Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

CD146 soluble et protéinurie dans la maladie rénale chronique. CPinMRC

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 14 Octobre 2019

Par Madame Megan FRAISSÉ

Née le 29 novembre 1990 à Paris 20ème (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NÉPHROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUNET Philippe	**Président**
Monsieur le Professeur BURTEY Stéphane	**Assesseur**
Madame le Professeur JOURDE-CHICHE Noémie	**Assesseur**
Madame le Professeur BARDIN Nathalie	**Assesseur**
Madame le Docteur SALLEE Marion	**Directeur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

CD146 soluble et protéinurie dans la maladie rénale chronique. CPinMRC

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 14 Octobre 2019

Par Madame Megan FRAISSÉ

Née le 29 novembre 1990 à Paris 20ème (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NÉPHROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUNET Philippe	**Président**
Monsieur le Professeur BURTEY Stéphane	**Assesseur**
Madame le Professeur JOURDE-CHICHE Noémie	**Assesseur**
Madame le Professeur BARDIN Nathalie	**Assesseur**
Madame le Docteur SALLEE Marion	**Directeur**

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Doyen Georges LEONETTI

Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales : Patrick DESSI
Vice-doyen aux Sciences Paramédicales : Philippe BERBIS

Direction d'école :

- **Ecole de Médecine :** Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique :** Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation :** Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières :** Sébastien COLSON

Assesseurs :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1er cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2ème cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3eme cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI
Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

Mis à jour 01/01/2019

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain

MM FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MILLET Yves
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERDAH Stéphane
BERLAND Yvon Surnombre
BERNARD Jean-Paul
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom
BOUBLI Léon
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHARPIN Denis Surnombre
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
CLAVERIE Jean-Michel Surnombre
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DELPERO Jean-Robert
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCES Yves Surnombre
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GORINCOUR Guillaume
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis Disponibilité
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MATONTI Frédéric Disponibilité
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiq
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (disponibilité)
AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (dispo oct 2018)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BARTHELEMY Pierre
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BERBIS Julie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUFOUR Jean-Charles
EBBO Mikaël
FABRE Alexandre
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GRISOLI Dominique
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MANCINI Julien
MARY Charles
MASCAUX Céline
MAUES DE PAULA André
MILLION Matthieu
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
OVAERT Caroline
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RESSEGUIER Noémie
REY Marc
ROBERT Philippe
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE *5302*

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE *5203*

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité
REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)
TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)
BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)
TOMASINI Pascale (MCU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

A mon président du jury, Monsieur le Professeur Philippe Brunet,
Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury en ce jour. Vous avez toujours fait preuve de beaucoup d'attention et de bienveillance, aussi bien en tant que chef de l'unité d'hémodialyse, semestre au cours duquel j'ai énormément appris à vos côtés, que chef de service. C'est une grande qualité d'être à l'écoute des internes comme vous pouvez l'être, et je vous en remercie.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Marion Sallée,
Marion, tout d'abord merci pour l'investissement dont tu as fait part pour ce travail, tes réponses à toute heure et ma réassurance constante. Tu auras été d'un grand soutien pendant tout mon internat. Tu m'as toujours conseillée pour mes choix – et en diplomatie, tu m'as épaulée dans mes projets (souvient toi de la PCT…) alors que tu n'en avais vraiment pas l'obligation, et puis surtout tu m'as permis (et donné l'envie) de retourner au théâtre, de re-découvrir Tchekov, lire Lagarce (pour cela je te remercie peut-être un peu moins). Mon semestre à la dialyse à tes côtés a été riche, en médecine mais surtout pas seulement ! Merci à toi.

A Madame le Professeur Noémie Jourde-Chiche,
Noémie, figure de proue de mon internat ! Dès le premier semestre, quand tu as dû gérer cette Parisienne un poil déboussolée. L'ambiance familiale que vous avez créée avec Bertrand a rendu ce semestre absolument mémorable. Ces déjeuners en face de la Conception une fois, puis deux, puis trois fois par semaine resteront à jamais gravés dans ma mémoire. Tu m'as soutenue tout au long de mon internat, d'abord comme interne, ensuite comme étudiante de master 2. Tes conseils ont toujours été très avisés – et appliqués à lettre ! Tes qualités médicales, la rigueur dont tu fais preuve, ta gentillesse, ton chic ! sont un modèle pour moi.

A Monsieur le Professeur Stéphane Burtey,
Tout d'abord, je souhaitais vous remercier d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Nous n'avons certes jamais directement travaillé ensemble mais j'ai une admiration sans bornes pour vos connaissances (médicales et non médicales – et surtout la combinaison des deux), et votre compte Twitter me permet de découvrir de façon assez régulière des romans et des albums musicaux (en plus d'apprendre pleins de néphrologie bien sûr), chose que j'apprécie énormément.

A Madame le Professeur Nathalie Bardin,
Merci tout d'abord pour l'accueil dans ton bureau au laboratoire ! J'ai passé une superbe année auprès de Marcel et toi, notamment grâce à tes voyages dont nous discutions souvent. J'ai une profonde admiration pour ton travail – ce d'autant plus qu'après un master 2 et une thèse sur CD146, et bien…ça reste quand même très compliqué pour moi ! Merci pour l'aide que tu as fourni pour ce travail de thèse – et d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Et puis surtout…il n'aurait pas été réalisable si tu n'avais pas découvert la molécule !

Je remercie Monsieur le Professeur Yvon BERLAND, sans qui la Néphrologie Marseillaise telle que je l'ai connue ne serait rien. Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Enfin, je tenais à remercier tout particulièrement Monsieur le Professeur Marc Gainnier.
D'abord, pour votre humanité. La réanimation peut vite faire perdre leur sens aux choses (et à la vie…), et grâce à vous j'ai un exemple à suivre pour ne pas tomber dans certains excès (dans un sens comme un autre). Ensuite, bien sûr, pour vos qualités médicales et toutes ces choses que j'ai apprises à vos côtés.
Ces derniers mois m'ont mise devant des choix difficiles. Vous avez fait preuve d'une grande compréhension, et surtout d'une aide (très) précieuse. Vous m'avez rendu les choses beaucoup plus faciles.
C'est avec un profond regret que je ne serai pas votre chef de clinique. Néanmoins je ne m'inquiète pas, je continuerai à trouver des restaurants Rive Gauche pour les dîners de service de la SRLF (en revanche, je me ferais peut-être du souci à votre place…) !

CHAPITRE I : NAISSANCE & ENFANCE

Pour commencer, une pensée pour ceux qui ne sont pas là : Chellis, Mamoune et Jeanne-Marie, mes trois grand-mères, trois opposées mais trois caractères, trois modèles, trois manques.
A Arnaud, mon parrain, jamais oublié.

A mes parents,
Maman, tu tiens cette famille à bout de bras, et pour cela je te félicite, ce n'est vraiment pas facile une bande pareille, et surtout pardon pour tous ces dimanches midi ! Sans toi nous ne serions pas grand choses tous, Papa Charlotte et moi, et probablement qu'on ne te le répète pas assez. Merci pour la culture anglo-saxonne que tu nous as transmise, et surtout de nous avoir protégé de la chanson française.
Papa, tu as fait de tes filles deux êtres un peu-beaucoup provocateurs, fonceurs, volontaires – peut-être un peu enquiquinants aussi. Sans toi je n'aurai pas le caractère que j'ai (il est possible que les autres te remercient moins). Tes goûts littéraires sont infaillibles, et grâce à toi ma bibliothèque est merveilleusement fournie.
Votre soutien m'a permis de traverser notamment une première année de médecine, puis une D4, puis un internat, en fait ces 28 dernières années. Merci pour tout.

A ma sœur, Charlotte, cette femme de 1m60 au visage poupin qui terrorise (à raison !) tout son bureau. Tu es la meilleure, continue comme ça. Ton style anglais se précise, avec la French touch, c'est inimitable. Fais juste attention à ton accent Ecossais qui ressort parfois. Mais je ne cesserai pas de t'aimer pour autant.

A Grand-Père, pour toutes ces vacances passées sur l'île d'Oléron, la Baudonnière, les BD à bibliothèque et les glaces sur le port de la Cotinière, moins pour la Criée, et beaucoup pour ma « fête des Saints » inventée avec Mamoune.

A Vincent, Blandine, Charles et Antoine, pour la pêche sur l'ile d'Oléron et les activités un peu plus sportives qu'avec mes parents (c'est peu dire !), les week-end à Verberie et les compétitions de badminton, les déjeuners de chasse des dimanches d'hiver (petit salé lentilles camembert !), les barbecues avec la friteuse que Papa avait acheté à Maman pour la fête des mères (no comment), les fêtes carillonnées, surtout nos Noëls enflammés (et Blandine, ta cuisine…). Des souvenirs inoubliables.

A Philippe, Caroline et Alexandre, et Nadia, pour tous ces moments à Mykonos (le passage à l'EURO !), les soirées boulevard Malesherbes, Caroline nos anniversaires communs. Et puis merci à Doudou d'être dans ta vie.

Au « Clan Isauria », famille, amis, cousins, « vrais et faux ». Biarritz est une deuxième maison pour nous tous. Merci à tous pour leurs pensées, et leur présence, qui me touche énormément.

A Carmen, pour notre rencontre ce premier jour d'école au CP. Toutes ces années passées à tes côtés m'ont permis de me façonner en tout point (et à développer mon imagination !). Merci pour toutes ces vacances passées ensemble, ces heures de conversation téléphoniques,

et cela depuis nos 6 ans.
Et à Annabelle, qui a énormément compté.

CHAPITRE II : CHARLES-PEGUY

A Salomé, Margaux et Iris. Pour ces années folles – et surtout je m'arrêterai là. Pour votre amitié.

A Camille, pour être le ciment de notre groupe, l'organisatrice hors pair, une humoriste de génie. Tu fédères. Merci pour toutes ces vacances que tu nous as offertes.

A Léopoldine, pour l'amour que tu offres, l'écoute dont tu fais preuve, et surtout ma brûleuse de bar favorite.

Camille, Carmen, Léopoldine, je citerai Michel Tissier: « mes essentielles »

CHAPITRE III : PCEM1

Mathilde, je me félicite encore d'avoir pris la décision de m'asseoir à côté de toi après la pause, après un bref repérage, lors de cette première semaine de cours. Cette première année de médecine aurait été difficilement réalisable sans toi, les suivantes aussi. Ta joie de vivre mais aussi cette force insubmersible dont tu fais preuve m'impressionneront toujours.

Jeanne et Théophile, pour ces fous rires incontrôlables, ma survie quotidienne. Et heureusement, toujours présents, 11 ans plus tard !

Lucas, bien que tu m'aies volé Ada, je ne t'en veux pas. Notre premier contact fut un regard noir. Heureusement que nous ne nous en sommes pas arrêtés à ça, ç'aurait été un immense gâchis. (ne me juge pas j'ai probablement fait des fautes d'orthographes)

CHAPITRE IV : EXTERNAT

Ada, tu m'es indispensable. J'ai peu de mots pour le reste.
Clara, pour ton amour.
Sophie, pour ton rire.
Julie, pour le kiff quotidien.
Pierre, pour le Sheitan.
Olivier, pour les bons plans.
Mathieu, pour ton absence de filtre (au restaurant comme aux soirées familiales).
Michel, pour les bolaces enflammées – et les jeux de caleçon-piscine.
Sofiane, pour l'hypomanie.
Et à Lou, notre premier enfant.
En bref à ma team, je ne peux pas écrire tout l'amour que j'ai pour vous, ces années d'externat, nos vacances, tous ces week-end, ces millions de choses qu'on a faites ensemble. Le seul problème, à Marseille, c'était votre absence.

Etienne, pour toutes ces après-midi cinéma.
Paul, merci d'être notre père à tous.
Lou, pour « notre » maison familiale de la place de la Bastille, et j'en passe.
Jeanne Schweitz', pour ta douceur et ta motivation à toute épreuve (et toute heure !). Merci les gars pour ces moments ensemble à travers la France, cet amour des jeux de société, nos « Lord of the Ring » quests, les combats culinaires, et tout le reste.

A Bethsabée, ma co-externe de toujours, nos conseils sommeils, depuis et toujours une amie. Et à Valentine, la 4e de la team infernale avec Antoine.

A Ariane, pour nos déjeuners et les visites à la Fondation Cartier.

Fanfan, Philou, Flo, Hugo, Charles, cette bonne team de tocards, mon premier contact avec la banlieue parisienne grâce aux soirées à Athis-Mons, le parc de la Pitié, bref, de l'éclate intelligente.

Et à toute ma promo ECN 2014. On a passé des moments incroyables tous ensemble, du WEI à la dernière soirée des Pitiés d'Or en passant par les tonus, la Course Croisière Edhec (merci Laure !) et les soirées du dimanche après les concours blancs !

CHAPITRE V : MARSEILLE

Julien, pour ton soutien quotidien voire pluri-quotidien.
Justine, pour l'amour que tu nous offres.
Ma survie ces premiers mois d'internat, et par la suite, c'est grâce à vous.
Et j'ajouterai ici Bertrand, qui grâce à son humour et ses chorégraphies sur Christina Aguilera, nous a permis de passer un semestre d'anthologie.

Manon, Marseille sans toi n'aurait pas été pareil. Des disputes telles deux sœurs, signant une profonde amitié.
Claire, le 3e luron de la NBT, une co-interne infaillible, tu fais preuve de la même amitié. Merci pour tes barbecues mémorables, et l'ambiance que tu créée partout.

Suzanne, après 1 an de collocation en Erasmus, tu me reviens à Marseille, quel bonheur. Ma culture cinématographique et musicale, c'est toi.

A mes Lyonnais: Laura pour le yoga et ton humour acerbe, Gladys, pour la douceur et la finesse d'esprit, Mathieu, pour tes qualités de cuisinier face à un loup et une plancha, et mon Nicoco pour ta gentillesse, et ta gestion de moi-même d'une main de maître en stage.

Marine, tu as quand même le droit de figurer dans cette liste de remerciements, car ça ne serait pas vraiment toi sans ce genre de choses, et que je t'aime quand même.

Marie Devos (tu souligneras que je n'ai pas mis Roncin), et Benjamin, hématologues en herbes, un appendice en moins, deux amitiés de plus.

A ma team du C2VN, Raphaël et Mélanie, avec lesquels on aura beaucoup ri. Je n'ajouterai

rien de plus, le second degré passe mal sur papier !

Aux néphrologues ! Quelle équipe !
A Florence, Lucie et Manon, mes 3 CCA préférées, pour leur présence et leur soutien au cours de mon internat. Merci à Guillaume pour les longues soirées de recueil de données. Merci à Mickael pour l'année de M2, la revue, et tout le resteMerci à Mathieu pour notre semestre de greffe ! Bien sûr merci à ma promo, Alice, Clémence et Marion, avec lesquelles on s'est serrés les coudes ! Merci à Romain pour son humour et ce semestre à la RUM. Merci à Maïté pour ces « papinous trop chous ». . Merci à Raphaël, Violaine, Justine et Maxence pour leur fraîcheur.
Au Dr Julie Moussi pour ses compétences et son humour, au Dr Raj Purgus pour avoir égaillés nos staffs, à mon voisin le Dr Tristan Legris pour ses qualités de médecin – et son rire à mes blagues, parfois.

A l'équipe de Sainte-Mousse, Alban, Gazou, Benjamin, Cyrille, Margaux et bien sûr Arthur, mon reuf, c'était dur, mais on s'en est sortis, malgré quelques péripéties !

A mes co-internes de la RUM pour ce semestre incroyable, Ambroise, Damien, Antoine, Olivier, Samuel, Vera et Viriginie… c'était vraiment le feu.
Au Dr Lucas Benarous pour toutes ces pauses café et nos grandes discussions !
Au Dr Jeremy Bourenne pour le meilleur surnom « Jean Claude Van Damme » et son aide précieuse, au Dr Fouad Bouzana pour ses moqueries continuelles qui me permettent de m'endurcir.

A mes co-internes de la RMT, un semestre ponctué de brasse coulée, de danses endiablées, de frites au Magenta, de verlan avec Nathan, de binches-clopes avec Manu, d'amour avec Ariane, de la bataille d'égo de Simon le gosse-bo, de la musique des îles d'Hélène, du bonnet d'âne de Cavan, de la mélodie vocale d'Alban, des panetone d'Azzu, des siestes de Pépin, et pour toutes ces fois où on est allez au Memphis avec toi Rozie.
On ne peut pas être au feu et à la transmission.

Et pour mon dernier semestre, la DRISS, ces co-internes qui m'ont supporté alors que j'écrivais ma thèse – pas facile : Nazim, Mathieu, Anna, Vivien, Chloé, mais aussi aux CCA, qui étaient logés à la même enseigne, Benjamin (mon combat n'est pas fini !), Gabriel (le meilleur d'entre nous tous, pensé sincèrement) et Guilhem (voilà pourquoi tu n'étais pas parmi les néphros !), merci de m'avoir tenue à bout de bras pendant ces quelques gardes difficiles – je suis désolée pour ce que je t'ai fait subir.

A l'équipe de la REVUE 2018. A l'équipe des danseuses, tout d'abord, Floriane, Justine, Mathilde, qui ont été fantastique et nous ont soutenu avec Flora quand le doute nous prenait ! J'ai passé de superbes moments avec vous. Et au reste de l'équipe, Edeline pour avoir mené la danse, Mickaël pour le soutien sans failles, Camille pour les vidéos (et Maxence pour la réal'), les musiciens Sarkis, Pierre, Mathias, et les chanteurs Bérangère, Maxime, Marion et Vio. La soirée a été incroyable, les mois qui ont précédé aussi.

ET OF COURSE, À MES POUFIASSES

Vous nous avez accueilli et intégré comme si nous étions là depuis toujours. Je ne vous en serai jamais assez reconnaissante. C'est dur de partir sans vous. En 5 ans, je me suis construit une flopée de souvenirs géniaux – et pourtant 5 ans, c'est censé être court. Mais le ski, les week-ends, les mariages, les fêtes, et tout simplement le quotidien... J'espère que vous continuerez à m'embêter très longtemps.
Les GIRLS merci pour les soirées et EVJF de folie. Les BOYZ je n'ai rien de particulier à vous dire en tant que meute.
Agathe, ton sourire de dingue et nos crazy sundays.
Alexandra, nos rires et tes pas de danse enflammées jusqu'au bout de la night.
Anna, toujours peace, souvent perchée – et ostéopathe sauveuse.
Charlie, nos divergences politiques, mais nos convergences culturelles.
Charlotte, les crop tops et l'équipe mobile de psy de rue with Kyubi.
Diste, pour les « retours à Marseille » sportifs
Elise, les choco-bananes et les jeux de carte.
Flora, ma co-cap'taine et cardiologue d'enfer.
Jauffray, mon séducteur préféré – pas touche à Mathilde.
JB, l'ours préféré, heureusement qu'on part puisque vous nous abandonnez !
Jeremy, humoriste à ses heures perdues (soit 24/24).
Julian, mon sang, merci pour Céline.
Kader, et ton plaisir pour les choses simples.
Manon, tes attentions et ton amitié jamais égalés.
Manu, fais gaffe on débarque à la Réunion.
Marie, pour supporter Lomepal.
Martin, mon meilleur copain.
Mathilde, on oublie trop souvent nos débuts d'internat ensemble.
Momo, ou que dis-je Richard, pour toutes ces fois où on s'est vus à Paname.
Nicolas, le japonais fiable en toutes circonstances.
Paola, tes goûts musicaux pointus, et bien sûr nos idées communes.
Poupou, les dimanches swag à Paname.
Valentin, les AR à Toulon, Red Bull Clope, 6h, 180.
Vincent, que je découvre sur les bancs de la fac à 28 ans.

Et à nos enfants, Léonard, Lila, Gaspard et Charlotte (à un jour près je n'avais pas de prénom !).

CHAPITRE VI : FUTUR

Je suis désolée tu voulais une page entière, tu n'en as qu'une demi, mais ça ne veut pas dire que je t'aime à moitié.
Le futur, c'est à tes côtés Antoine.
Merci d'avoir été là toutes ces années passées, merci d'être en face de moi quand j'écris ces remerciements, à travailler aussi, merci de bien vouloir passer le reste de ta vie avec moi.

C'est quand même beaucoup moins bien quand tu n'es pas là.

PRÉFACE

La maladie rénale chronique (MRC) est un problème de santé publique. En effet, en plus de sa prévalence élevée, elle est un facteur de risque cardio-vasculaire. Il en est de même pour l'albuminurie, et ce indépendamment de la fonction rénale. CD146 soluble (sCD146), la forme soluble d'une molécule d'adhérence de la jonction endothéliale, CD146, est un marqueur de dysfonction endothéliale. Il a été montré que sCD146 était corrélé à l'albuminurie dans la néphropathie diabétique. Afin de mieux affiner le risque cardio-vasculaire chez les patients présentant une MRC, nous avons testé l'hypothèse d'une corrélation entre sCD146 et la protéinurie dans la MRC, toutes néphropathies et tous stades d'insuffisance rénale confondus (stades 1 à 5 selon le degré d'insuffisance rénale, définis par les KDIGO). Il s'agit de l'étude « CD146 soluble et protéinurie dans la maladie rénale chronique. CPinMRC », bénéficiant d'une promotion APHM et financée par un appel d'offre de type AORC junior en 2016, dont l'investigateur principal est le Docteur Marion Sallée.

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, menée dans le Centre de Néphrologie, Dialyse et Transplantation Rénale de l'hôpital de la Conception, à Marseille. Tous les patients de plus de 18 ans présentant une insuffisance rénale chronique pouvaient être inclus à l'exclusion des patients porteur d'une greffe d'organe solide et/ou ayant une néoplasie évolutive. Il était prévu d'inclure 205 patients au total, stratifié sur le stade de leur MRC, soit 41 patients par stade. La fin des inclusions est prévue en février 2020. Les patients étaient inclus lors d'une consultation de routine avec leur néphrologue. Les prélèvements sanguins et urinaires étaient réalisés le jour de leur inclusion, afin d'effectuer les dosages des marqueurs d'insuffisance rénale, de la protéinurie, de l'albuminurie, ainsi que de sCD146.

Entre février 2018 et juillet 2019, 154 patients ont été inclus, et 151 ont pu être analysés pour ce projet de thèse. On ne retrouve pas de corrélation entre sCD146 et l'abondance de la protéinurie ou de l'albuminurie des 24 heures. En revanche, il existe une corrélation entre sCD146 et la créatininémie ou le débit de filtration glomérulaire estimé. D'autre part, nous montrons que les taux de sCD146 sont corrélés avec l'âge et l'indice de masse corporelle (IMC). Les concentrations de sCD146 sont plus élevées chez les patients de sexe masculin, présentant un antécédent d'hypertension artérielle, de diabète, de maladie cardio-vasculaire (incluant les antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire et de maladie artérielle

périphérique) et une dyslipidémie. La corrélation entre sCD146 et le débit de filtration glomérulaire persiste après ajustement sur les paramètres suivant : âge, sexe, IMC, antécédent de diabète ou de maladie cardiovasculaire, dyslipidémie, et protéinurie.

En conclusion, sCD146 n'est pas corrélé à la protéinurie des 24 heures mais au degré d'insuffisance rénale, notamment à la créatininémie et au débit de filtration glomérulaire, et ce indépendamment de l'âge, du sexe, de l'IMC, d'un antécédent de diabète ou de maladie cardiovasculaire, de dyslipidémie, et de la protéinurie.

Le rôle direct de sCD146 dans la MRC reste à explorer.

Les perspectives futures de ce travail comportent la mesure de sCD146 au niveau urinaire. Nous aimerions comprendre si l'augmentation de CD146 soluble est associée à une baisse de son élimination urinaire ou à une augmentation de sa production. D'autre part nous aimerions corréler le CD146 soluble urinaire avec la protéinurie. Une de nos hypothèses serait que l'altération de paroi glomérulaire, à l'origine de l'augmentation de la protéinurie, pourrait être responsable d'une perte urinaire de sCD146. Cette hypothèse permettrait d'expliciter des taux quasi similaires de sCD146 dans les MRC stade 4 et 5. En effet nos patients du stade 5 ont une protéinurie plus importante que les patients du stade 4. Pour finir, nous souhaiterions étudier le rôle pronostic de sCD146, en étudiant l'évolution de la fonction rénale (par la pente de DFG) en fonction des taux de sCD146.

TABLE OF CONTENTS

TITLE, AUTHORS and AFFILIATIONS……2

ABSTRACT……3

1. INTRODUCTION……4

2. MATERIALS AND METHODS……5

2.1. Subjects……5

2.2. Lab Measurements……6

2.3. Statistical Analysis……6

3. RESULTS……7

3.1. Patients' demographics and characteristics……7

3.2. sCD146 is not correlated with proteinuria nor albuminuria……10

3.3. sCD146 correlates with serum creatinine and estimated glomerular filtration rate, and its levels are higher with the severity of renal dysfunction ……10

3.4. sCD146 is correlated with age and body mass index, and its levels are modulated in different physiologic and pathologic conditions ……10

4. DISCUSSION……14

5. CONCLUSION……16

6. REFERENCES……17

7. SUPPLEMENTARY MATERIAL……19

8. ABREVIATIONS……20

Soluble CD146 and proteinuria in chronic kidney disease. CPinCKD

Megan Fraissé[1], Nathalie Bardin[2-3], Noémie Jourde-Chiche[1-3], Julien Faraut[1], Stéphane Burtey[1-3], Philippe Brunet[1-3], and Marion Sallée[1-3].

[1]Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Centre de Néphrologie et Transplantation Rénale, Hôpital de la Conception, Marseille, France

[2]Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Laboratoire d'Immunologie, Hôpital de la Conception, Marseille, France

[3]Aix-Marseille Université, Center for CardioVascular and Nutrition Research, INSERM 1263, INRA 1260, France

Corresponding author:

Dr Marion SALLÉE

Centre de Néphrologie et Transplantation Rénale, Hôpital de la Conception, AP-HM, Marseille, France

Email : marion.sallee@ap-hm.fr

Word count: 2831

Key words: chronic kidney disease; CD146/MCAM; proteinuria; endothelial dysfunction

ABSTRACT

Introduction

Soluble CD146 (sCD146) is the soluble form of an adhesion protein of the endothelial junction. It seems to be associated with proteinuria in diabetic nephropathy. As albuminuria is an independent cardiovascular risk factor in chronic kidney disease (CKD), we studied the correlation between sCD146 and 24-hour proteinuria in a prospective study including all stages and all etiologies of CKD.

Materials and Methods

It was a monocentric prospective study which took place in the Centre de Néphrologie, Dialyse et Transplantation Rénale of Marseille, France. 205 patients were meant to be included, comprising all types of nephropathies, and stratified according to their CKD stage. Blood and urine samples were collected at the time of inclusion for lab measurements and sCD146 assessment.

Results

151 patients were analyzed. sCD146 is not correlated with 24-hour proteinuria (r=0,11, p=0,23) nor albuminuria (r=0,09, p=0,31). On the contrary, sCD146 is correlated with serum creatinine (sCr) (r=0,4, p<0,0001) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) (r=-0,42, p<0,0001), independently of age, gender, body mass index, diabetes, history of cardiovascular disease (including history of coronary artery disease, stroke, deep venous thrombosis or pulmonary embolism and peripheral artery disease), dyslipidemia and proteinuria.

Conclusion

sCD146 is not correlated with 24-hour proteinuria. sCD146 is correlated with sCr and eGFR, independently of age, gender, body mass index, diabetes, history of cardiovascular disease, dyslipidemia and proteinuria.

Registration number on ClinicalTrials.gov: NCT03341949

Key-words: chronic kidney disease; CD146/MCAM; proteinuria; endothelial dysfunction

1. INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is defined by a glomerular filtration rate (GFR) less than 60 mL/min per 1.73m^2 and/or markers of kidney damage (albuminuria/creatininuria ratio > 30mg/g, urine sediment abnormalities, morphological or histological abnormalities, tubular disorder) for more than 3 months (KDIGO 2012)[1]. CKD is classified in 5 stages, defined by GFR and the albuminuria/creatininuria ratio (ACR), from stage 1 with a GFR > 90ml/min per 1.73m^2 and mild albuminuria to stage 5, the most severe one, defined by a GFR < 15 ml/min per 1.73m^2 regardless of the ACR (Supplementary Material 1). Its prevalence is estimated around 11% in high income countries[1]. In France, almost 3 million people are concerned. End stage renal disease is responsible for 46 000 patients on chronic haemodialysis and 36 000 people with a kidney allograft (Rapport REIN 2015). CKD is considered as an independent cardiovascular risk factor[2], as well as albuminuria, independently of kidney function[3][4].

The kidney is a highly vascularized organ, and contains different types of endothelial cells (ECs) (glomerular, microvascular and within small and large vessels). Kidney endothelium is necessary for maintaining the kidney structure and function, and has a major role as a protector against thrombosis and inflammation[5][6]. When injured (as in typical haemolytic and uremic syndrome[7]) or dysfunctional (as in diabetic nephropathy[8]), endothelium can trigger development and progression of kidney injury, leading to CKD, whilst CKD itself can lead to endothelial dysfunction[5]. In CKD, albuminuria is a well-recognized marker of endothelial dysfunction[9].

CD146 is a transmembrane glycoprotein of 113 kDa belonging to the immunoglobulin superfamily (IgSF)[10]. This adhesion molecule is expressed by all human endothelial cells[11][12]. CD146 is implicated in numerous endothelial functions, as angiogenesis[13][14][15][16] and inflammation[17][18]. CD146 has also a role in tumour growth and progression in melanoma[13][19][20]. Three isoforms exist: one long, one short obtained after alternative splicing[21] and one soluble, sCD146[22]. sCD146 is produced by shedding of the membranous form of CD146 by metalloproteinases, and is found in the plasma of healthy subjects[23]. sCD146 has specific pro-angiogenic properties[16][24].

sCD146 is considered as a circulating endothelial marker, and modification in its concentrations is a marker of endothelial dysfunction[23]. Serum levels of sCD146 were modulated in different pathological states, as inflammatory bowel diseases[25][26], chronic liver diseases[27], idiopathic inflammatory myopathies[28] and unexplained pregnancy loss[29]. Its level was elevated in the synovial fluid of patients presenting with a flare of rheumatoid arthritis[30]. Recently, it was described as a marker of severity in systemic sclerosis[31].

In kidney disease, serum sCD146 concentrations were higher in patients with CKD compared to a healthy population[23], in association with an increased vascular expression of CD146 on kidney biopsies[23][32]. sCD146 level was correlated with the severity of kidney injury in diabetic nephropathy[33], and was a predictor of poor kidney outcome[34]. Furthermore, sCD146 seems to be associated with albuminuria. Malyszko et al. described higher levels of sCD146 in patients presenting a nephrotic syndrome[35]. In patients with diabetes mellitus (DM), sCD146 levels were higher in presence of a significant proteinuria (>1g/j)[36] and macroalbuminuria (>300mg/j)[34] compared to none or lower levels of proteinuria and albuminuria.

Thus, the aim of this work was to evaluate the correlation between sCD146 and 24-hour proteinuria in chronic kidney disease, in a prospective study including all stages (from 1 to 5) and all etiologies of CKD.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Subjects

Patients were enrolled in a prospective monocentric study between February 2018 and February 2020 in the CNTR (Centre de Néphrologie, Dialyse et Transplantation Rénale) of the hospital La Conception, APHM, Marseille, France.

Inclusions criteria were: patients aged more than 18 years old, presenting with a CKD from stage 1 to 5 (defined by the KDIGO), willing to participate to the study and capable of giving consent. Non inclusions criteria were history of solid organ transplantation, ongoing neoplasia, pregnancy, refusal to participate, persons deprived of liberty or hospitalized without consent and adults under guardianship.

Patients were enrolled during a standard consultation with their nephrologist. Data regarding the etiology of CKD, medical history (hypertension, diabetes, cardiovascular disease, dyslipidemia) and treatments were recorded at the time of the inclusion. History of cardiovascular disease (CVD) was defined by the occurrence of at least one of the following event: history of coronary artery disease (CAD), stroke, deep venous thrombosis/pulmonary embolism (DVT/PE) and peripheral artery disease (PAD).

Blood and urine samples were collected at the CNTR at the inclusion date. 24-hour urine collection was done at home the preceding day. One blood sample would be withdrawn to assess serum sCD146 levels.

The study protocol was approved by the French ethics committee (Comité de protection des personnes Sud Est V pour la recherche biomedicale de type 2 N°ID RCB 2017-A01046-47), according to French law. Written informed consent was obtained from the patients.

The study was founded by the Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille.

2.2. Lab measurements

Serum levels of creatinine (sCr), urea, electrolytes, calcemia, phosphoremia, proteins, albumin, vitamin D and parathyroid hormone (PTH) were measured. Estimated GFR (eGFR) was calculated according to the CKD-EPI formula. Assessment of proteinuria/creatininuria ratio (PCR), albuminuria/creatininuria ratio (ACR) and 24-hour proteinuria and albuminuria were performed.

For sCD146 measurement, blood samples were collected in tubes containing EDTA and centrifuged at 3000 rpm at 4°C for 15 minutes. Supernanants were aliquot and stored at -80°C. Plasma concentration of CD146 was assayed by ELISA using Cy-QuantTM ELISA kits (Biocytex, Marseille, France), according to the manufacturer's instructions.

2.3. Statistical analysis

To demonstrate a correlation of 0,5 of serum sCD146 with proteinuria, with an 80% power and an alpha risk at 5%, we calculated that 41 patients would be necessary in each CKD stage group, so we decided to include 41 patients by CKD stage group, hence a total of 205 patients.

Results are expressed in mean ± SEM, median (IQR) or percentages when appropriate. Data were analyzed by t-test (and Mann-Whitney U test if the distribution was non normal) or one-way ANOVA (and Kruskall-Wallis test for non normal distribution) when comparing

parameters between two or multiple groups. Single regression was performed to evaluate correlations between the parameters (Pearson analysis if normal distribution, Spearman if non normal distribution). Chi-2 test was performed to compare categorical variables.

We used the multivariable linear regression analysis to assess the relationship between sCD146 and eGFR. In this analysis, sCD146 was considered as the primary outcome, eGFR was treated as a predictor variable and age, gender, BMI, 24-hour proteinuria and presence/absence of diabetes, CVD and dyslipidemia were covariates. The strength of the association between each predictor or covariate and sCD146 was estimated by the regression coefficient "beta" and 95% CI.

Statistics were performed using Prism (GraphPad Inc.) and R version 3.3.1. P<0,05 was considered as significant

3. RESULTS

3.1. Patients' demographics and characteristics

Between February 2018 and July 2019, 154 patients were included. Two patients were excluded after enrollment because of a history of solid organ transplant, and one because of the absence of availability of sCD146 dosage. 151 patients were analyzed, and the distribution in the different groups is as follow: CKD stage 1 (CKD 1) N=32, CKD stage 2 (CKD 2) N = 29, CKD stage 3 (CKD 3) N =27, CKD stage 4 (CKD 4) N = 32, CKD stage 5 (CKD 5) N=31 (Figure 1).

Patients' demographics are listed in table 1. Patients are mostly men, are older in CKD stages 3 and 4, and BMI is higher in CKD stages 3, 4 and 5. To note, 9 patients amongst the 38 patients with a history of CVD had more than one cardiovascular event.

There is a high proportion of patients with hypertension, especially in CKD stages 3, 4 and 5. Patients with diabetes mellitus (DM) represent 37% (N=56) of the overall population.

Etiologies of CKD are listed in table 3. Glomerular disease accounts for more than half of the nephropathies, which comprise N=29 (35%) suspected diabetic nephropathy.

Patients' lab measurements according to the different CKD stages are recorded in table 3. Phosphoremia is higher and hemoglobinemia is lower in the late CKD stages. Proteinuria and albuminuria are higher in late CKD stages, especially in CKD stage 5 where 24-hour proteinuria is significantly higher compared to CKD stage 4 (p=0,004).

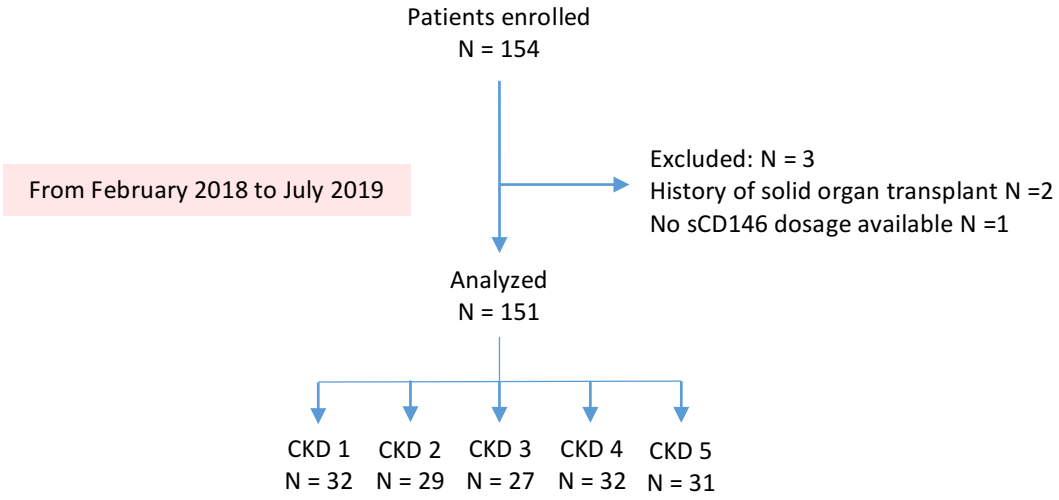


Figure 1: Flow Chart

	CKD 1 N=32	CKD 2 N=29	CKD 3 N=27	CKD 4 N=32	CKD 5 N=31	Overall N=151	p
Male	6 (18,8)	19 (65,5)	20 (74,1)	24 (75)	18 (54,5)	86 (57)	<0,0001
Age	52,4 +/- 7,41	45,8 +/- 2,83	63,1 +/- 2,40	65,6 +/- 2,78	61,2 +/- 3,23	55,4 +/- 1,45	0,01
BMI	25,2 +/- 1,32	27,1 +/- 0,86	30,0 +/- 0,90	27,5 +/- 0,77	28,0 +/- 1,12	27,5 +/- 0,47	0,03
Diabetes	6 (18,8)	5 (17,2)	16 (59,3)	16 (50)	13 (41,9)	56 (37,1)	0,001
Hypertension	10 (31,3)	13 (44,8)	22 (81,5)	25 (78,1)	28 (90,3)	98 (64,9)	<0,0001
CVD	2 (6,3)	3 (10,3)	7 (25,9)	14 (43,8)	12 (38,7)	38 (25,2)	0,001
CAD	0	1 (3,4)	3 (11,1)	11 (34,4)	6 (19,4)	21 (13,9)	<0,001
Stroke	1 (3,1)	1 (3,4)	2 (7,4)	1 (3,1)	4 (12,9)	9 (6)	ns
DVT/PE	1 (3,1)	2 (6,9)	1 (3,7)	0	1 (3,2)	5 (3,3)	ns
PAD	2 (6,3)	0	1 (3,7)	5 (15,6)	7 (22,6)	15 (9,9)	0,02
Dyslipidemia	4 (12,5)	5 (17,2)	19 (70,4)	18 (56,3)	13 (41,9)	59 (39,1)	<0,0001
Smoking	16 (50)	11 (37,9)	13 (48,1)	15 (46,9)	14 (45,2)	69 (45,7)	ns

Table 1: Patients' demographics and characteristics. For numerical data in mean +/- SEM, for categorical data in number of patients (%).
BMI: body mass index; CVD: cardiovascular disease; CAD: coronary artery disease; DVT: deep venous thrombosis; PE: pulmonary embolism; PAD: peripheral artery disease

	CKD 1 N=32	CKD 2 N=29	CKD 3 N=27	CKD 4 N=32	CKD 5 N=31	Overall N=151	p
Glomerular supected DN	23 (71,9) 3 (13)	14 (48,3) 1 (7,1)	19 (70,4) 11 (58)	14 (43,8) 9 (44)	13 (41,9) 5 (38)	83 (55) 29 (34,9)	0,03 0,04
Vascular	2 (6,3)	1 (3,4)	5 (18,5)	4 (12,5)	6 (19,4)	18 (11,9)	0,2
Interstital	2 (6,3)	4 (13,8)	1 (3,7)	2 (6,3)	2 (6,5)	11 (7,3)	0,7
Genetic	2 (6,3)	7 (24,1)	1 (3,7)	4 (12,5)	3 (9,7)	17 (11,3)	0,1
Undetermined	3 (9,4)	3 (10,3)	1 (3,7)	8 (25)	7 (24)	22 (14,6)	0,10

Table 2: Etiologies of CKD and its repartition. Data expressed in number of patients (%). DN: diabetic nephropathy; in suspected DN, (%) represents the proportion of DN amongst glomerular nephropathies

	CKD 1 N=32	CKD 2 N=29	CKD 3 N=27	CKD 4 N=32	CKD 5 N=31	Overall N=151	p
sCD146 (ng/ml)	249,4 +/- 17,6	268,7 +/- 18,2	323,8 +/- 25,1	380,9 +/- 25,7	368,3 +/- 25,5	316,6 +/- 11	<0,0001
sCr (µmol/l)	81,6 +/- 15,9	100 +/- 3,11	139 +/- 5,76	232 +/- 10,6	558 +/- 65,7	225 +/- 20	<0,0001
eGFR ml/min/1.73m	108 +/- 2,53	72,4 +/- 1,84	45,2 +/- 1,68	25,3 +/- 1,93	9,4 +/- 0,65	41,6 +/- 3	<0,0001
PU 24h (g/24h)	0,64 +/- 0,26	0,35 +/- 0,07	0,91 +/- 0,22	0,84 +/- 0,31	1,72 +/- 0,46	0,91+/- 0,14	<0,0001
PCR (g/mmol)	0,06 +/- 0,02	0,06 +/- 0,02	0,09 +/- 0,02	0,09 +/- 0,30	0,18 +/- 0,04	0,09 +/- 0,01	<0,0001
Albu 24h (mg/24h)	585 +/- 249	254 +/- 62,8	731 +/- 210	732 +/- 292	839 +/- 191	621 +/- 99	0,003
ACR (mg/mmol)	43,8 +/- 12,7	47,4 +/- 20,7	63,1 +/- 17,3	69,4 +/- 19,2	125 +/- 37	68 +/- 9,9	0,002
Ph (mmol/l)	1,03 +/- 0,04	0,93 +/- 0,04	1 +/- 0,03	1,13 +/- 0,05	1,71 +/- 0,1	1,16 +/- 0,03	<0,0001
Hb (g/dl)	14 +/- 0,3	14,4 +/- 0,4	13,8 +/- 0,4	12 +/- 0,3	10,7 +/- 0,37	12,9 +/- 0,2	<0,0001

Table 3: Biological characteristics of the population. Expressed in mean +/- SEM.
PU 24h: 24-hour proteinuria; PCR: proteinuria/creatininuria ratio; Albu 24h: 24-hour albuminuria; ACR: albuminuria/creatininuria ratio; Ph: phosphoremia; Hb: hemoglobinemia

3.2. sCD146 is not correlated with proteinuria nor albuminuria

sCD146 is not correlated with 24-hour proteinuria (Figure 2A) or PCR (r=0,05, p=0,6), neither with 24-hour albuminuria (Figure 2B) and ACR (r=0,03, p=0,8).

To note, 24-hour proteinuria was extremely well correlated with PCR (R=0,92, p<0,0001), as well as 24-hour albuminuria and ACR (R=0,92, p<0,0001).

3.3. sCD146 correlates with serum creatinine and eGFR, and its levels are higher with the severity of renal dysfunction

sCD146 is positively correlated with sCr (Figure 2C) and inversely correlated with eGFR (figure 2D). These correlations are persistent when the different subgroups of nephropathies are analyzed, as in diabetic and non-diabetic patients (data not shown).

When compared, sCD146 levels in the different CKD stages are significantly higher with the severity of the CKD, with concentrations progressively increasing from stage 1 to stage 5 (Figure 4 and Table 4).

3.4. sCD146 is correlated with age and body mass index (BMI), and its levels are modulated in different physiologic and pathologic conditions (Figure 5 and Table 5)

sCD146 is positively correlated with age and BMI (Figure 5A et 5B). Its levels are lower in women compared to men (Figure 5C).

Serum sCD146 is higher in patients presenting diabetes, as well as in patients with a history of hypertension, cardiovascular disease, CAD and dyslipidemia. (Figure 5D and Table 5). sCD146 is positively correlated with systolic blood pressure (r=0,304 p<0,0001).

On the contrary, there is no difference in sCD146 levels in presence or absence of a history of stroke, deep venous thrombosis/pulmonary embolism, and peripheral artery disease (Table 5).

In multivariate analysis, sCD146 is correlated with eGFR independently of age, gender, BMI, diabetes, history of cardiovascular disease, dyslipidemia, as well as proteinuria (Table 6).

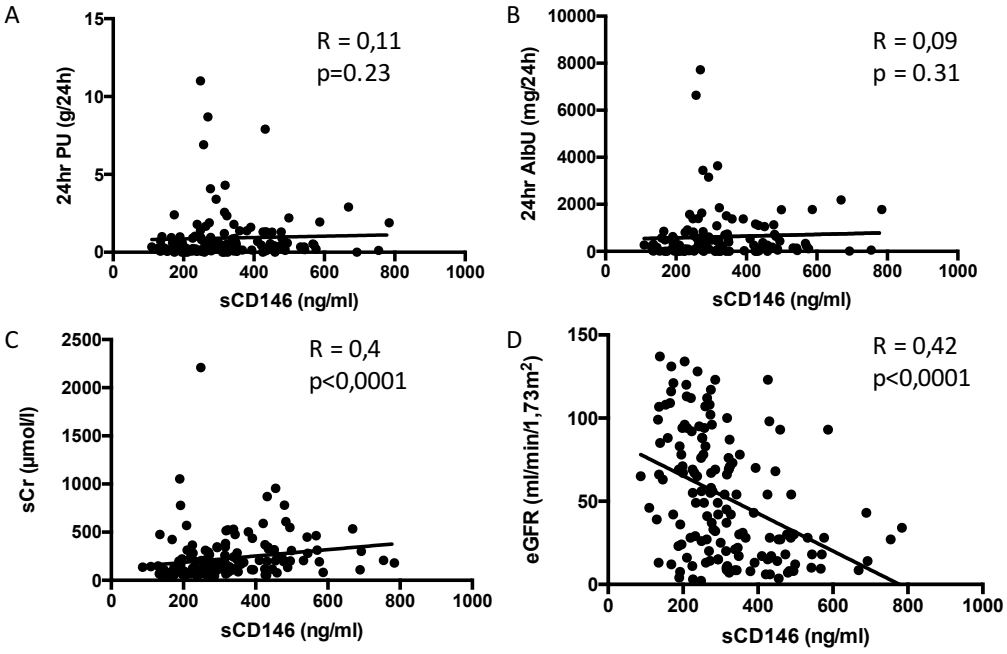


Figure 3: Correlation of sCD146 and 24-hour proteinuria (24hr PU) (fig.3A), albuminuria (24hr AlbU) (fig.3B), sCr (fig.3C) and eGFR (fig.3D).

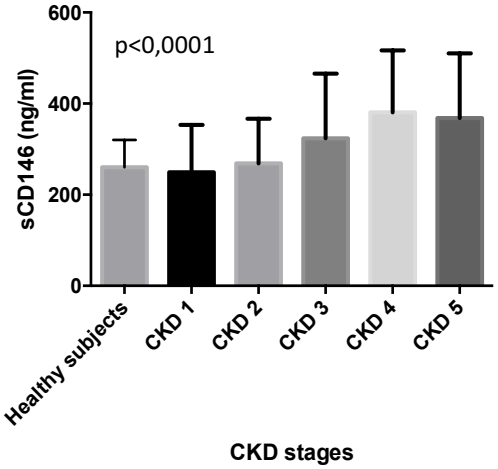


Figure 4 and Table 4: sCD146 levels in healthy controls and different CKD stages. Data expressed in mean +/- SEM.

To compare data of sCD148 in CKD, we reported historical levels of sCD146 from healthy controls (from Bardin 2003).

	Healthy subjects	CKD1	CKD2	CKD3	CKD4	CKD5	p
sCD146 (ng/ml)	260 +/- 34,64	249,4 +/- 17,6	268,7 +/- 18,2	323,8 +/- 25,1	380,9 +/- 25,7	368,3 +/- 25,5	P<0,0001

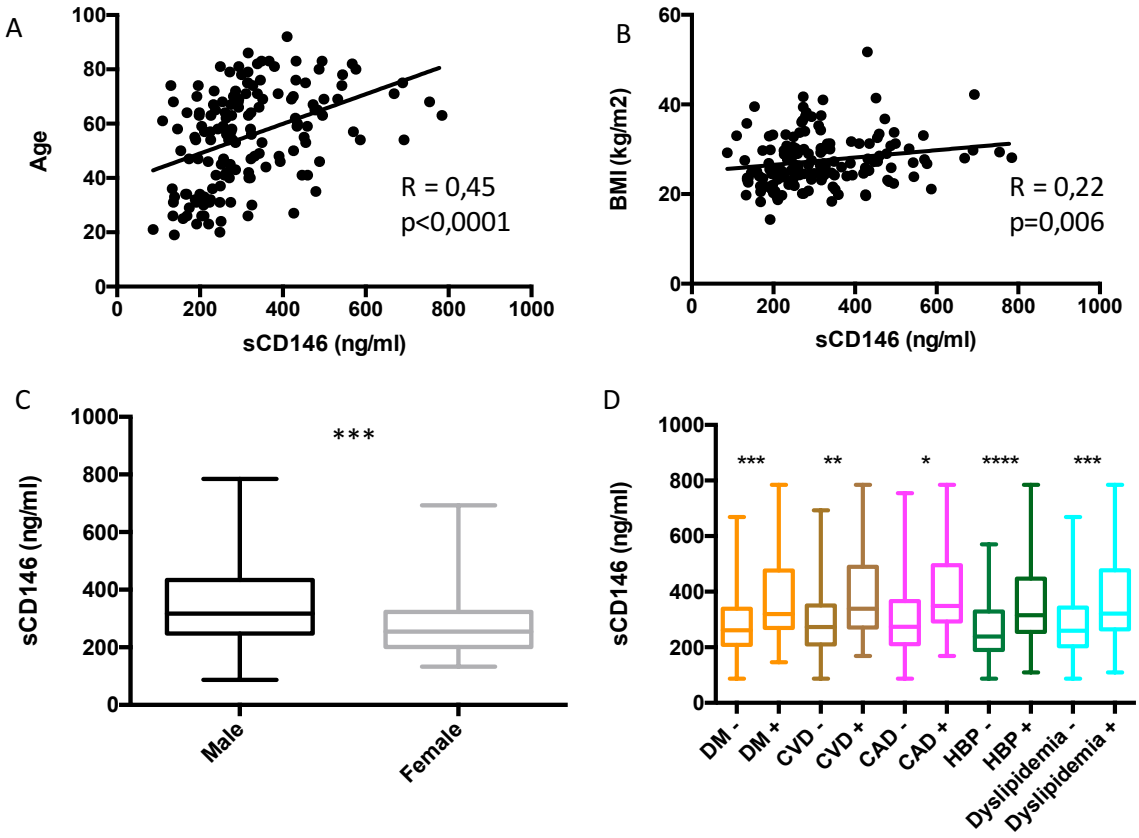


Figure 5: Correlation between sCD146 and age (fig.5A), BMI (fig.5B), and sCD146 concentrations according to gender (fig.5C) and patients' demographics and characteristics (fig.5D).

DM: diabetes mellitus; CVD: cardiovascular disease; CAD: coronary artery disease, HBP: high blood pressure; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; ****p<0,0001.

	sCD146 (ng/ml)		sCD146 (ng/ml)	p
Male; n = 87 (58%)	342,2 +/- 15	Female; n= 64 (42%)	281,7 +/- 14,93	0,013
DM; n = 56 (37%)	367,8 +/- 20,5	No DM; n = 95 (63%)	286,4 +/- 11,6	0,0006
HBP; n = 98 (65%)	346,5 +/- 14,1	No HBP; n= 53 (35%)	261,1 +/- 14,2	<0,0001
CVD; n = 38 (25%) CAD n = 21 (14%) Stroke n = 9 (6%) DVT/PE n = 5 (3%) PAD n = 15 (10%)	376,2 +/- 24,5 393,7 +/- 32,6 356,8 +/- 162,7 308,5 +/- 70,2 378,3 +/- 41,2	No CVD; n= 113 (75%) No CAD n= 130 (86%) No stroke n = 142 (94%) No DVT/PE n = 146 (97%) No PAD n =136 (90%)	296,5 +/- 11,6 304,1 +/- 11,3 314 +/- 11,1 316,8 +/- 11,1 309,8 +/- 11,2	0,003 0,03 0,49 0,96 0,1
Dyslipidemia; n = 59 (39%)	365,6 +/- 19,9	Normal cholesterol n = 92 (61%)	285,1 +/- 11,6	0,0005
Smoking; n = 69 (46%)	313,6 +/- 17,5	Non smoking n = 82 (54%)	319,0 +/- 319	0,40

Table 5: sCD146 levels according to patients' demographics and characteristics
DM: diabetes mellitus; CVD: cardiovascular disease; HBP: high blood pressure; CAD: coronary artery disease; DVT: deep venous thrombosis; PE: pulmonary embolism; PAD: peripheral artery disease

	ß	IC [5 ; 95]%	p
eGFR	-1,05	[-1,78 ; -0,32]	0,005
Age	0,81	[-0,88 ; - 2,51]	0,34
Gender	34	[-12,75 ; 80,3]	0,15
BMI	1,17	[-2,63 ; 4,97]	0,54
Diabetes	20,5	[-36,5 ; - 77,5]	0,46
CVD	23,8	[-34,8 ; - 82,3]	0,42
Dyslipidemia	-2,56	[-62,4 ; 57,2]	0,93
24hr Proteinuria	-4,04	[-18,4 ; 10,3]	0.56

Table 6: Adjusted linear regression of sCD146.
BMI: body mass index; CVD: cardiovascular disease

4. DISCUSSION

Our first hypothesis that sCD46 could be a marker of kidney endothelial dysfunction as 24-hour proteinuria is not confirmed. Nevertheless, we describe a correlation between sCD146 and serum creatinine and eGFR, irrespective of the underlying cause of kidney disease, and independently of age, gender, BMI, diabetes, history of cardiovascular disease, dyslipidemia and proteinuria. Furthermore, we show that sCD146 levels increase with the stages of CKD, thus with the severity of the kidney disease.

The correlation between sCD146 and kidney disease was already described in diabetic populations. In our study, we show that sCD146 levels are correlated with kidney function even in the non-diabetic population. Also, we confirm that sCD146 levels are higher in diabetic patients compared to non-diabetic patients. Saito et al. demonstrated elevated levels of sCD146 in diabetic nephropathy (DN), but no difference was found between diabetic patients without DN and healthy controls. In their study, sCD146 was also correlated with age, BMI, systolic blood pressure, as well as sCR, which is consistent with our results[36]. Fan et al. recently showed an increase in sCD146 levels in diabetic subjects compared to healthy controls, with significantly higher concentrations of sCD146 in presence of DN. sCD146 correlated as well with sCr, eGFR, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides, and eGFR was still correlated with sCD146 after adjustment for these parameters in multivariate analysis[34]. We could not confirm the impact of DN on sCD146 concentrations, as DN in our study was not confirmed by kidney biopsy. Our results confirm the association between sCD146 and kidney function, and this independently of the diabetic status and proteinuria.

sCD146 is the soluble form of CD146, an adhesion molecule. Levels of other soluble forms of adhesion molecules (and belonging to the Ig superfamily, as CD146), sVCAM-1 and sICAM-1, were found to be elevated in CKD[37]. The meaning of this elevation is unclear. Rise in sCD146 concentrations could result from a decreased clearance following kidney failure. However, in the study from Bardin et al., urinary sCD146 was present as traces in healthy subjects whereas significantly increased in urine samples of patients with CKD[23]. An interesting finding is the almost similar levels of sCD146 in CKD stages 4 and 5. Besides, proteinuria is significantly higher in CKD stage 5 compared to CKD stage 4. One could imagine that when proteinuria is abundant, which is a reflection of severe glomerular basement membrane dysfunction, sCD146 is more excreted in the urine. To test this hypothesis, a

urinary dosage of sCD146 is needed, to evaluate whereas there is a correlation between urinary sCD146 and proteinuria.

Even though sCD146 accumulates with kidney failure, sCD146 should not be considered as a uremic toxin. Uremic toxins are compounds which under normal conditions are eliminated by the healthy kidneys, with negative biologic function when they accumulate during kidney disease[38]. First, sCD146 does not seem to accumulate as a consequence of decreased urinary excretion, though this has to be confirmed. Second, to date there is no evidence of a negative biologic function of high concentrations of sCD146.

sCD146 could only be a marker of endothelial dysfunction. However, we know that sCD146 has specific properties, including promotion of angiogenesis[16] and monocytes transmigration[18]. Development of renal fibrosis includes erratic extracellular matrix production by myofibroblasts, infiltration by inflammatory cells and vascular rarefaction[39][40]. It can be hypothesized that sCD146 could play a part in the recruitment of inflammatory cells. Also, sC146 elevation could occur in response to vascular rarefaction and decreased angiogenesis described in renal fibrosis[40]. To support this hypothesis, CD146 was found to be upregulated in kidney biopsies of patients with chronic renal failure and diabetic nephropathy[32][34].

sCD146 concentrations are significantly higher in patients presenting a history of cardiovascular disease and particularly in CAD. This result is in harmony with Malyszko et al.'s results. They found that sCD146 levels were increased in kidney transplant recipients with CAD when compared to patients without CAD[41]. Qian et al. found that serum sCD146 concentrations were higher in patients presenting atherosclerosis, and this was consistent with an upregulation of CD146 in atherosclerotic plaques, especially if the plaques were instable. sCD146 was also correlated positively with inflammatory markers as IL6 and C reactive protein (CRP)[42]. Hence, sCD146 could play a role in atherosclerotic plaques formation and instability via its role in neo-angiogenesis and inflammation[16][18][24][42].

There is no difference in sCD146 levels between patients presenting with a history of stroke, deep venous thrombosis/pulmonary embolism or peripheral artery disease, but this result is probably due to a lack of power induced by the limited sample size.

This study has several limitations.

One of the principal strength of our study – its representativeness brought by the broad spectrum of patients analyzed, from all CKD stages regardless of the etiology, also constitutes one of the major weakness. This induces a limited sample size when sub-groups are analyzed, thus a lack of power. In addition, the sample of CKD patients was not randomized, so there is a selection bias, mostly concerning the etiology of the nephropathies studied.

Second, we have no information regarding the potential prognostic role of sCD146 in kidney disease. It would be of interest to compare sCD146 levels according to the progression of the kidney disease, via the evolution of sCr and eGFR.

5. CONCLUSION

In conclusion, we did not demonstrate that sCD146 was correlated with 24-hour proteinuria. Nonetheless, we show that sCD146 is correlated to serum creatinine and eGFR, independently of age, gender, BMI, diabetes, history of cardiovascular disease, dyslipidemia and proteinuria. sCD146 increases with the severity of the kidney disease. Whether it reflects solely endothelial dysfunction or plays a direct role in CKD's initiation and development, as well as in the cardiovascular complications induced by CKD, remains to be investigated.

Conflicts of interest: none

BIBLIOGRAPHY

1. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. The Lancet. 2017 Mar;389(10075):1238–52.
2. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. The Lancet. 2012 Sep;380(9844):807–14.
3. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA. 2001 Jul 25;286(4):421–6.
4. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation. 2002 Oct 1;106(14):1777–82.
5. Jourde-Chiche N, Fakhouri F, Dou L, Bellien J, Burtey S, Frimat M, et al. Endothelium structure and function in kidney health and disease. Nat Rev Nephrol. 2019 Feb;15(2):87–108.
6. Roumenina LT, Rayes J, Frimat M, Fremeaux-Bacchi V. Endothelial cells: source, barrier, and target of defensive mediators. Immunol Rev. 2016;274(1):307–29.
7. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. Lancet Lond Engl. 2017 Aug 12;390(10095):681–96.
8. Cheng H, Harris RC. Renal endothelial dysfunction in diabetic nephropathy. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2014;14(1):22–33.
9. Stehouwer CDA, Henry RMA, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction--the Hoorn Study. Kidney Int Suppl. 2004 Nov;(92):S42-44.
10. Lehmann JM, Riethmüller G, Johnson JP. MUC18, a marker of tumor progression in human melanoma, shows sequence similarity to the neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily. Proc Natl Acad Sci U S A. 1989 Dec;86(24):9891–5.
11. George F, Poncelet P, Laurent JC, Massot O, Arnoux D, Lequeux N, et al. Cytofluorometric detection of human endothelial cells in whole blood using S-Endo 1 monoclonal antibody. J Immunol Methods. 1991 May 17;139(1):65–75.
12. Bardin N, Anfosso F, Massé JM, Cramer E, Sabatier F, Le Bivic A, et al. Identification of CD146 as a component of the endothelial junction involved in the control of cell-cell cohesion. Blood. 2001 Dec 15;98(13):3677–84.
13. Yan X, Lin Y, Yang D, Shen Y, Yuan M, Zhang Z, et al. A novel anti-CD146 monoclonal antibody, AA98, inhibits angiogenesis and tumor growth. Blood. 2003 Jul 1;102(1):184–91.
14. Chan B, Sinha S, Cho D, Ramchandran R, Sukhatme VP. Critical roles of CD146 in zebrafish vascular development. Dev Dyn Off Publ Am Assoc Anat. 2005 Jan;232(1):232–44.
15. Kebir A, Harhouri K, Guillet B, Liu JW, Foucault-Bertaud A, Lamy E, et al. CD146 short isoform increases the proangiogenic potential of endothelial progenitor cells in vitro and in vivo. Circ Res. 2010 Jul 9;107(1):66–75.
16. Harhouri K, Kebir A, Guillet B, Foucault-Bertaud A, Voytenko S, Piercecchi-Marti M-D, et al. Soluble CD146 displays angiogenic properties and promotes neovascularization in experimental hind-limb ischemia. Blood. 2010 May 6;115(18):3843–51.
17. Pickl WF, Majdic O, Fischer GF, Petzelbauer P, Faé I, Waclavicek M, et al. MUC18/MCAM (CD146), an activation antigen of human T lymphocytes. J Immunol Baltim Md 1950. 1997 Mar 1;158(5):2107–15.
18. Bardin N, Blot-Chabaud M, Despoix N, Kebir A, Harhouri K, Arsanto J-P, et al. CD146 and its Soluble Form Regulate Monocyte Transendothelial Migration. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009 May 1;29(5):746–53.
19. Sers C, Kirsch K, Rothbächer U, Riethmüller G, Johnson JP. Genomic organization of the melanoma-associated glycoprotein MUC18: implications for the evolution of the immunoglobulin domains. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Sep 15;90(18):8514–8.
20. Xie S, Luca M, Huang S, Gutman M, Reich R, Johnson JP, et al. Expression of MCAM/MUC18 by Human Melanoma Cells Leads to Increased Tumor Growth and Metastasis. Cancer Res. 1997 Jun 1;57(11):2295–303.
21. Taira E, Nagino T, Taniura H, Takaha N, Kim CH, Kuo CH, et al. Expression and functional analysis of a novel isoform of gicerin, an immunoglobulin superfamily cell adhesion molecule. J Biol Chem. 1995 Dec 1;270(48):28681–7.
22. Bardin N, Francès V, Combes V, Sampol J, Dignat-George F. CD146: biosynthesis and production of a

soluble form in human cultured endothelial cells. FEBS Lett. 1998 Jan 2;421(1):12–4.
23. Bardin N, Moal V, Anfosso F, Daniel L, Brunet P, Sampol J, et al. Soluble CD146, a novel endothelial marker, is increased in physiopathological settings linked to endothelial junctional alteration. Thromb Haemost [Internet]. 2003 Sep 9 [cited 2017 Apr 2]; Available from: http://www.schattauer.de/index.php?id=1214&doi=10.1160/TH02-11-0285&no_cache=1
24. Stalin J, Harhouri K, Hubert L, Garrigue P, Nollet M, Essaadi A, et al. Soluble CD146 boosts therapeutic effect of endothelial progenitors through proteolytic processing of short CD146 isoform. Cardiovasc Res. 2016 Aug 1;111(3):240–51.
25. Bardin N, Reumaux D, Geboes K, Colombel JF, Blot-Chabaud M, Sampol J, et al. Increased expression of CD146, a new marker of the endothelial junction in active inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2006 Jan;12(1):16–21.
26. Reumaux D, Bardin N, Colombel J-F, Dignat-George F, Duthilleul P, Vermeire S. Restoration of soluble CD146 in patients with Crohn's disease treated with the TNF-alpha antagonist infliximab. Inflamm Bowel Dis. 2007 Oct;13(10):1315–7.
27. Nomikou E, Alexopoulou A, Vasilieva L, Agiasotelli D, Pavlou E, Theodossiades G, et al. Soluble CD146, a novel endothelial marker, is related to the severity of liver disease. Scand J Gastroenterol. 2015 May;50(5):577–83.
28. Figarella-Branger D, Schleinitz N, Boutière-Albanèse B, Camoin L, Bardin N, Guis S, et al. Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 and CD146: soluble levels and in situ expression of cellular adhesion molecules implicated in the cohesion of endothelial cells in idiopathic inflammatory myopathies. J Rheumatol. 2006 Aug;33(8):1623–30.
29. Pasquier E, Bardin N, De Saint Martin L, Le Martelot MT, Bohec C, Roche S, et al. The first assessment of soluble CD146 in women with unexplained pregnancy loss. A new insight? Thromb Haemost. 2005 Dec;94(6):1280–4.
30. Neidhart M, Wehrli R, Brühlmann P, Michel BA, Gay RE, Gay S. Synovial fluid CD146 (MUC18), a marker for synovial membrane angiogenesis in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1999 Apr;42(4):622–30.
31. Ito T, Tamura N, Okuda S, Tada K, Matsushita M, Yamaji K, et al. Elevated serum levels of soluble CD146 in patients with systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 2017 Jan;36(1):119–24.
32. Daniel L, Bardin N, Moal V, Dignat-George F, Berland Y, Figarella-Branger D. Tubular CD146 Expression in Nephropathies Is Related to Chronic Renal Failure. Nephron Exp Nephrol. 2005;99(4):e105–11.
33. Wang F, Xing T, Wang N, Liu L. Clinical significance of plasma CD146 and P-selectin in patients with type 2 diabetic nephropathy. Cytokine. 2012 Jan;57(1):127–9.
34. Fan Y, Fei Y, Zheng L, Wang J, Xiao W, Wen J, et al. Expression of Endothelial Cell Injury Marker Cd146 Correlates with Disease Severity and Predicts the Renal Outcomes in Patients with Diabetic Nephropathy. Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol. 2018 Jul 12;48(1):63–74.
35. Małyszko J, Małyszko JS, Myśliwiec M. Is there a link between CD146, a novel adhesion molecule and other markers of endothelial dysfunction in nephrotic syndrome and continuous ambulatory peritoneal dialysis? Thromb Res. 2005;115(1–2):19–24.
36. Saito T, Saito O, Kawano T, Tamemoto H, Kusano E, Kawakami M, et al. Elevation of serum adiponectin and CD146 levels in diabetic nephropathy. Diabetes Res Clin Pract. 2007 Oct;78(1):85–92.
37. Bonomini M, Reale M, Santarelli P, Stuard S, Settefrati N, Albertazzi A. Serum levels of soluble adhesion molecules in chronic renal failure and dialysis patients. Nephron. 1998 Aug;79(4):399–407.
38. Vanholder R. [Uremic toxins]. Nephrologie. 2003;24(7):373–6.
39. Schnaper HW. The Tubulointerstitial Pathophysiology of Progressive Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2017 Mar;24(2):107–16.
40. Liu J, Wei Q, Guo C, Dong G, Liu Y, Tang C, et al. Hypoxia, HIF, and Associated Signaling Networks in Chronic Kidney Disease. Int J Mol Sci. 2017 Apr 30;18(5):950.
41. Małyszko J, Małyszko JS, Brzosko S, Wołczynski S, Myśliwiec M. Markers of endothelial cell activation/injury: CD146 and thrombomodulin are related to adiponectin in kidney allograft recipients. Am J Nephrol. 2005 Jun;25(3):203–10.
42. Qian Y-N, Luo Y-T, Duan H-X, Feng L-Q, Bi Q, Wang Y-J, et al. Adhesion molecule CD146 and its soluble form correlate well with carotid atherosclerosis and plaque instability. CNS Neurosci Ther. 2014 May;20(5):438–45.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m^2) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Supplementary Material 1: classification and prognosis of of CKD. From KDIGO 2012, Kidney Int Suppl. 2013

ABREVIATIONS

sCD146	Soluble CD146
CKD	Chronic kidney disease
sCr	Serum creatinine
eGFR	Estimated Glomerular filtration rate
PCR	Proteinuria/creatininuria ratio
ACR	Albuminuria/creatininuria ratio
BMI	Body mass index
CVD	Cardiovascular disease
CAD	Coronary artery disease
DVT/PE	Deep venous thrombosis/Pulmonary embolism
PAD	Peripheral artery disease

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

RÉSUMÉ

Introduction

CD146 soluble (sCD146) est la forme soluble d'une molécule d'adhérence de la jonction endothéliale. sCD146 semble être corrélé à l'albuminurie dans la néphropathie diabétique. L'albuminurie étant un facteur de risque cardiovasculaire indépendant de la fonction rénale dans la maladie rénale chronique (MRC), nous avons étudié la corrélation entre sCD146 et la protéinurie des 24 heures dans une étude prospective incluant tous les types de néphropathies et tous les stades d'insuffisance rénale.

Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, réalisée dans le Centre de Néphrologie, Dialyse et Transplantation Rénale de Marseille, France. 205 patients répartis sur les 5 stades de MRC devaient être inclus quel que soit la néphropathie. Les prélèvements de sang et d'urine étaient réalisés le jour de l'inclusion pour la mesure des marqueurs d'insuffisance rénale, de la protéinurie et de l'albuminurie ainsi que pour le dosage de sCD146.

Résultats

154 patients ont été inclus jusqu'à juillet 2019 et 151 patients ont pu être analysés. sCD146 n'est pas corrélé à la protéinurie ($r=0,11$, $p=0,23$) ou à l'albuminurie ($r=0,09$, $p=0,31$) des 24 heures. Néanmoins, sCD146 est corrélé à la créatininémie ($r=0,4$, $p<0,0001$) et au débit de filtration glomérulaire ($r=-0,42$, $p<0,0001$), ceci indépendamment de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle, de la présence d'un diabète, d'une maladie cardio-vasculaire (incluant les antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire et de maladie artérielle périphérique), d'une dyslipidémie et de la protéinurie.

Conclusion

sCD146 n'est pas corrélé à la protéinurie des 24 heures, mais à la fonction rénale, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle, de la présence d'un diabète, d'une maladie cardio-vasculaire, d'une dyslipidémie et de la protéinurie.

Numéro d'enregistrement ClinicalTrials.gov : NCT03341949

Mots-clefs : CD146/MCAM ; maladie rénale chronique ; protéinurie ; dysfonction endothéliale