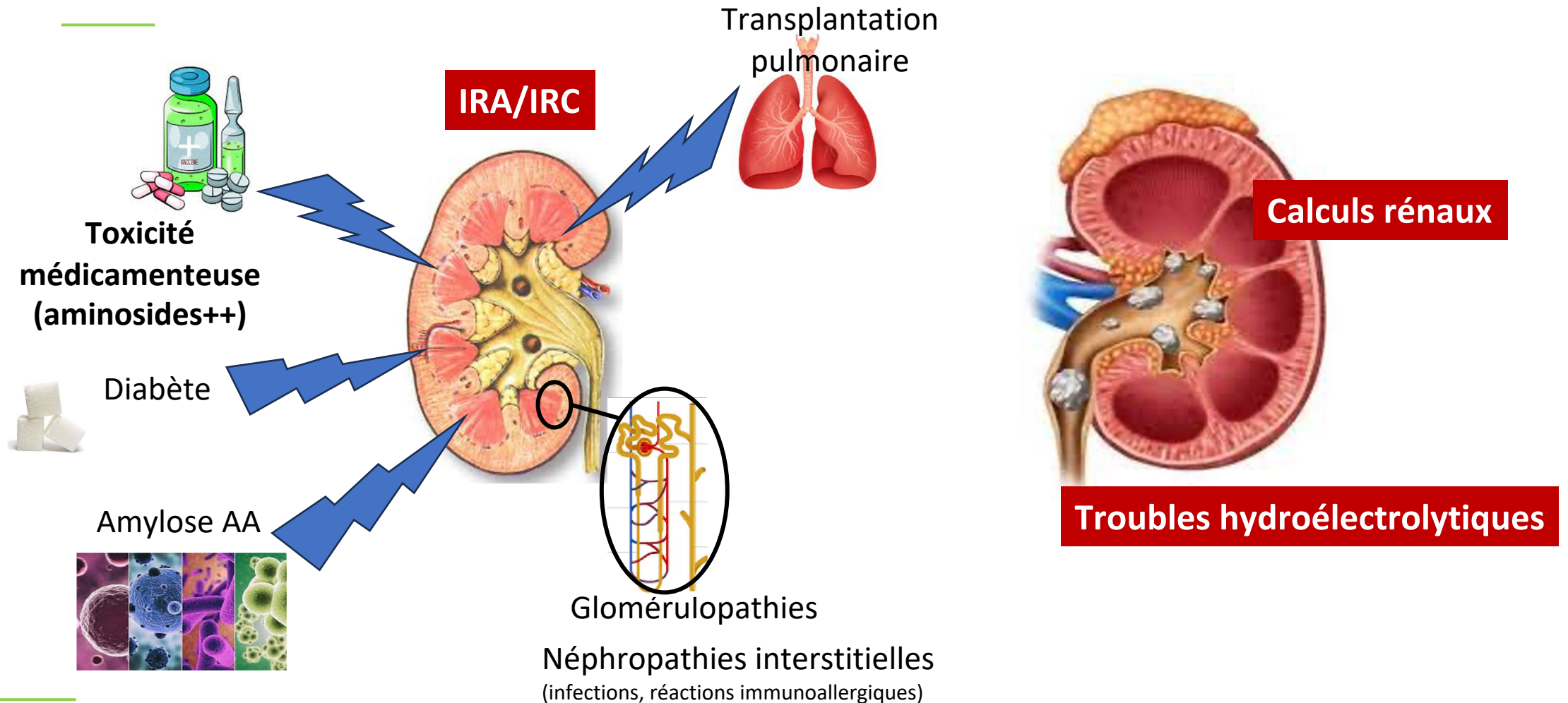


17èmes Journées Scientifiques de la mucoviscidose

La mucoviscidose vue par le néphrologue

Dr Marion VALLET, Service des Explorations Fonctionnelles
Physiologiques, CHU de Toulouse

Le rein dans la Mucoviscidose



Le rein dans la Mucoviscidose

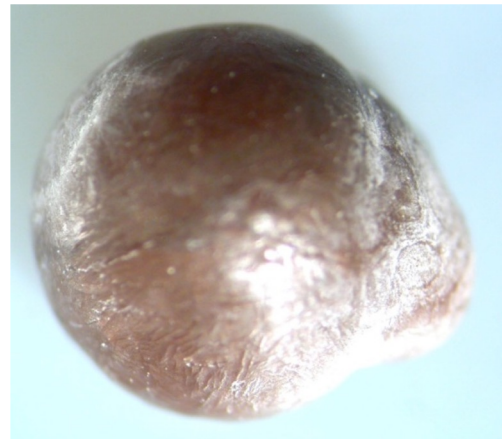
Patiente de 30 ans

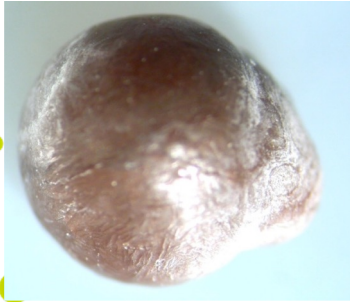
Mucoviscidose deltaF508 diagnostiquée à 1 mois ; Colonisation à *P aeruginosa*; IPE.
Calculs identifiés sur une écho rénale à l'âge de 24 ans. 1ère CN à l'âge de 28 ans.
Elimination spontanée du calcul. Récidive à 1 an. TDM : calculs bilatéraux de 9 et 7 mm => LEC

Calcul : type Ia, composé à 100% de whewellite

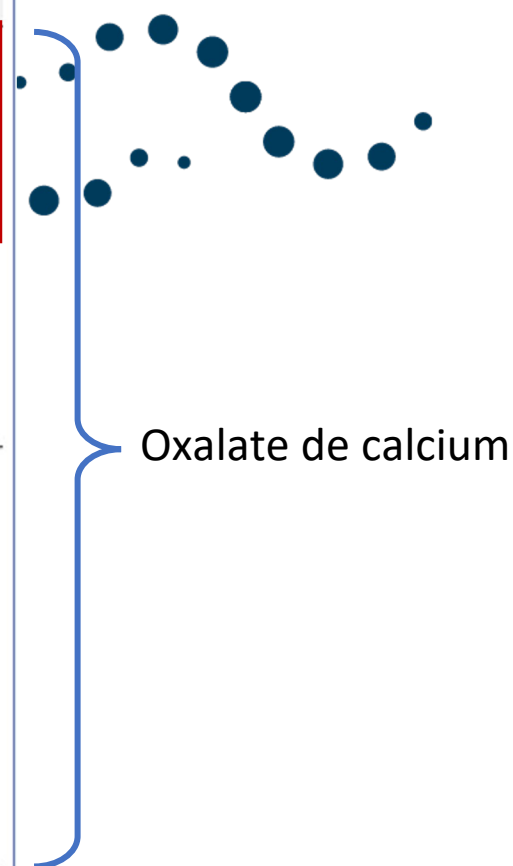
Biologie :

- hyperoxalurie à 450 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ (N<400)
- hypocitraturie à 300 mg/24h (N>400)
- volume de diurèse à 1,2 L/24h
- calciurie à 0,5 mmol/24h





Type	Nature minérale	Description	Microscopie		Endoscopie	
			Surface	Section	Surface	Section
la	Whevellite	<ul style="list-style-type: none"> - Surface mamelonnée ou lisse, brune foncée. - Ombilication fréquente. - Section concentrique, cristallisation radiale 				
lb		<ul style="list-style-type: none"> - Surface mamelonnée et rugueuse, brune foncée. - Pas d'ombilication. - Section inorganisée, brune foncée. 				
Ila	Weddellite	<ul style="list-style-type: none"> - Surface spiculée, cristaux quadratiques de couleur brune ou jaune claire. - Section à cristallisation radiale, plus foncée. 				
Ilb		<ul style="list-style-type: none"> - Surface spiculée, cristaux quadratiques émoussés de couleur brune. - Section inorganisée, compacte. 				
IIla	Acide urique anhydre	<ul style="list-style-type: none"> - Surface lisse ou finement rugueuse de couleur beige ou jaune-orangée. - Section concentrique à cristallisation radiale. 				
IVa1	Carbapatite	<ul style="list-style-type: none"> - Surface homogène ou finement rugueuse, beige ou brun clair. - Section concentrique ou inorganisée, microcristalline. 				



Oxalate de calcium

La mucoviscidose vue par le né

Classification M. Daudon

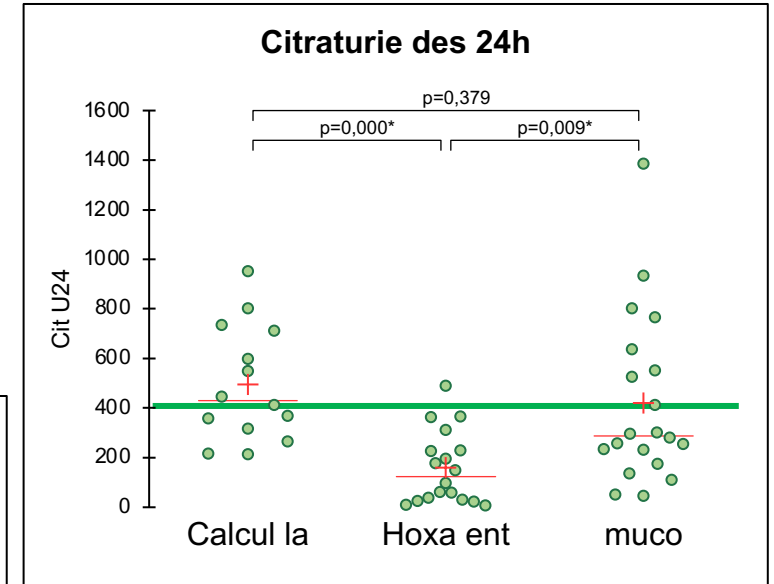
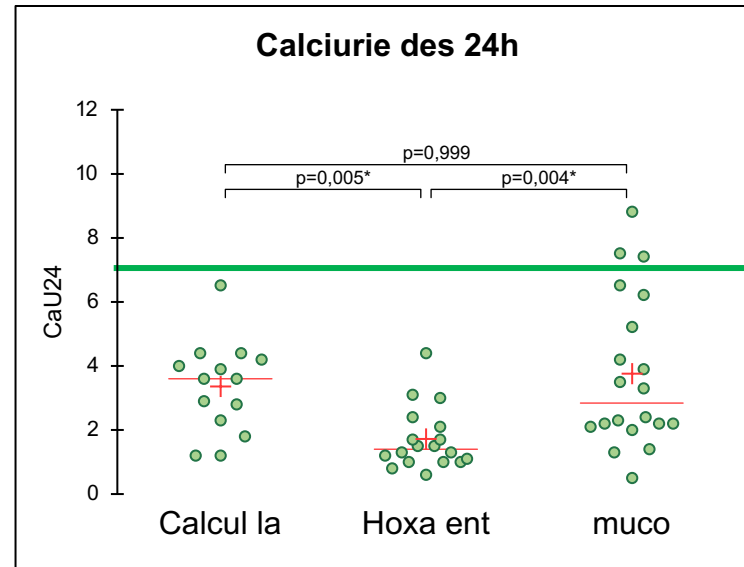
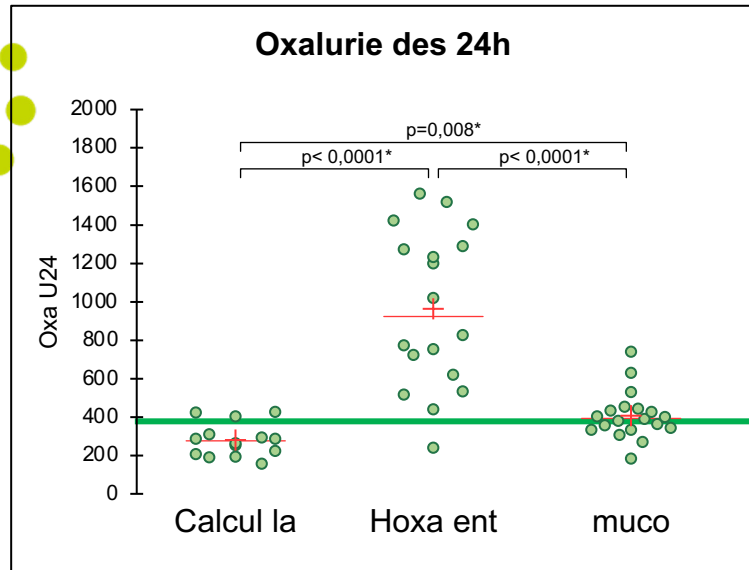
Lithiase rénale et mucoviscidose : données toulousaines

20 patients mucoviscidose explorés dans le service
13 lithiasiques
Age début : 4-48 ans
4 calculs analysés : la

18 chirurgies digestives
14 lithiasiques la

	Calcul la	Chir digestives	Muco
F/H	7/7	11/7	13/7
Age	31±7	53±13*	28±8
DFG	104±15	88±25	118±19*
Volume U24	1,65 (1,15-1,94)	1,37 (1,12-1,77)	1,40 (1,28-2,03)
Apport prot, g/kg/j	1,19 (0,96-1,34)	1,02 (0,98-1,10)	1,27 (1,16-1,39)

Lithiase rénale et mucoviscidose : données toulousaines



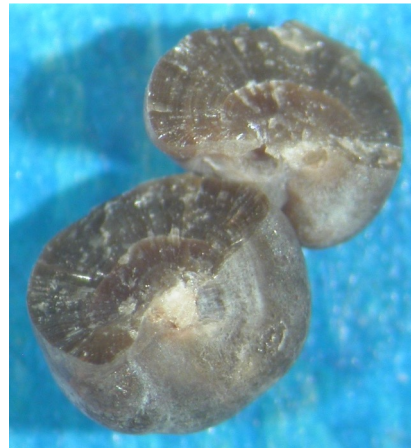
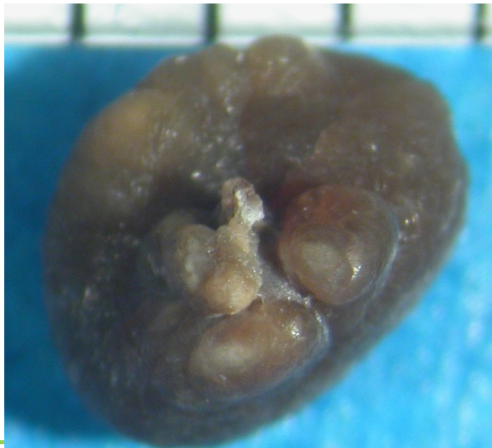
20 patients muco
18 chirurgies digestives
14 lithiasiques la

La mucoviscidose vue par le néphrologue

Données des EFP Toulouse

Lithiase rénale et mucoviscidose

- $\approx 5\%$ des patients muco; % plus élevé que pour une population du même âge (1-2%) ; 0,9% en F
- Age moyen 25 ± 10 ans ; ratio H/F 1:1 ; Récidive 43 %
- Calculs radio-opaques
- Analyse : Calcul d'oxalate de calcium monohydraté



La mucoviscidose vue par le néphrologue

E Gibney et al., Am J Kidney Dis, 2003
J Moryousef, et al., Journal of Endourology, 2021
French Cystic Fibrosis Registry 2020

Lithiase rénale et mucoviscidose : facteurs prolithogènes

28 patients
20 hétéroz
30 volontaires sains

	Cystic fibrosis	Heterozygotes	Controls
Calcium (mg/mg uCr)	0.15 ± 0.08	0.18 ± 0.08	0.18 ± 0.10
Oxalate (µmol/mmol uCr)	49.7 ± 19.0*	36.5 ± 13.1	30.1 ± 11.2
Citrate (mmol/mmol uCr)	0.21 ± 0.13*	0.36 ± 0.15	0.37 ± 0.20
Uric acid (mmol/mmol uCr)	0.37 ± 0.11 [†]	0.34 ± 0.07	0.32 ± 0.08
Protein intake (g/kg b.w./day)	1.14 ± 0.30*	0.87 ± 0.21	0.93 ± 0.3
Net acid excretion (mEq/kg b.w./day)	1.09 ± 0.36*	0.63 ± 0.16	0.68 ± 0.30

*P < 0.001 vs both heterozygotes and controls

[†]P = 0.05 CF vs controls.

Oxalurie plus abondante

48% des patients muco avec hyperoxalurie (vs 3% chez les contrôles)

Citraturie plus basse

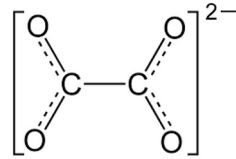
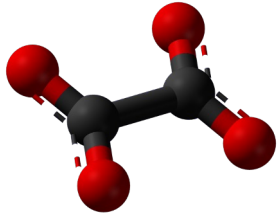
55% patients muco avec hypocitraturie (vs 7% chez les contrôles)

M. Terribile, Nephrol Dial Transplant, 2006

Oxalurie plus abondante chez les patients lithiasiques vs non lithiasiques (11 vs 7 µmol/kg/j)

H. Böhles, et al., J Pediatr, 2002

L'oxalate : qu'est-ce et à quoi ça sert ?



- **Produit terminal du métabolisme**
- **Rein = principale voie d'excrétion**
- **Faible solubilité** (oxalate de Mg 177 fois plus soluble que oxalate de Ca)



Du grec ancien : ὄξαλις (oxalis) qui signifie « oseille »

Chez les plantes

Accumulation d'oxalate de calcium, dans les racines, les tubercules ou les feuilles

Rôles proposés : Squelette des plantes
Défense contre les herbivores



Chez les bactéries

Décarboxylation de l'oxalate en formate (oxalyl-CoA decarboxylase) => production d'énergie



Chez le mammifère

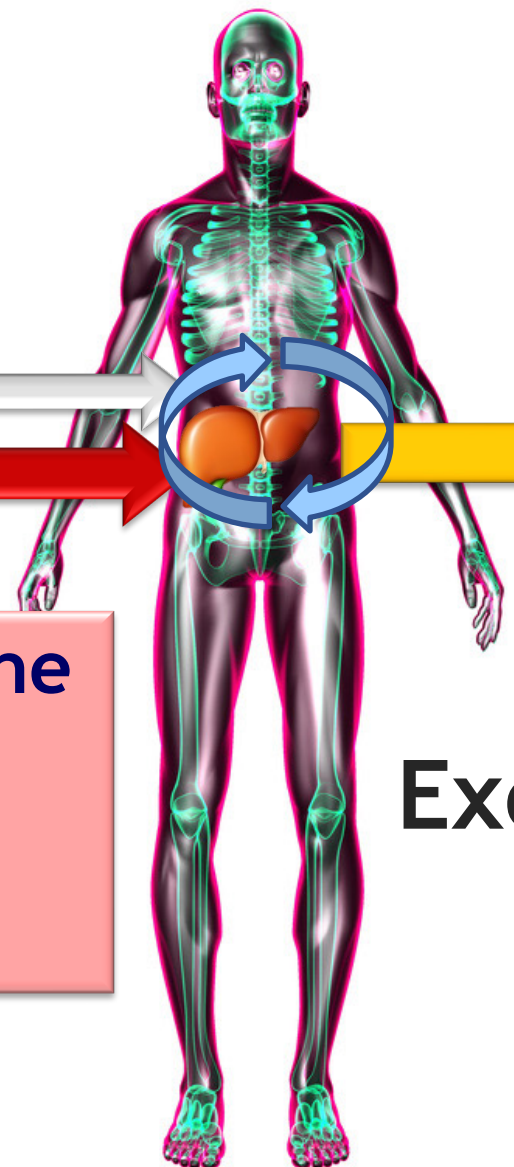
Pas de fonction connue chez l'être humain

La mucoviscidose vue par le néphrologue Toxicité (cristaux CaOx)

D'où provient l'oxalate chez l'Homme ?

Oxalate des aliments
10 – 50 %
de l'oxalurie

Synthèse endogène
d'oxalate
50 – 90 %
de l'oxalurie



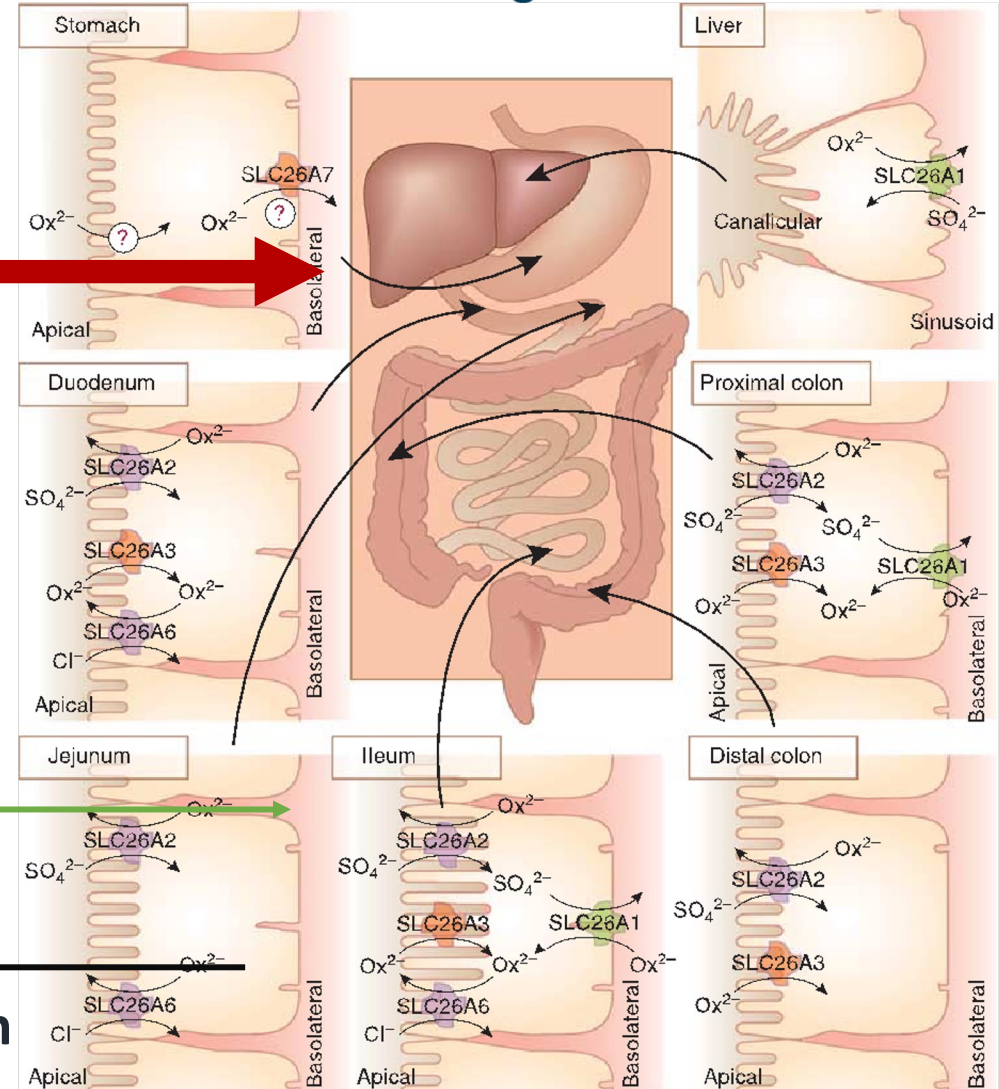
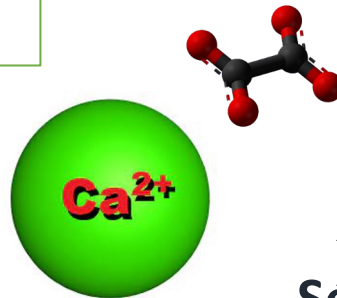
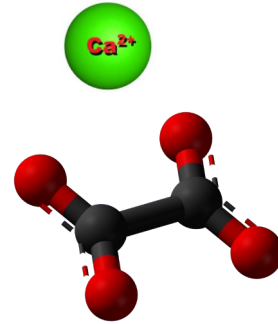
Excrétion urinaire

Oxalurie des 24h
< 400 µmol

Facteurs modifiant l'absorption nette de l'oxalate

Apports élevés en oxalate
 Faibles apports calciques
 Sels biliaires (colon)
 Décolonisation en
 Oxalobacter formigenes

Contenu élevé de Ca^{2+}
 intestinal
 Autres chélateurs (Mg^{2+} ,
 autres ?)

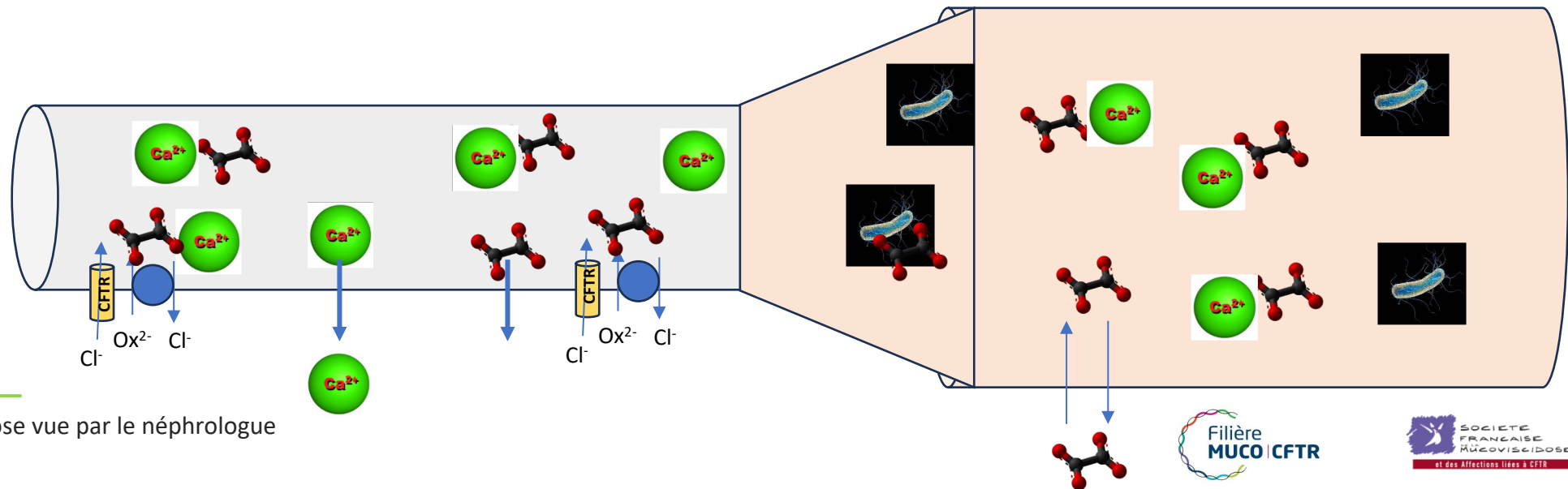


Sécrétion

Robijn S, et al., *Kidney Int*, 2011

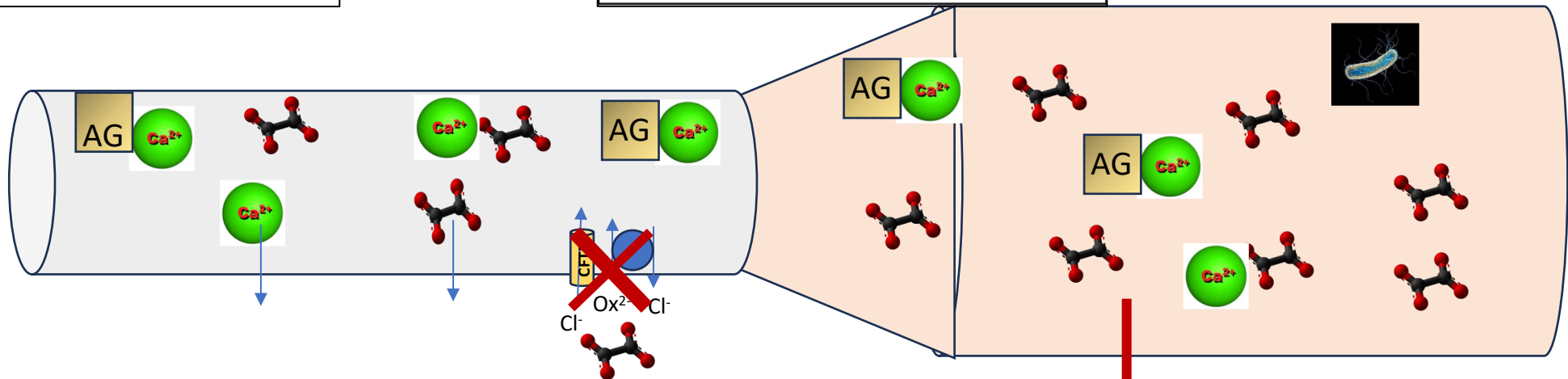
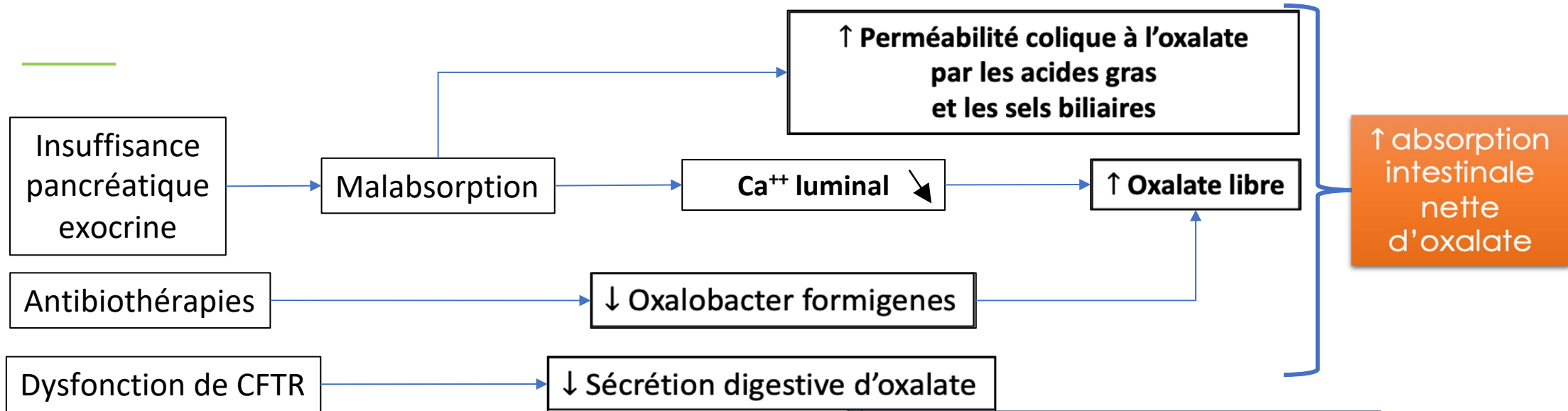
La mucoviscidose vue par le néphrologue

Hyperoxalurie dans la mucoviscidose



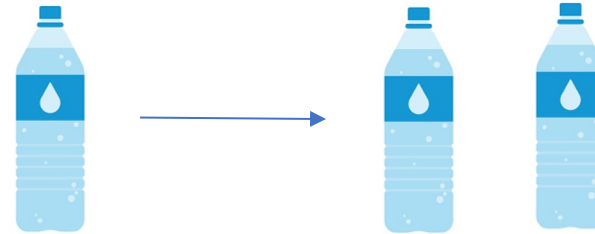
La mucoviscidose vue par le néphrologue

Hyperoxalurie dans la mucoviscidose



Lithiase rénale et mucoviscidose : prise en charge

Diluer les urines



Diminuer l'oxalurie



Prise en charge de l'IPE
Augmenter les apports calciques
Attention aux aliments riches en oxalate

Augmenter la citraturie



Par l'alimentation : fruits et légumes
Supplémentation en citrate si nécessaire

Mucoviscidose et troubles électrolytiques

- Patient de 27 ans
- Hospitalisation en néphrologie au CHU pour IRA mi-août 2022
- AEG et crampes au retour d'un WE à la mer.
- Bilan en ville : créatininémie à 200 µmol/L

ATCD :

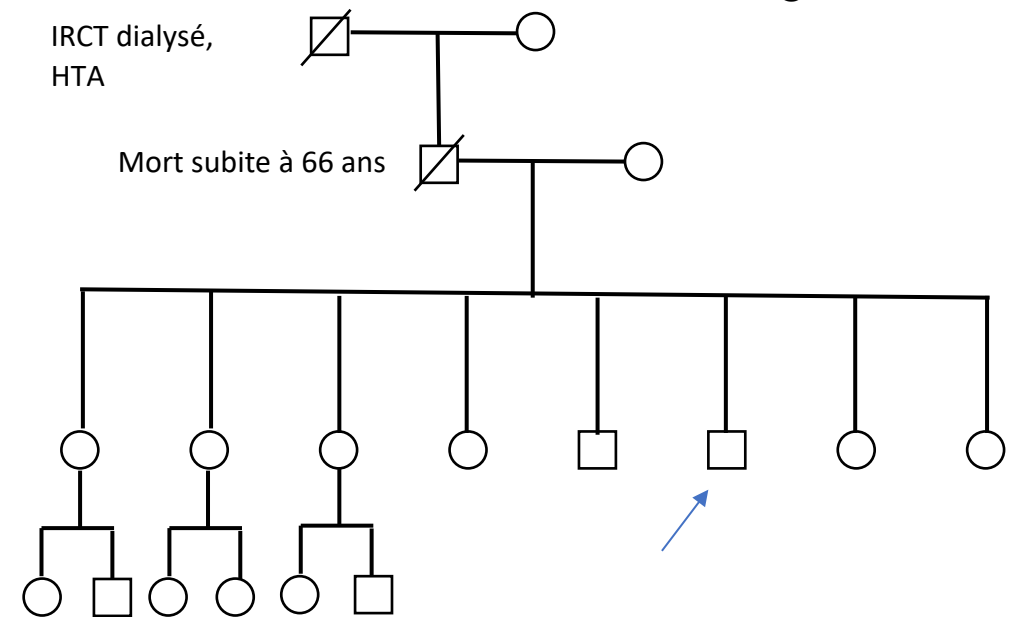
Né à terme, PN : 2,9 kg

Hospitalisation en pédiatrie à l'âge de 8 ans pour un épisode de déshydratation

Ttt : aucun, pas de toxique

Dans la famille

Parents d'origine martiniquaise, pas de consanguinité



Mucoviscidose et troubles électrolytiques

- Patient de 27 ans
- Hospitalisation en néphrologie au CHU pour IRA mi-août 2022

Biologie à l'arrivée en néphrologie :

Natrémie : 127 mmol/L

Kaliémie : 3,1 mmol/L

RA : 37 mmol/L

Créatininémie : 136 µmol/L

Rénine : 758 µUI/ml ; Aldostérone : 1408 pmol/L

Iono urinaire (mmol/L) : Na < 20 mmol/L, K : 39, Cl < 20, osmo : 350 mmol/kg

Hyponatrémie
Hypokaliémie
Alcalose métabolique
Hyperaldostéronisme secondaire
Réponse rénale adaptée

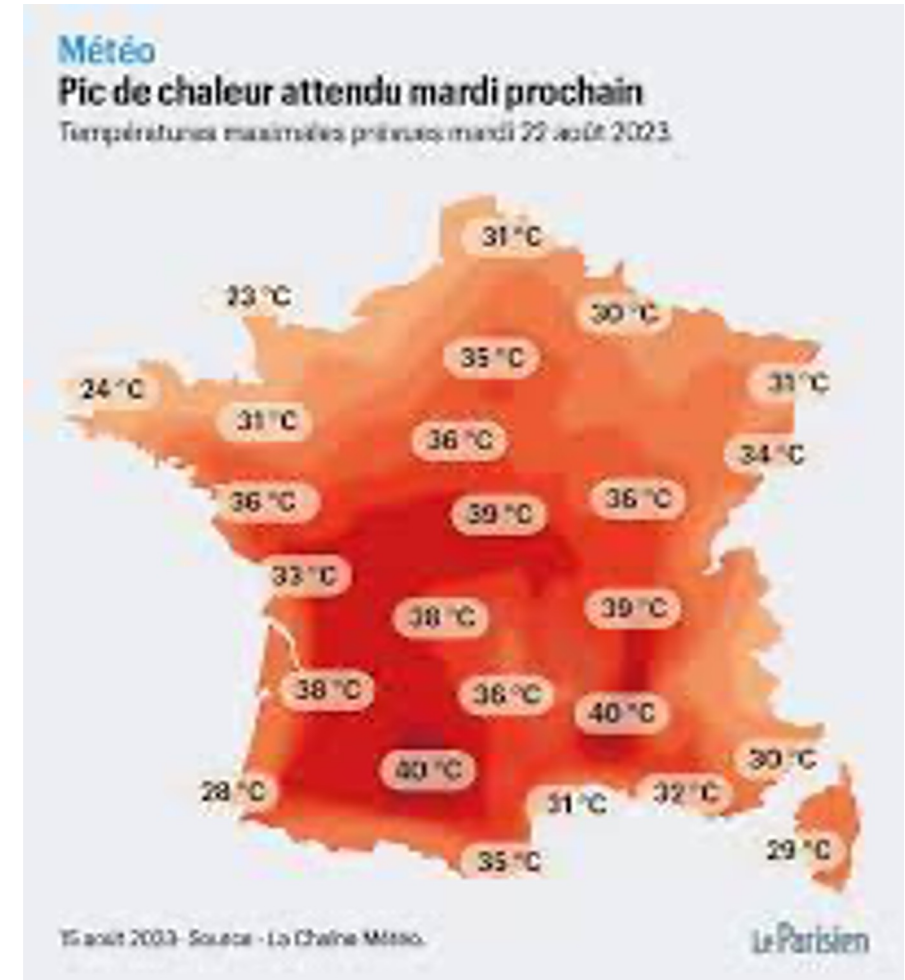
=> réhydratation NaCl IV
Evolution favorable

Echo rein normale

La mucoviscidose vue par le néphrologue

Mucoviscidose et troubles électrolytiques

Patient de 27 ans
Hospitalisation en néphrologie au CHU pour IRA mi-août 2022



Mucoviscidose et troubles électrolytiques

Hospitalisation à l'âge de 8 ans...

Dans les suites d'un match de football.
Les parents le trouve somnolent, couvert de sueur.

Examen clinique : déshydraté avec pli cutané,
tachycarde à 133 bpm, PA imprenable

Biologie :

Hémoconcentration : Hb 17,7 g/dl, Prot 110 g/L

Natrémie 127 mmol/L, RA 22 mmol/L

Créatininémie à 187 μ mol/L

Rapport Na/k <1

Echographie rénale normale

Evolution favorable après réhydratation

Mucoviscidose et troubles électrolytiques

Hospitalisation à l'âge de 8 ans.

09/08/2003 au 12/08/2003



Mucoviscidose et troubles électrolytiques

IRA fonctionnelle
Perte extra-rénale de NaCl
Pas d'argument pour cause digestive
Le patient décrit une « sueur salée »

Génétique

Test de la sueur



Chlore sudoral
87 mmol/L

Pas d'atteinte pulmonaire
Pas d'IPE

La mucoviscidose vue par le néphrologue

ETUDE DU LOCUS CF (7q31.2) - Gène CFTR (NM_000492.3)

Techniques utilisées :

- NGS (séquençage haut débit)
- Séquençage des exons des gènes CFTR (NM_000492.3) et des jonctions intron-exon (minimum 25pb) sur NextSeq 500 DX (Illumina).
- Design SureDesign Panel CFTR/ADGRG2 design n°3318191.
- Contrôle par séquençage "Sanger" des amplicons couverts < 30X (en QMPSF ou qPCR pour les CNV).
- Analyse des données sur BD_NGS.
- Analyse des CNV : utilisation d'un calcul au format excel utilisant les profondeurs de lecture.
- Confirmation des variants prédits pathogènes par séquençage "Sanger" (snv) et en qPCR ou QMPSF (CNV).
- Sensibilité analytique globale : > 98%.

RESULTAT(S) :

- Recherche de petites variations (SNV & INDEL) : **présence à l'état hétérozygote des indels c.1521_1523delCTT (p.Phe508del) (classe 5)* et c.935_937delTCT (p.F312del) (classe 5)***
- Recherche de grands réarrangements (CNV) : **Absence**

**Classification des variations : classe 1 : sans effet clinique (neutre); classe 2 : effet probablement bénin; classe 3 : signification inconnue (VUS); classe 4 : effet très probablement pathogène, classe 5 : pathogénicité démontrée*

INTERPRETATION & COMMENTAIRES* :

Deux mutations pathogéniques (classe 5) de type indel ont été détectées à l'état hétérozygote: p.Phe508del et p.Phe312del. La p.Phe508del est une mutation bien connue très fréquemment impliquée dans la mucoviscidose (mutation CF-causing). La mutation p.Phe312del (appelée aussi F311del) est, elle, beaucoup plus rare mais son caractère pathogénique (CFTR-RD causing) est bien établi. Ainsi, elle a été rapportée en associant avec la F508del chez plusieurs sujets d'origine africaine présentant des tableaux cliniques associant alcalose hypochlorémique, atteinte respiratoire (modérée) et parfois insuffisance pancréatique (Friedman et al, 1998, Am J Hum Genet 62:195).

En conclusion, le génotype CFTR porté par le proposant est probablement à l'origine des signes

Troubles hydro-électrolytiques et mucoviscidose

Fréquent. Prévalence ?

16,5% d'enfants muco < 12 mois avec alcalose (*S. Fustik, Pediatr Int, 2002*)

95% hyponatrémie au diagnostic (*Guimaraes, J pediatr, 2012*)

Hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose 4 à 31% (*Dahabreh, J Kidney Dis Transplant, 2013 ; Aguirre, Neurol Pediatr, 2010 ; Kabra, Indian Pediatr, 2003*)

Troubles hydro-électrolytiques et mucoviscidose

Tableau biologique :

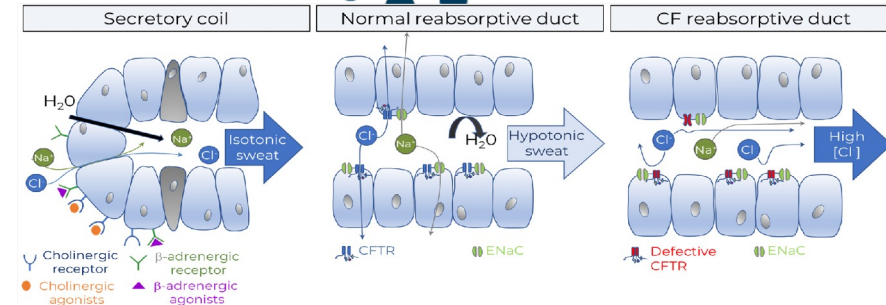
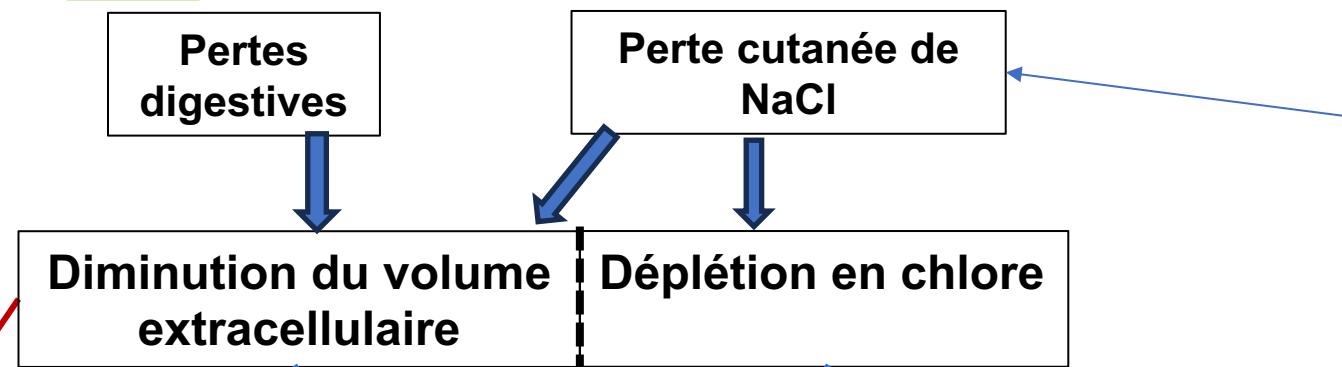
- Hypochlorémie (219/223)
- Hyponatrémie (206/218)
- Alcalose métabolique (188/205)
- Hypokaliémie (161/199)

Présentation subaiguë (<14 jours) ou chronique

Facteurs associés :

Factors associated with electrolyte imbalance	All patients (N=262)	Patients with subacute presentation (N=172)	Patients with chronic presentation (N=90)	Significance (subacute vs. chronic)
Dehydration	146	133	13	$P < 0.0001$
Heat exposure	127	105	22	$P < 0.0001$
Vomiting	94	79	15	$P < 0.0001$
Failure to thrive	88	48	40	$P < 0.002$
Increased body temperature	75	61	14	$P < 0.0001$
Excessive sweating	48	45	3	$P < 0.0001$
Chest infection	40	35	5	$P < 0.001$
Tendency to recur	71	57	14	$P < 0.02$

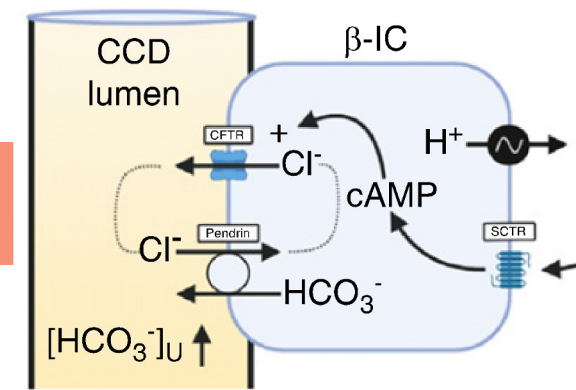
THE et mucoviscidose : physiopathologie



A Ramalho et al., Int J Mol Sci, 2022

IRA

Défaut d'excrétion rénal d'HCO₃⁻



P Berg, et al., jasn, 2020

E Scurati-Manzoni, Pediatr Nephrol, 2014

La mucoviscidose vue par le néphrologue

« Pseudo-Bartter »

THE comme présentation initiale

Hyponatremic Dehydration as a presentation of Cystic Fibrosis in a morbidly obese patient: a case report
Bates CM, Baum M, Quigley R. Clin Nephrol. 1997;8(2):352-354.

Disturbances in electrolyte balance in dehydrated patients with cystic fibrosis: a review of literature
Vertolli U, Ruffatti A. J Pediatr. 2005;148(5):741-744.

Acta gastroenterol, 2020
De Bruyne¹, M. Van Winckel², J. Vande Walle⁴, S. Van Biervliet^{2,3}, Priou-Guesdon M, et al., Annales d'Endocrinologie 71 (2020) 50

Hypochloremia and hyponatremia in a morbidly obese patient: an initial presentation of cystic fibrosis
Dave S, Honney S, Raymond J, Flume P. Am J Kidney Disease. 2005;45(3):E41-4.

BMC Nephrology
Open Access
Check for updates

THE comme présentation initiale : taux rapportés de 1 à 10% selon les pays (2,1% en France ; French Cystic Fibrosis Registry, 2020)

Retard diagnostique de la mucoviscidose

THE comme principale manifestation

Etude rétrospective italienne
93 patients hospitalisés pour THE, 8
centres de suivi de la mucoviscidose

1^{er} épisode THE : médiane 8 mois (2-240
m) ; 3 sujets > 18 ans

29% des patients avec dépistage
néonatal (trypsine
immunoréactive) : 85,2% de
résultat négatif

A la fin du suivi (11,5 ans)
Age médian de 14 ans

Atteinte pulmonaire minimale
Peu d'IPE
Peu de complications autres

**Sous supplémentation en
NaCl (2 mmol/kg/jour)
aucune récurrence de THE**

Insuffisance rénale chronique et mucoviscidose

Prévalence ?

Sur une population de 181 patients : DFG_e < 60 ml/min/1,73m² chez 11% mais 2,7% après exclusion des patients transplantés

Cohorte américaine : 1,1% *B Quon, 2011*

Berg KH, Journal of Cystic Fibrosis, 2018

En F : 0,5% d'IRT *French Cystic Fibrosis Registry 2020*

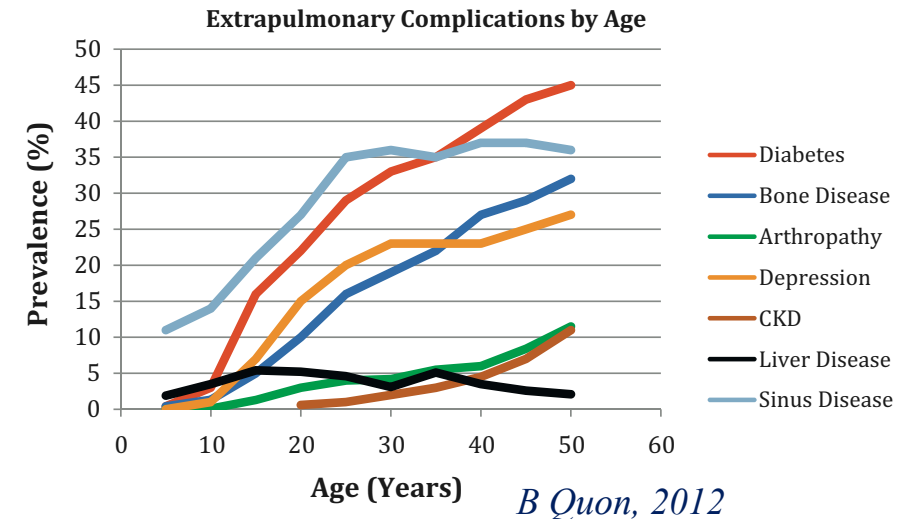
Augmente avec l'âge

Médiane d'âge avec IRC 39 ans

Multifactorielle

Comment estimer la fonction rénale ?

- Cystatine C ? (*P Beringer, 2009 ; N Soulsby, 2010*)
- Aucune formule adaptée ? (*A Wallace, 2020*)



Rein et mucoviscidose, en conclusion

- ↳ + de lithiase rénale, mais prévention possible
- ↳ + de déshydratation/troubles hydroélectrolytiques => NaCl
- ↳ + de maladie rénale chronique, surtout secondaire à la toxicité médicamenteuse

Et avec les modulateurs de CFTR ?

Modulateurs de CFTR et rein

- Pas de toxicité rénale décrite
- Allongement de l'espérance de vie => risque d'IRC ?
- Diminution du risque lithogène ?
- Diminution du risque de THE ?