un DFG > 133 ml/min/1,73m² pour les moins de 13 ans, un DFG > 126 ml/min/1,73m² pour les femmes de plus de 13 ans et DFG > 140 ml/min/1,73m² Pour la β 2-microglobulinurie, ces mêmes études déterminent respectivement un taux seuil $> 0,3$ microgramme/mg de créatinémie et une présence détectable ou non.

On peut remarquer que les patients n'ont pas tous réalisé leur recueil, aussi bien sur 24H que sur échantillon. Pour ceux ayant réalisé leur recueil, la première hypothèse pour expliquer les discordances entre les clairances mesurées et estimées reste une mauvaise réalisation de ce recueil.

En effet, ces examens ont été faits au sein de structures non habituées à les réaliser en routine.

Nous n'avons pas pu intégrer les cristalluriques et les pH urinaires, puisqu'ils

n't i nt p s f its ns l s o n itions r o m m n s (sur les urines du matin). Nous avons choisi de procéder à une réalisation de recueil sur échantillon, technique semi-quantitative moins fiable, mais qui est mieux acceptée des patients et permet une facilité de réalisation et de suivi. Cette technique reste cohérente avec notre démarche, puisque nous sommes dans une optique de dépistage.

Des études rapportent des troubles de la concentration des urines ainsi que des acidoses tubulaires [35] que nous n'avons pas pu objectiver. La normalité de l'urémie peut s'expliquer par un litrisme lié à l'acide urique permettant de maintenir un urémie normale lors qu'il y a une hyperproduction d'acide urique liée à l'hyperuricémie. Ces paramètres restent à évaluer.

Nous avons étudié le rapport albuminurie / créatininurie, en plus du rapport protéinurie / créatininurie, puisqu'il s'agit d'un ratio intéressant dans le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. L'ultime rapport H S 2011. Il faut savoir que pour un patient tout particulièrement quant à l'interprétation à donner à un protéinurie hémolytique. En effet, selon les études, jusqu'à 20% des patients ont une protéinurie orthostatique. Il s'agit d'une évolution bénigne, liée à un phénomène d'hyperpression intraglomérulaire par compression de la veine rénale qui provoque une pince aorto-mésentérique et non t moins un malin rénal évolutif [78–80].

4.4. Perspectives

Compte tenu de l'importance de l'espérance de vie des patients TM et TI, afin de prendre en charge précocement une altération fonctionnelle grave, il paraît indispensable de réaliser une surveillance de la fonction rénale au long cours chez ces patients.

Les risques sont réels. L'existence d'une hypercalcémie peut engendrer une déminéralisation osseuse chez ces patients déjà fragilisés par une insuffisance endocrinienne, favoriser la survenue de lithiase et de néphrocalcinose. Cette anomalie de fonctionnement du TP peut être responsable d'une hypercalcémie significative de la créatininurie, ayant pour conséquence un taux de créatininémie bas. Ainsi, le risque est élevé de méconnaître une insuffisance rénale en surestimant le DFG. Une mesure de la clairance sérologique, à l'image de l'étude de Milo citée précédemment.

Des clairances mesurées, par exemple type EDTA par mesure isotopique, peuvent être recommandées, surtout plus que les patients possèdent des comorbidités à haut risque rénal : diabète et dysfonction cardiaque.

En outre, dans la région Lorraine, un schéma de prise en charge néphrologique peut être proposé.

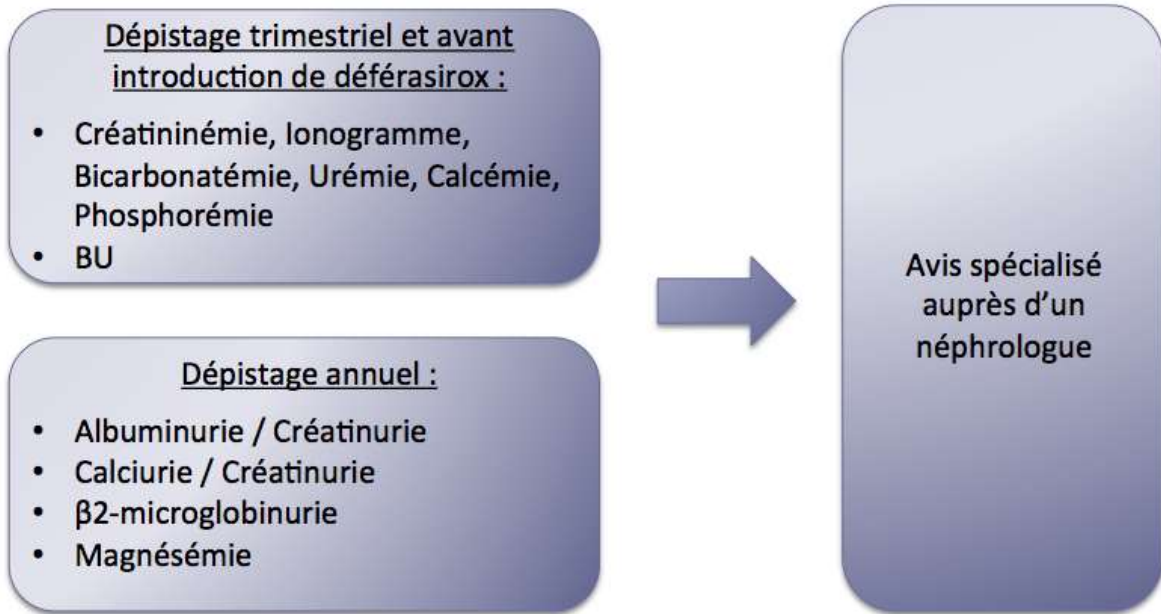


Figure 25 : Proposition de surveillance néphrologique pour tous les patients transfusionnels suivis habituellement lors des HJ pour prise en charge transfusionnelle des patients

Il se compose d'un premier niveau de dépistage réalisé au décours des hospitalisations de jour dans le cadre de la prise en charge transfusionnelle de nos patients TM et TI (Figure 25). En outre, dans la région Lorraine, un schéma de prise en charge par un néphrologue est recommandé. En effet, au cours de cette étude, nous avons pu constater les difficultés à mener à bien un bilan néphrologique standard complet dans un service non habitué à la réalisation de ces investigations spécifiques. Il semblerait donc plus simple de réaliser les mêmes analyses complémentaires (Figure 26) en intégrant dans un infrastructure les réalisant en routine. En outre, il est envisagé de mettre en place un protocole de dépistage et suivi personnalisé pour améliorer la qualité des soins et des résultats pour les patients et les équipes.

Albuminurie / Créatininurie	<ul style="list-style-type: none"> • Protéinurie des 24h
Altération du DFG	<ul style="list-style-type: none"> • Clairance EDTA
Facteurs de risque d'IRC avec atteinte tubulaire	<ul style="list-style-type: none"> • Clairance EDTA • Recueil urinaire des 24h
Atteinte tubulaire : Amino-acidurie, β_2 -microglobulinurie, α_1 -microglobulinurie	<ul style="list-style-type: none"> • Recueil urinaire de 24h • Chromatographie des acides aminés sanguins
Glycosurie	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperglycémie provoquée orale
Calciurie / Créatininurie	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche hypocitraturie associée +/- test de charge acide • Magnésémie
Hypokaliémie	<ul style="list-style-type: none"> • Recueil urinaire des 24H (GTTK)
Hypophosphatémie	<ul style="list-style-type: none"> • Recueil urinaire des 24h (TmPI/DFG)
Acidose métabolique hyperchlorémique	<ul style="list-style-type: none"> • Recueil urinaire des 24h (Trou anionique urinaire) • Test de charge en bicarbonate
Hypomagnésémie	<ul style="list-style-type: none"> • Recueil urinaire des 24h • Magnésurie
Hypouricémie	<ul style="list-style-type: none"> • Recueil urinaire des 24h (Uricosurie)
Polyurie	<ul style="list-style-type: none"> • Test de restriction hydrique

Figure 26 : Proposition d'investigations biologiques complémentaires en fonction des anomalies dépistées

Compte tenu de nos résultats, ce bilan de première ligne est à recommander à tous les patients, et non plus uniquement aux patients sous Exjade®. Il pourra être réalisé avant l'introduction d'un traitement afin d'évaluer la fonction rénale sous traitement, puisque connu pour engendrer des dysfonctionnements rénaux. Ce premier bilan pourra servir de référence afin de juger de l'évolution de la fonction rénale.

En raison du coût élevé de la chromatographie des acides aminés urinaires, il paraît déraisonnable de la proposer en première intention. Une glycosurie peut être dépistée facilement par bandelette urinaire. Mais une étude permettant de comparer la sensibilité de la β_2 -microglobulinurie, le rapport α_1 -microglobulinurie / créatininurie et l'acido-acidurie dans le dépistage des tubulopathies chez nos patients β -thalassémiques reste à réaliser pour permettre de mieux guider quel examen est à privilégier en première intention.

Un dépistage à l'échelle nationale n'a pu être réalisé. Le registre national français des β -thalassémiques reste à réaliser. Nous pourrions lors de nos prochains travaux recommander des modalités de surveillance adaptées pour les patients β -thalassémiques.

Les techniques de diagnostic par IRM sont en développement. Les nouvelles approches permettent d'estimer le volume hépatosplénique. Les techniques de mesure de la densité osseuse par T2* en IRM sont en cours. La technique de mesure de la densité osseuse par T2* en IRM a déjà prouvé son utilité dans l'os pré-thoracique sur l'os vertébral, qui n'est pas corrélée avec la fonction hépatique sur IRM, ni à la ferritinémie [81]. Il n'existe pas de corrélation entre la densité osseuse par T2* en IRM et la ferritinémie biologique.

5. Conclusion

Quatre-vingt-quatorze pour cent des patients β -thalassémiques majeurs et intermédiaires lorrains présentent des atteintes rénales, tubulaires ou glomérulaires, méconnues. Un dépistage régulier de ces anomalies paraît nécessaire afin de permettre à ces patients de bénéficier d'un prise en charge spécialisée auprès d'un néphrologue. Un suivi clinique appliqué à l'ensemble régionale pourra être mise en place.

6. Bibliographie

- [1] Cooley T, Lee P. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes 1925.
- [2] Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86:480–7.
- [3] Flint J, Harding RM, Boyce AJ, Clegg JB. The population genetics of the haemoglobinopathies. *Baillières Clin Haematol* 1993;6:215–62.
- [4] Badens C, Thuret I. [Beta-thalassemia major: what is the situation in France?]. *Rev Prat* 2009;59:1048–50.
- [5] Thuret I. Rapport D'Activité Année 2010 -1er semestre 2011. Centre de référence Maladies Rares des Thalassémies. 2011.
- [6] Giardine B, Borg J, Viennas E, Pavlidis C, Moradkhani K, Joly P, et al. Updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations. *Nucleic Acids Res* 2014;42:D1063–9. doi:10.1093/nar/gkt911.
- [7] Joly P, Pondarre C, Badens C. [Beta-thalassemsias: molecular, epidemiological, diagnostical and clinical aspects]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2014;72:639–68. doi:10.1684/abc.2014.1015.
- [8] Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet Lond Engl* 2012;379:373–83. doi:10.1016/S0140-6736(11)60283-3.
- [9] Bonello, Badens. Bases moléculaires des syndromes thalassémiques et facteurs génétiques modulateurs de sévérité de la beta-thalassémie. *Rev Méditerranéenne Génétique Hum.* 2010.
- [10] Weatherall DJ. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias. *Nat Rev Genet* 2001;2:245–55. doi:10.1038/35066048.
- [11] Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:11. doi:10.1186/1750-1172-5-11.
- [12] Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89:1187–93.
- [13] Wood JC. Cardiac Complications in thalassemia major. *Hemoglobin* 2009;33:S81–6. doi:10.3109/03630260903347526.
- [14] HAS. ALD n° 10 - Liste des actes et prestations sur les syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. 2009.
- [15] Rund D. Thalassemia 2016: Modern Medicine Battles an Ancient Disease. *Am J Hematol* 2015. doi:10.1002/ajh.24231.

- [16] Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol* 1996;95:26–36.
- [17] Lacour B. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. <http://www.em-Premiumcom/datarevues1773035X0043045125>. 2013.
- [18] Choremis C, Kiosoglou K, Maounis F, Basti B. Amino-acid tolerance curves and amino-aciduria in Cooley's and sickle-cell anaemias. *J Clin Pathol* 1959;12:245–53.
- [19] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Mise sur le marché d'EXJADE® (deferasirox) : informations importantes sur le bon usage et la surveillance du traitement. Lettre destinée aux professionnels de santé. 2007.
- [20] Economou M, Printza N, Teli A, Tzimouli V, Tsatra I, Papachristou F, et al. Renal Dysfunction in Patients with Beta-Thalassemia Major Receiving Iron Chelation Therapy either with Deferoxamine and Deferiprone or with Deferasirox. *Acta Haematol* 2010;123:148–52. doi:10.1159/000287238.
- [21] Mohkam M, Shamsian BS, Gharib A, Nariman S, Arzanian MT. Early markers of renal dysfunction in patients with beta-thalassemia major. *Pediatr Nephrol* 2008;23:971–6. doi:10.1007/s00467-008-0753-x.
- [22] Mallat NS, Musallam KM, Mallat SG, Ziyadeh FN, Koussa S, Taher AT. End stage renal disease in six patients with beta-thalassemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis* 2013;51:146–8. doi:10.1016/j.bcmd.2013.05.001.
- [23] Quinn CT, Johnson VL, Kim H-Y, Trachtenberg F, Vogiatzi MG, Kwiatkowski JL, et al. Renal dysfunction in patients with thalassaemia. *Br J Haematol* 2011;153:111–7. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08477.x.
- [24] Musallam KM, Taher AT. Mechanisms of renal disease in β -thalassemia. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1299–302. doi:10.1681/ASN.2011111070.
- [25] Bhandari S, Galanello R. Renal aspects of thalassaemia a changing paradigm. *Eur J Haematol* 2012;89:187–97. doi:10.1111/j.1600-0609.2012.01819.x.
- [26] Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;115:1886–92. doi:10.1182/blood-2009-09-243154.
- [27] HAS. ALD n° 10 - PNDS sur les syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires 2008.
- [28] Thuret I. [Clinical management of beta-thalassaemia]. *Rev Prat* 2014;64:1132–7.
- [29] Dubourg L, Laurain C, Ranchin B, Pondarré C, Hadj-Aïssa A, Sigaudou-Roussel D, et al. Deferasirox-induced renal impairment in children: an increasing concern for pediatricians. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 2012;27:2115–22. doi:10.1007/s00467-012-2170-4.

- [30] Thuret I, Pondarré C, Loundou A, Steschenko D, Girot R, Bachir D, et al. Complications and treatment of patients with β -thalassemia in France: results of the National Registry. *Haematologica* 2010;95:724–9. doi:10.3324/haematol.2009.018051.
- [31] Lai ME, Spiga A, Vacquer S, Carta MP, Corrias C, Ponticelli C. Renal function in patients with β -thalassaemia major: a long-term follow-up study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3547–51. doi:10.1093/ndt/gfs169.
- [32] Jalali A, Khalilian H, Ahmadzadeh A, Sarvestani S, Rahim F, Zandian K, et al. Renal function in transfusion-dependent pediatric beta-thalassemia major patients. *Hematology* 2011;16:249–54. doi:10.1179/102453311X12953015767662.
- [33] Ponticelli C, Musallam KM, Cianciulli P, Cappellini MD. Renal complications in transfusion-dependent beta thalassaemia. *Blood Rev* 2010;24:239–44. doi:10.1016/j.blre.2010.08.004.
- [34] Yacobovich J, Stark P, Barzilai-Birenbaum S, Krause I, Pazgal I, Yaniv I, et al. Acquired Proximal Renal Tubular Dysfunction in β -Thalassemia Patients Treated With Deferasirox. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:564–7. doi:10.1097/MPH.0b013e3181ec0c38.
- [35] Papadopoulos N, Vasiliki A, Aloizos G, Tapinis P, Kikilas A. Hyperchloremic Metabolic Acidosis Due to Deferasirox in a Patient with Beta Thalassemia Major. *Ann Pharmacother* 2010;44:219–21. doi:10.1345/aph.1M440.
- [36] Wei H-Y, Yang C-P, Cheng C-H, Lo F-S. Fanconi syndrome in a patient with β -thalassemia major after using deferasirox for 27 months: Fanconi syndrome and deferasirox. *Transfusion (Paris)* 2011;51:949–54. doi:10.1111/j.1537-2995.2010.02939.x.
- [37] Ziyadeh FN, Musallam KM, Mallat NS, Mallat S, Jaber F, Mohamed AA, et al. Glomerular Hyperfiltration and Proteinuria in Transfusion-Independent Patients with β -Thalassemia Intermedia. *Nephron Clin Pract* 2012;121:c136–43. doi:10.1159/000339787.
- [38] Ricchi P, Ammirabile M, Costantini S, Spasiano A, Di Matola T, Cinque P, et al. Nephrolithiasis in patients exposed to deferasirox and desferioxamine: probably an age-linked event with different effects on some renal parameters. *Ann Hematol* 2014;93:525–7. doi:10.1007/s00277-013-1833-y.
- [39] Ricchi P, Ammirabile M, Costantini S, Di Matola T, Spasiano A, Genna ML, et al. Splenectomy is a risk factor for developing hyperuricemia and nephrolithiasis in patients with thalassemia intermedia: A retrospective study. *Blood Cells Mol Dis* 2012;49:133–5. doi:10.1016/j.bcmd.2012.05.012.
- [40] Matos V, van Melle G, Boulat O, Markert M, Bachmann C, Guignard JP. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr* 1997;131:252–7.

- [41] Aloni MN, Ngiyulu RM, Gini-Ehungu J-L, Nsibu CN, Ekila MB, Lepira FB, et al. Renal Function in Children Suffering from Sickle Cell Disease: Challenge of Early Detection in Highly Resource-Scarce Settings. *PLoS ONE* 2014;9:e96561. doi:10.1371/journal.pone.0096561.
- [42] 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;5:756–61. doi:10.2215/CJN.08511109.
- [43] Koliakos G, Papachristou F, Koussi A, Perifanis V, Tsatra I, Souliou E, et al. Urine biochemical markers of early renal dysfunction are associated with iron overload in beta-thalassaemia. *Clin Lab Haematol* 2003;25:105–9.
- [44] Smolkin V, Halevy R, Levin C, Mines M, Sakran W, Ilia K, et al. Renal function in children with β -thalassemia major and thalassemia intermedia. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1847–51. doi:10.1007/s00467-008-0897-8.
- [45] Dee CMA, Cheuk DKL, Ha S-Y, Chiang AK-S, Chan GC-F. Incidence of deferasirox-associated renal tubular dysfunction in children and young adults with beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 2014;167:434–6. doi:10.1111/bjh.13002.
- [46] Aldudak B, Karabay Bayazit A, Noyan A, Ozel A, Anarat A, Sasmaz I, et al. Renal function in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Pediatr Nephrol* 2000;15:109–12.
- [47] Cianciulli P, Sollecito D, Sorrentino F, Forte L, Gilardi E, Massa A, et al. Early detection of nephrotoxic effects in thalassemic patients receiving desferrioxamine therapy. *Kidney Int* 1994;46:467–70.
- [48] Sadeghi-Bojd S, Hashemi M, Naderi M, Shikhani S. Kidney function tests in children with beta-thalassemia minor in Zahedan, southeast of Iran. *Iran J Kidney Dis* 2011;5:201–3.
- [49] Jafari HM, Vahidshahi K, Kosaryan M, Karami H, Reza Mahdavi M, Ehteshami S. Major beta-thalassemia, use of desferrioxamine and renal proximal tubular damage. *Bratisl Lekárske Listy* 2011;112:278–81.
- [50] Katopodis KP, Elisaf MS, Pappas HA, Theodorou JC, Milionis HJ, Bourantas KL, et al. Renal abnormalities in patients with sickle cell-beta thalassemia. *J Nephrol* 1997;10:163–7.
- [51] Hamed EA, ElMelegy NT. Renal Functions in pediatric patients with beta-thalassemia major: relation to chelation therapy: original prospective study. *Ital J Pediatr* 2010;36:39. doi:10.1186/1824-7288-36-39.
- [52] Malaki M, Sorkhabi RS, Shoaran M, Shafiqhe B. Beta thalassemia major: the effect of age on glomerular filtration rate. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2011;22:963–8.
- [53] Uzun E, Balci YI, Yüksel S, Aral YZ, Aybek H, Akdağ B. Glomerular and tubular functions in children with different forms of beta thalassemia. *Ren Fail* 2015:1–5. doi:10.3109/0886022X.2015.1077314.

- [54] Milo G, Feige Gross Nevo R, Pazgal I, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Gafter U, et al. GFR in Patients with β -Thalassemia Major. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1350–6. doi:10.2215/CJN.12181214.
- [55] Fallahzadeh MH, Fallahzadeh MK, Shahriari M, Rastegar S, Derakhshan A, Fallahzadeh MA. Hematuria in patients with Beta-thalassemia major. *Iran J Kidney Dis* 2010;4:133–6.
- [56] Ahmadzadeh A, Jalali A, Assar S, Khalilian H, Zandian K, Pedram M. Renal tubular dysfunction in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab* 2011;22:497–500.
- [57] Prabahar MR, Jain M, Chandrasekaran V, Indhumathi E, Soundararajan P. Renal tubular dysfunction with nephrocalcinosis in a patient with beta thalassemia minor. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2008;19:964–8.
- [58] Wong P, Fuller PJ, Gillespie MT, Kartsogiannis V, Strauss BJ, Bowden D, et al. Thalassemia bone disease: the association between nephrolithiasis, bone mineral density and fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2013;24:1965–71. doi:10.1007/s00198-012-2260-y.
- [59] Fibach E, Rachmilewitz E. The role of oxidative stress in hemolytic anemia. *Curr Mol Med* 2008;8:609–19.
- [60] Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:17–25. doi:10.1681/ASN.2005070757.
- [61] Davis LE, Hohimer AR. Hemodynamics and organ blood flow in fetal sheep subjected to chronic anemia. *Am J Physiol* 1991;261:R1542–8.
- [62] Landing BH, Gonick HC, Nadorra RL, Hyman CB, Wells TR, Villarreal-Engelhardt G, et al. Renal lesions and clinical findings in thalassemia major and other chronic anemias with hemosiderosis. *Pediatr Pathol Affil Int Paediatr Pathol Assoc* 1989;9:479–500.
- [63] Meerpohl JJ, Antes G, Rucker G, Fleeman N, Motschall E, Niemeyer CM, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD007476. doi:10.1002/14651858.CD007476.pub2.
- [64] Díaz-García JD, Gallegos-Villalobos A, Gonzalez-Espinoza L, Sanchez-Niño MD, Villarrubia J, Ortiz A. Deferasirox nephrotoxicity—the knowns and unknowns. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:574–86. doi:10.1038/nrneph.2014.121.
- [65] The European Medicines Agency. 2007.
- [66] Sánchez-González PD, López-Hernández FJ, Morales AI, Macías-Nuñez JF, López-Novoa JM. Effects of deferasirox on renal function and renal epithelial cell death. *Toxicol Lett* 2011;203:154–61. doi:10.1016/j.toxlet.2011.03.018.
- [67] Huang X-P, Thiessen JJ, Spino M, Templeton DM. Transport of iron chelators and chelates across MDCK cell monolayers: implications for iron excretion during chelation therapy. *Int J Hematol* 2010;91:401–12. doi:10.1007/s12185-010-0510-3.

- [68] Tang F, Horie K, Borchardt RT. Are MDCK cells transfected with the human MRP2 gene a good model of the human intestinal mucosa? *Pharm Res* 2002;19:773–9.
- [69] Schaub TP, Kartenbeck J, König J, Spring H, Dörsam J, Staehler G, et al. Expression of the MRP2 gene-encoded conjugate export pump in human kidney proximal tubules and in renal cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1159–69.
- [70] Oexle H, Gnaiger E, Weiss G. Iron-dependent changes in cellular energy metabolism: influence on citric acid cycle and oxidative phosphorylation. *Biochim Biophys Acta* 1999;1413:99–107.
- [71] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012;149:1060–72. doi:10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [72] Yoon Y-S, Byun H-O, Cho H, Kim B-K, Yoon G. Complex II defect via down-regulation of iron-sulfur subunit induces mitochondrial dysfunction and cell cycle delay in iron chelation-induced senescence-associated growth arrest. *J Biol Chem* 2003;278:51577–86. doi:10.1074/jbc.M308489200.
- [73] Ikeda Y, Ozono I, Tajima S, Imao M, Horinouchi Y, Izawa-Ishizawa Y, et al. Iron Chelation by Deferoxamine Prevents Renal Interstitial Fibrosis in Mice with Unilateral Ureteral Obstruction. *PLoS ONE* 2014;9. doi:10.1371/journal.pone.0089355.
- [74] Deng F, Finer G, Haymond S, Brooks E, Langman CB. Applicability of estimating glomerular filtration rate equations in pediatric patients: comparison with a measured glomerular filtration rate by iohexol clearance. *Transl Res J Lab Clin Med* 2015;165:437–45. doi:10.1016/j.trsl.2014.10.004.
- [75] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–12.
- [76] Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825–30. doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
- [77] Deveci B, Kurtoglu A, Kurtoglu E, Salim O, Toptas T. Documentation of renal glomerular and tubular impairment and glomerular hyperfiltration in multitransfused patients with beta thalassemia. *Ann Hematol* 2015. doi:10.1007/s00277-015-2561-2.
- [78] Sebestyen JF, Alon US. The teenager with asymptomatic proteinuria: think orthostatic first. *Clin Pediatr* 2011;50:179–82. doi:10.1177/0009922810380904.
- [79] Mazzoni MBM, Kottanatu L, Simonetti GD, Ragazzi M, Bianchetti MG, Fossali EF, et al. Renal vein obstruction and orthostatic proteinuria: a review. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:562–5. doi:10.1093/ndt/gfq444.
- [80] Levitt JI. The prognostic significance of proteinuria in young college students. *Ann Intern Med* 1967;66:685–96.

[81] Hashemieh M, Azarkeivan A, Akhlaghpour S, Shirkavand A, Sheibani K. T2-star (T2*) magnetic resonance imaging for assessment of kidney iron overload in thalassemic patients. Arch Iran Med 2012;15:91–4. doi:012152/AIM.009.

Introduction : La β -thalassémie est la deuxième hémoglobinopathie en terme de fréquence à l'échelle mondiale derrière la drépanocytose. L'espérance de vie de ces patients est en constante augmentation. Il apparaît en parallèle des dysfonctions rénales dont le type et la fréquence sont très variables d'une étude à l'autre, et non encore étudiés en France. Notre étude a pour but d'évaluer les différentes atteintes rénales chez les patients β -thalassémiques (majeurs et intermédiaires) pédiatriques et adultes vivant en région Lorraine et leurs facteurs de risque de survenue.

Méthodes : Notre étude de cohorte descriptive, prospective et multicentrique est réalisée durant l'année 2015. Ont été pratiqués un bilan biologique sanguin et rénal ainsi qu'une échographie rénale chez l'ensemble des patients.

Résultats : 18 des 19 patients (soit 94%) présentent une anomalie : 84% ont une atteinte tubulaire témoignant d'un dysfonctionnement du tubule proximal et 52 % une atteinte glomérulaire. 32% ont une hyperfiltration glomérulaire. Aucun n'a d'insuffisance rénale et 37% ont une hématurie. Leur présence n'est pas corrélée à la prise de chélateurs martiaux.

Conclusion : Pour la première fois en France, nous avons mis en évidence sur une cohorte exhaustive de la population β -thalassémique, bénéficiant d'un programme transfusionnel, l'existence d'anomalies néphrologiques non négligeables, aussi bien tubulaires que glomérulaires nécessitant l'instauration d'un suivi spécialisé.

Renal impairment in patients with beta-thalassemia : a pilot cohort study in Lorraine.

N A L – ANN 2 .

MOTS CLEFS : β -thalassémie; atteinte glomérulaire ; atteinte tubulaire ; fonction rénale ; chélateur martial

N L A

N L A N

Faculté de médecine de Nancy

, avenue de la Forêt de laaye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
