

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen  
Facultés des Sciences de la Nature et de la vie, des Sciences de la Terre de l'Univers  
Département de Biologie  
Laboratoire de recherche de Physiologie,  
Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition



Mémoire vue de l'obtention du diplôme de Master en Science Biologique  
Option : Toxicologie Industrielle et Environnementale  
Thème

# **Statut martial, stress oxydant chez les insuffisants rénaux chroniques Tlemcen**

Soutenu : Le 29/06/2020

Présenté par :

**Benoussar Nesrine Fatima Zohra**

**Ahmed Ammar Amel**

Membres :

**Président : Pr HADDAM. N**

**Maitre Conférence A**

**Examinatrice : Dr MEZIANE. Z**

**Maitre Conférence A**

**Encadreur Dr BRIKCI NIGASSA. N**

**Maitre-Assistante Biophysique**

**Chef de service de biochimie**

**Année Universitaire : 2019/2020**

## **REMERCIEMENTS**

*Avant tout, nous rendons grâce à Dieu de nous avoir accordé santé,  
courage et patience afin d'accomplir ce modeste travail.*

*Aussi nous très chers parents pour leur soutien leur amour, et leurs  
patiences, durant toutes nos années d'étude.*

*Un merci particulier à notre encadreur et chef service laboratoire Biochimie*

*Dr. Brikci Nigassa Nawel*

*Pour son aide, ses orientations, et ses conseils.*

*Merci à ceux qui prennent le temps d'évaluer notre travail, mesdames  
membres de jury.*

*Merci à tous le personnel de service de Néphrologie CHU-Tlemcen, et l'équipe de  
polyclinique Agadir-Tlemcen, en particulier Dr Zitouni.*

*Merci aussi à tous les patients.*

*Enfin, nous dirons merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin*

*À la réalisation de ce modeste travail.*

*Merci pour votre*

*Attention et soutien.*

## *Dédicaces*

**Je dédie ce travail...**

### **À MON CHER PERE**

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai pour toi papa. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.*

*Je t'aime papa...*

### **À MA CHERE MERE**

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait.*

*Je t'aime maman...*

*Amel.....*

# *Dédicaces*

## **Je dédie ce travail...**

### *A ma chère mère,*

*Honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*Je t'aime maman...*

### *A mon cher père,*

*Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour que j'ai pour toi. En reconnaissance des sacrifices que tu as toujours déployés pour mon éducation, de ton soutien permanent, des encouragements que tu n'as cessé de manifester. Veuillez trouver dans ce modeste travail le fruit de tes longues années d'effort.*

*Je t'aime papa...*

*À tous mes proches de la famille et en particulier mes chères frères RAYANE et CHEMSDDINE.*

*À ma chère grand-mère que je n'ai pas oubliée et qui reste toujours vivante dans mon cœur, j'aurais souhaité que tu sois présente pour partager la joie avec moi, comme tu la fais toujours, je prie Dieu Pour avoir pitié d'elle et l'accueillir dans son éternel paradis.*

*NESRINE.....*

## SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	I
Dédicaces.....	II
Dédicaces.....	III
Liste des tableaux.....	X
Liste des Figures.....	X
La liste des abréviations.....	XIII
Introduction.....	2

### Chapitre I: l'insuffisance rénale chronique

I. Anatomie et physiologie des reins.....	5
I.1. Anatomie et morphologie des reins.....	5
I.2. La vascularisation.....	6
I.3. Les fonctions du rein.....	7
a. Fonction exocrine .....	7
b. Fonction endocrine.....	8
II. Insuffisance rénale chronique.....	9
II.1. Définition.....	9
II.2. Les causes de l'Insuffisance rénale chronique.....	10
II.3. Les complications.....	11
✓ Les complications dues à la perte de la capacité d'épuration.....	11
✓ Les complications dues à la perte de la capacité d'équilibrer les sels minéraux du sang.....	11
✓ Les complications dues à la perte de la capacité de sécrétion d'hormones.....	11
II.4. Traitement de suppléance : Epuration extra rénale (EER).....	12
II.4.1 la dialyse.....	12
II.4.2 La transplantation rénale.....	13

### Chapitre II : l'anémie chez les insuffisants rénaux

I. Anémie.....	16
I.1. Définition.....	16
I.2. Les différents types d'anémie.....	16
II. Anémie de l'insuffisance rénal.....	19

II.1. Les symptômes et le diagnostic de l'anémie chez le patient atteint d'IRC.....	19
II.2. Physiopathologie de l'anémie rénale.....	189
II.3. Traitement de l'anémie.....	21
III. Métabolisme du fer .....	18
A. L'absorption.....	27
1. Les apports.....	27
2. Les pertes .....	32
B. La régulation.....	33
1. La protéine HFE.....	33
2. L'hépcidine.....	33
3. Le système IRP/IRE.....	34
C. Les marqueurs et les méthodes de dosage du fer.....	36
D. Les modifications du métabolismes du fer chez IRC.....	38

### **Chapitre III: le stress oxydant**

I. Stress oxydant.....	40
I.1. Définition.....	40
I.2. Les radicaux libres.....	40
I.2.1 Définition.....	40
I.2.2. Les différents types des radicaux libres.....	42
a. Les radicaux libres primaires (radicalaires).....	42
b. Les radicaux libres secondaires (non radicalaires).....	42
c. Les espèces actives de l'oxygènes.....	42
I.2.3. Sources des radicaux libres.....	43
a. Source endogène.....	43
b. Source exogène.....	44
c. Le fer un médiateur important de la mort cellulaire.....	44
I.3. Principale cibles biologiques des espèces réactives oxygénées (EOA).....	45
I.3.1. L'acide désoxyribonucléique ou ADN.....	445
I.3.2. Les Protéine.....	45
I.3.3. Les lipides.....	46
I.4. Les défenses antioxydant.....	46
I.4.1. Systèmes de défenses enzymatiques.....	46

a. La superoxyde dismutase (SOD).....	47
b. La glutathion peroxydase (GSH-Px).....	47
c. La glutathion réductase (GR).....	47
d. La catalase.....	47
I.4.2. Systèmes de défenses non enzymatiques .....	48
a. Le glutathion réduit (GSH).....	48
b. La vitamine C.....	48
c. La vitamine E.....	478
d. Les caroténoïdes.....	49
e. L'acide urique.....	489
I.4.3. Les oligoéléments.....	49
a. Le sélénium.....	49
b. Le cuivre.....	49
c. Le zinc.....	49
II. Le stress oxydant dans l'insuffisance rénale chronique.....	50
II.1. Rôle de l'urémie.....	51
II.2. Rôle de la dialyse.....	50
II.3. Rôle de l'inflammation.....	52
II.3. Rôle de la glycation.....	51

## **Chapitre VI : Partie Pratique**

I. Problématique.....	55
I.1. Objectif.....	55
I.2. But de l'étude.....	55
II. Matériels et méthodes.....	55
II.1. Type, lieu et calendrier de l'étude.....	55
II.2. population étudiée.....	55
II.3. Recueil de données .....	56
II.4. Recueil des échantillons.....	57
II.4.1 les conditions du prélèvement.....	57
II.4.2 Phase pré-analytique.....	57
II.4.3. Dosages des paramètres biologiques.....	60
II.4.3.1 Les paramètres étudiés.....	60

II.4.3.2.Méthodes de dosage.....	61
a. Principe de dosage de l'urémie.....	61
b. Principe de dosage de la créatininémie.....	61
c. Principe du dosage de la vitamine B12.....	63
d. Principe du dosage de l'acide folique.....	63
e. Principe du dosage de la TSH.....	61
f. Dosage de la ferritine.....	64
g. Dosage du malondialdéhyde (MDA).....	64
h. Dosage de l'activité de la catalase.....	65
i. Dosage du glutathion réduit (GSH).....	65
II.5. Etude statistique.....	65
III. Résultats et discussion.....	66
III.1. Résultats.....	66
III.2. Discussion.....	84
<b>Conclusion</b> .....	89
<b>Références bibliographiques</b> .....	91
<b>Annexes</b> .....	99



## *Liste des tableaux*

**Tableau 01** : Les différentes stades de l'IRC (JOLY, 202)

**Tableau 02** : Classification des Anémie (Barbara et BAIN, 2003)

**Tableau 03** : Posologie des ASE en phase de correction du traitement due à l'Insuffisance Rénale Chronique

**Tableau 04** : Posologie des ASE en phase d'entretien du traitement d'une anémie symptomatique due à l'insuffisance rénale chronique

**Tableau 05** : La quantité du fer dans l'organisme chez l'homme et la femme

**Tableau 06** : les différents marqueurs du statut en fer d'après Dreucke et al

**Tableau 07** : les différentes radicalaires impliquées dans le stress oxydant (GUEYE, 2007)

**Tableau 08** : Principales sources des ROS (Durackova Z et al, 2008)

**Tableau 09** : Répartition des résultats de l'analyse toxicologique ( moyenne  $\pm$  écart type).

## *Liste des Figures*

**Figure 01 :** La localisation des reins

**Figure 02 :** Structure du rein

**Figure 03 :** Le néphron et sa circulation

**Figure 04 :** Exprimé en pourcentage des nouveaux cas

**Figure 05 :** Illustration du principe de l'hémodialyse

**Figure 06 :** La dialyse péritonéale

**Figure 07 :** Illustration d'une greffe de rein

**Figure 08 :** La régulation endocrine de la production d'EPO par le rein

**Figure 09 :** Prise en charge de l'anémie

**Figure 10 :** Le classement du fer dans le tableau périodique

**Figure 11 :** L'absorption intestinale du fer

**Figure 12 :** La structure de la ferritine

**Figure 13 :** Observation microscopique de macrophages et de histiocytes chargés avec les granules bruns de colorant de l'hémosidérine

**Figure 14 :** Structure de l'hémoglobine

**Figure 15 :** Modèle d'absorption et d'excrétion du fer

**Figure 16 :** Régulation systémique du fer

**Figure 17 :** Régulation de l'homéostasie du fer par l'hépcidine

**Figure 18** : Déséquilibre Antioxydant /Oxydant (GUEYE, 2007)

**Figure 19** : La peroxydation lipidique

**Figure 20** : Régulation de la production des espèces oxygénées activées (EOA) par des systèmes antioxydant

**Figure 21** : La centrifugeuse

**Figure 22** : Automate biochimie Dimension® RXL Max.

**Figure 23** : Automate hormonale immulite 2000 xpi

**Figure 24** : Bain marie

**Figure 25** : Un spectrophotomètre

**Figure 26** : Eppendorf

**Figure 27** : Les tubes

**Figure 28** : Etude des malades selon le sexe

**Figure 29** : Etude des malades selon l'âge.

**Figure 30** : Etude des malades selon l'étiologie.

**Figure 31** : Etude des malades selon le stade d'IRC.

**Figure 32** : La répartition de la Créatininémie chez les patients d'IRC.

**Figure 33** : La répartition d'urémie chez les patients d'IRC

**Figure 34** : La présence d'anémie chez les patients d'IRC.

**Figure 35 :** La répartition de la ferritinémie selon le sexe.

**Figure 36 :** La répartition des patients en fonction de la prise médicamenteuse

**Figure 37 :** La répartition des malades en fonction le taux de la vitamine b12.

**Figure 38 :** La répartition des malades en fonction le taux de l'acide folique.

**Figure 39 :** La répartition des malades en fonction le taux de la TSH.

**Figure 40 :** Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde (MDA) chez la population étudiée.

**Figure 41 :** Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en glutathion réduit (GSH) chez la population étudiée.

**Figure 42 :** Activité érythrocytaire de l'enzyme catalase chez la population étudiée.

## *La liste des abréviations*

**EPO** : Erythropoïétine

**ANG II** : Angiotensine II

**IRC** : Insuffisance Rénale Chronique

**MRC** : Maladie Rénale Chronique

**EER** : Epuration Extra Rénale

**DP** : Dialyse Péritonéale

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**VGM** : Volume Globulaire Moyen

**TCMH** : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

**CCMH** : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

**GR** : Globule Rouge

**HB** : Hémoglobine

**ASE** : Agent Stimulant l'Erythropoïèse

**SC** : sous-cutanée

**ATP** : Adénosine Triphosphate

**DCT** : Divalent Cation Transporter

**DMT** : Divalent Metal Transporter

**TF** : Transférine

**IRP** : Iron Regulatory Protein

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**ERO** : Espece Reactive de l'Oxygene

**EOA** : Espece Oxygénées Activé

**RL** : Radical Libre

**ROS** : Reactive Oxygen Species

**AGPI** : Acide gras Poly-Insaturés

**SOD** : Superoxyde Dismutase

**GSH- PX** : La Glutathion Peroxydase

**CAT** : la Catalase

**TBA** : Thiobarbiturique

**MDA** : Malondialdéhyde

**AOPP** : Advanced Oxidation Protein Products

**PMN** : Polynucleaire Neutrophile

**CEC** : Circuit Extra Corporel

**CIS** : Cytokine Inducing Substances

**CRP** : Proteine-c Reactive

**FRO** : Free Radical oxydant

**AGE** : Advanced Glycation End-Products

**RAGE** : Receptor of Advanced Glycation End-Products

# INTRODUCTION

# Introduction

---

## Introduction

L'insuffisance rénale chronique est un problème de santé publique mondial. En 2015, plus de 353 millions de personnes (5% de la population mondiale) souffraient d'insuffisance rénale chronique [1]. C'est une maladie silencieuse résulte de l'évolution lente de maladies qui conduisent à la destruction des reins. Dans 50% des cas, les maladies rénales chroniques qui conduisent à l'insuffisance rénale sont la conséquence d'un diabète ou d'une hypertension artérielle [2].

En Algérie, la prévalence de l'IR est en constante augmentation estimée à 4,2% (1,5 million d'habitants), avec presque de 4000 nouveaux cas chaque année et 6 millions qui présentent un risque d'atteinte d'IRC au stade terminale vers la dialyse [3]. L'IR conduit à une mortalité annuelle de 10 à 15% cette affection touche 20% des hypertendus, 30% des diabétiques, 25% des sujets âgés de plus de 60 ans et 60% des patients traités pour un cancer [4].

L'insuffisance rénale chronique est responsable d'une anémie dont la fréquence et l'importance augmentent avec la sévérité de l'insuffisance rénale [5].

D'installation progressive, souvent profonde et longtemps bien tolérée, l'anémie est souvent la circonstance révélatrice de l'insuffisance rénale chronique, l'une des complications principales gênant la vie quotidienne des patients. Il existe toutefois un traitement qui améliore sensiblement la qualité de vie du patient anémique, le traitement par agents stimulants de l'érythropoïèse et les suppléments en fer.

Le fer est un oligo-élément indispensable à la vie. L'effet toxique principal du fer repose sur sa capacité d'alterner entre les formes oxydées (forme ferrique  $Fe^{3+}$ , insoluble) et réduites (forme ferreux  $Fe^{2+}$ , pro-oxydante), *via* la réaction de Fenton [6] permet de contribuer à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dont la génération en excès conduit à un stress oxydatif.

Le stress oxydatif définit un déséquilibre entre la formation d'espèces réactives d'oxygène (ERO) et les mécanismes de défense antioxydants, Il est la source des maladies chroniques.

Peu d'études en Algérie et à Tlemcen particulièrement se sont intéressées sur le stress oxydant et

## **Introduction**

---

l'anémie qui accompagnent cette maladie ce qui nous a motivé à réaliser ce travail, dont l'objectif principal est d'évaluer le stress oxydatif, et secondairement évaluer le statut martial chez les insuffisants rénaux chroniques.

# Chapitre I:

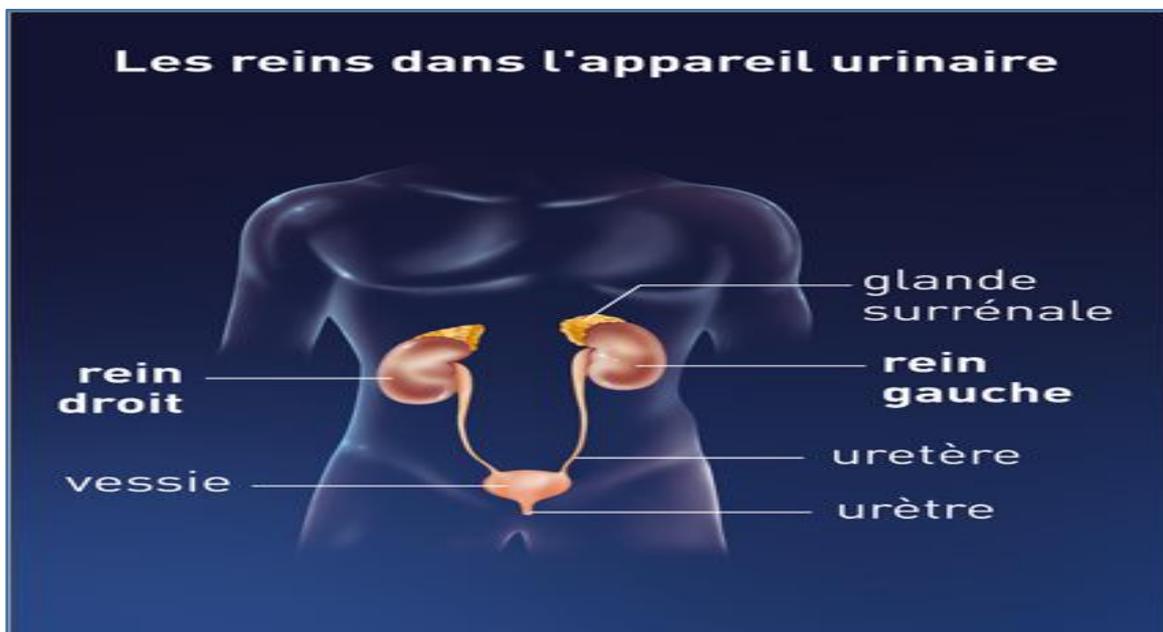
## L'insuffisance rénale chronique

## I. Anatomie et physiologie des reins

### I.1. Anatomie et morphologie des reins

Le rein est un organe de l'appareil urinaire situé dans l'espace rétro péritonéale, ou il se projette par leur face postérieure dans la région lombaire [7].

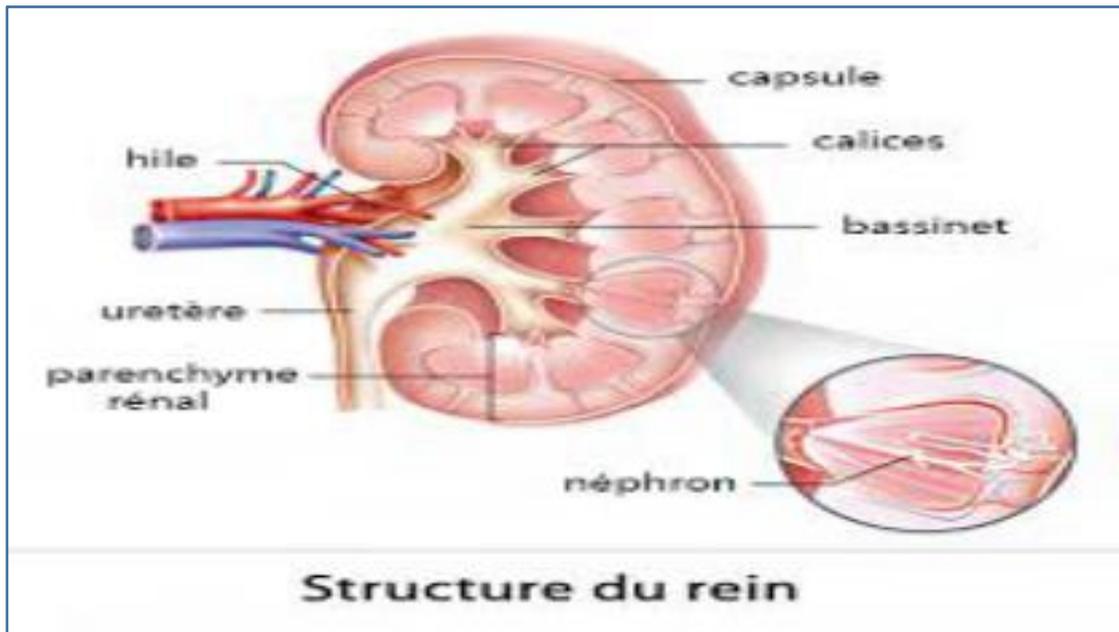
les reins en nombre paires sont des organes aplatis et ovoïdes «haricot», a deux faces interne est concave et externe est convexe, et accueille le hile qui se projette de la 1<sup>ère</sup> vertèbre lombaire, il est formés d'une face postérieure et autre antérieure avec deux extrémités, inférieure et supérieure [7].



**Figure 01:** la localisation des reins [7].

Le rein droit est situé en arrière de foie, il est un peu abaissé par rapport au rein gauche, ce dernier est situé en arrière du pancréas et du pôle inférieure de rate.

La surface de rein chez l'adulte est lisse, de couleur rouge-brun, il mesure 12 cm, largeur 6 cm et épaisseur 3 cm et pèse 150 g, ces mensuration sont très variable d'un individu a l'autre, chaque rein est constitué d'un million de néphrons comportant chacun un tubule et un glomérule nécessaires à la formation de l'urine [7].



**Figure 02** : structure du rein [8].

L'intérieur des reins est divisé en trois parties (de l'extérieur vers l'intérieur) : [8]

**Le cortex** : c'est la partie la plus externe, de couleur pâle et d'environ 1 cm d'épaisseur, il recouvre la médullaire.

**La médullaire** : au centre est brun rougeâtre. Il contient des millions d'unités de filtration, les néphrons. Ces structures ont un glomérule, une petite sphère dans laquelle le sang est filtré et l'urine est fabriquée. Ils sont également constitués de tubules directement impliqués dans la modification de la composition de l'urine.

**Les calices et le bassinets** : des cavités qui collectent d'urine. Les calices reçoivent l'urine des néphrons qui est ensuite versée dans le bassinets. L'urine s'écoule ensuite à travers les uretères jusqu'à la vessie, où elle sera stockée avant d'être évacuée.

## I.2. La vascularisation

La vascularisation du rein est assurée principalement par l'artère rénale qui naît de l'aorte abdominale peu dissous de l'artère mésentérique supérieure [9], est une artère à la fois nourricière et fonctionnelle, et par la veine rénale qui se projette ensuite dans la veine cave inférieure. Les reins reçoivent environ 20% de la totalité du débit cardiaque [10].

Le sang arrive donc par l'artère rénale au niveau du hile rénale [11], celle-ci se divise en artère segmentaire, puis cette dernière en artère inter lobaire que l'on retrouve dans le parenchyme rénal, où elle passe dans les colonnes de Bertin jusqu'à la jonction corticomédullaire où elle se divise en artères

arquées.

Lesquelles se diviseront au sein du cortex pour donner naissance aux artérioles afférente, qui elles-mêmes se divisent dans le glomérule pour former un réseau capillaire auquel fait suite l'artériole efférente [12].

Chaque artériole efférente se divise pour donner un réseau de capillaires corticaux et médullaire et aux vaisseaux droits.

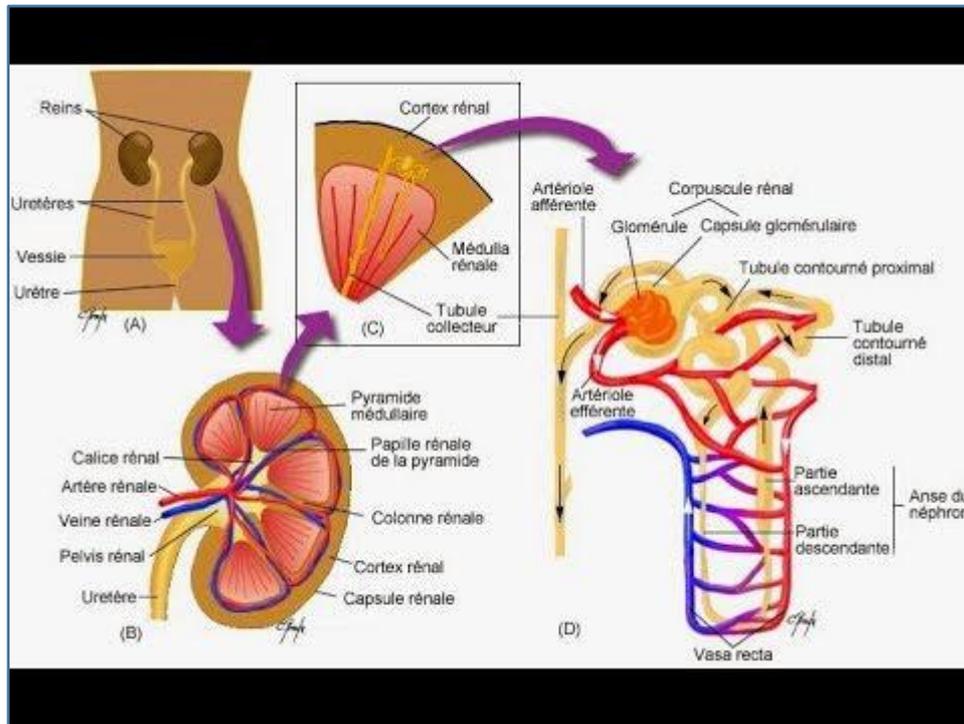


Figure 03: Le néphron et sa circulation [12].

### I.3. Les fonctions du rein

Le rein assure de nombreuses fonctions, il a une fonction d'épuration de l'organisme des déchets endogène (urée, acide urique, créatinine...) ou exogène (médicament...), il assure l'équilibre hydro électrolytique, la régulation de la pression sanguine, il possède une fonction endocrine qui joue un rôle important dans la régulation des métabolismes de l'organisme.

#### a. Fonction exocrine

La fonction exocrine correspond à l'élaboration de l'urine : La formation de l'urine est le résultat de deux processus, La filtration glomérulaire donnant l'urine primitive « l'ultrafiltrat glomérulaire » et la fonction tubulaire donnant l'urine définitive [13].

##### ➤ La filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire est un phénomène passif et due au gradient de pression. A la fin de cette

étape on obtient une urine primitive grâce au glomérule qui filtre environ 180 litres de filtrat par jour à partir du sang, à travers la membrane glomérulaire [11].

La membrane glomérulaire est une barrière de filtration est constituée de 3 couches [14] :

- La couche de la cellule endothéliale.
- La membrane basale glomérulaire.
- la couche des cellules épithéliales composées des podocytes.

Elle se fait librement pour les molécules de petit poids moléculaire comme l'eau, les électrolytiques et les petits peptides.

### ➤ La fonction tubulaire

L'ultrafiltrat glomérulaire sera modifié tout au long de son parcours intra-tubulaire. Tous les phénomènes tubulaires qui régissent la formation de l'urine définitive peuvent être regroupés en deux fonctions principales:

La réabsorption tubulaire et l'excrétion tubulaire. Ces fonctions fonctionnent simultanément [15].

Parmi les substances d'ultrafiltrat, il existe des substances utiles dont le rein ne retire que l'excès soit elles sont complètement réabsorbées (glucose) soit elles sont partiellement réabsorbées (sels et eau).

D'autres substances sont des déchets azotés dont les reins les éliminent [16].

### b. Fonction endocrine

Le rein intervient dans la sécrétion endocrine d'hormones ou de substances régulatrices comme l'érythropoïétine, le 1,25-Dihydroxycholecalciférol et la rénine [17].

#### ❖ L'érythropoïétine (EPO)

Est une hormone de nature glycoprotéine. Elle est sécrétée par les cellules de la médullaire des reins, en réponse à une hypoxie cellulaire [13]. Elle stimule la production des globules rouges par la moelle osseuse [17].

#### ❖ Le 1,25-Dihydroxycholecalciférol

Est la forme physiologiquement active de la vitamine D. Elle est fabriquée par l'hydroxylation du 25-hydroxycalciférol au niveau rénal, Elle agit au niveau intestinal où elle stimule l'absorption de calcium et de phosphore [15]. elle rend possibles les échanges calciques de l'os en croissance et de limiter les pertes rénales de calcium [13].

#### ❖ Le système rénine-angiotensine-aldostérone

Le rein est le site de production principal de la rénine, une hormone impliquée dans la production d'angiotensine II (Ang II). AngII est un peptide hypertenseur capable de réguler la sécrétion

d'aldostérone et d'adrénaline. Il joue un rôle essentiel dans le maintien de la pression artérielle en contrôlant la vasomotricité artériolaire et le métabolisme du sodium [18].

### ❖ AUTRES

Le rein permet de produire l'endothéline, peptide vasoconstricteur, mais également des prostaglandines et des facteurs de croissance.

## II. Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique est un problème de santé publique mondial. En 2015, plus de 353 millions de personnes (5% de la population mondiale) souffraient d'insuffisance rénale chronique. La prévalence varie d'un pays à l'autre et l'accès au traitement dépend du niveau socio-économique du pays [1].

### II.1. Définition

L'insuffisance rénale chronique est une pathologie fréquente, très hétérogène, Cette maladie définit par une altération irréversible du système de filtration glomérulaire, de la fonction tubulaire et endocrine des reins. C'est-à-dire en pratique un abaissement de clairance de la créatinine. Elle résulte de l'évolution d'une maladie rénale chronique (MRC), soit de la non-récupération après une agression rénale aiguë [19].

**Tableau 01** : Les différents stades de l'IRC (JOLY, 2002).

Progression de l'IRC	Cl créat. (ml/min)
IRC débutante	< 100
IRC modérée	< 60
IRC avancée	< 30
IRC préterminale	< 15
IRC terminale (IRCT)	< 10

### ➤ Clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault :

- Chez l'homme =  $1.23 \times \text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge}) / \text{créatinine } (\mu\text{mol/l})$ .
- Chez la femme =  $1.04 \times \text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge}) / \text{créatinine } (\mu\text{mol/l})$ .

## II.2. Les causes de l'Insuffisance rénale chronique

L'IRC est en général la conséquence d'une autre maladie telle que le diabète sucré ( diabète de type 1 ou 2), l'hypertension artérielle, la pyélonéphrite (infection bactérienne qui atteint le rein).

- L'hyperglycémie diabétique provoque une détérioration des micro-vaisseaux au niveau des glomérules, qui entraîne à terme le dysfonctionnement des reins. On parle de **néphropathie diabétique**. C'est la première cause de mise en dialyse dans les pays développés, Elle constituait 22% des nouveaux cas d'insuffisance rénale chronique terminale en 2015 [2].
- La détérioration du rein à cause de l'hypertension est due au rétrécissement des petites artères. Ce phénomène entraîne une obstruction des petits vaisseaux et donc de la vascularisation du rein [20]. La **néphropathie hypertensive** comptait pour 25% des nouveaux cas d'insuffisance rénale chronique terminale en 2015 et elle est en augmentation [2].

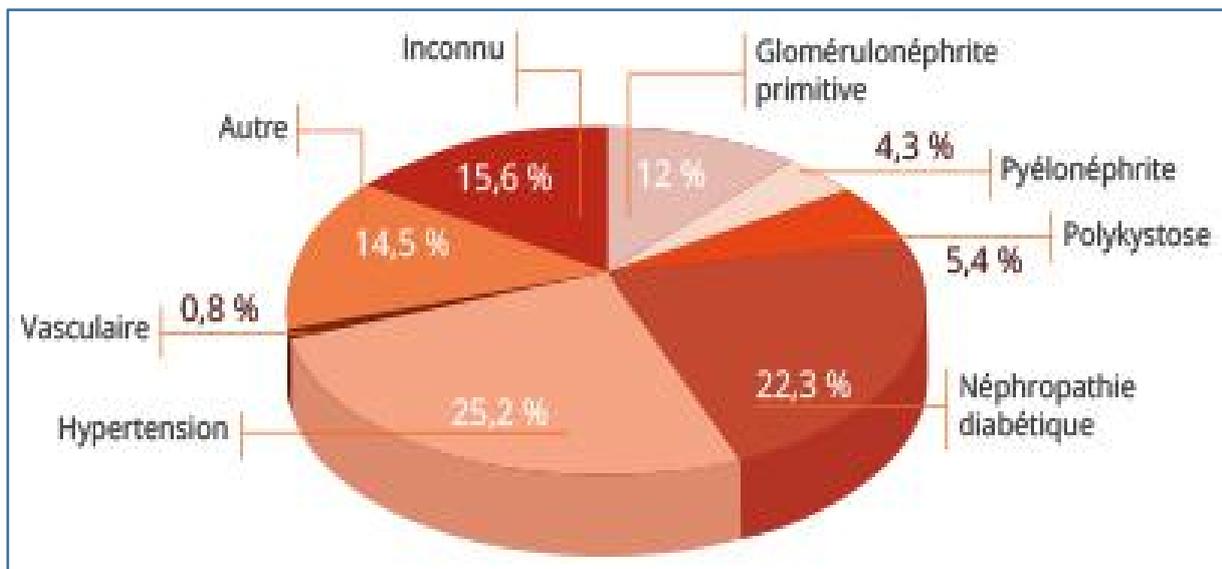


Figure 04 : Exprimées en pourcentage des nouveaux cas

### ❖ Autres causes :

- la maladie poly kystique des reins (présence de plusieurs kystes dans les reins).
- des affections auto-immunes, comme le lupus érythémateux aigu disséminé.
- un durcissement des artères qui peut endommager les vaisseaux sanguins du rein.

- obstruction des voies urinaires et un reflux, attribuables aux infections et aux calculs fréquents ou à une anomalie anatomique congénitale [21].
- ❖ **Les facteurs de risque** : l'âge (après 60 ans il y a plus de risques d'être touché par cette maladie), les antécédents familiaux (facteurs génétiques), les maladies cardiovasculaires, la prise de certains médicaments néphrotoxiques, l'obésité [21].

### II.3. Les complications

L'insuffisance rénale est une perte d'efficacité des reins, qui ne peuvent plus fonctionner correctement. Les problèmes de santé qui apparaissent alors découlent directement de la perte des trois fonctions rénales.

- ✓ Les complications dues à la perte de la capacité d'épuration :

Les déchets normalement évacués dans les urines ne le sont plus. L'acide urique, l'urée, la créatinine et d'autres substances toxiques s'accumulent dans le sang. Cette intoxication peut provoquer des vomissements, une perte d'appétit, des nausées, voire des troubles plus graves : confusion mentale, troubles psychiques et coma [23].

- ✓ Les complications dues à la perte de la capacité d'équilibrer les sels minéraux du sang :

Les reins ne peuvent plus éliminer rapidement l'excès d'eau du corps. Le liquide s'accumule et provoque un œdème. Dans les cas les plus graves, l'eau peut s'accumuler dans les poumons et provoquer un «œdème aigu pulmonaire» ou PAO, qui peut être mortel.

L'élimination indésirable des sels minéraux (sodium, potassium, phosphore et calcium) peut entraîner divers déséquilibres et entraîner des complications, en particulier des complications cardiaques telles que des troubles du rythme cardiaque [23].

- ✓ Les complications dues à la perte de la capacité de sécrétion d'hormones :

La sécrétion d'érythropoïétine(EPO) est réduite. Cette hormone est stimulée la production de globules rouges par la moelle osseuse. En conséquence, le nombre de globules rouges diminue, et une anémie s'installe, responsable de fatigue et d'essoufflement.

La diminution de la sécrétion de rénine par les reins provoque une hypertension artérielle, ou vient aggraver une hypertension préexistante. Cela augmente le risque de maladies et d'accidents cardiovasculaires, comme les angines de poitrine, les AVC ou les infarctus du myocarde.

Enfin, les reins jouent un rôle dans la construction osseuse grâce à la vitamine D. Lorsque les reins ne peuvent plus assurer cette fonction, les os deviennent fragiles, et le patient peut souffrir d'ostéoporose. L'insuffisance rénale chronique tend à augmenter la vulnérabilité aux maladies infectieuses [23].

### II.4. Traitement de suppléance : Epuration extra rénale (EER)

Il doit être envisagé dès que la clairance de la créatinémie devient inférieure à 10 ml/min/1.73 m ou inférieurs à 15 ml/min/1.73m. Il repose sur deux techniques distinctes : la dialyse ou la transplantation rénale.

#### II.4.1 la dialyse

La dialyse est une technique destinée à éliminer les déchets du métabolisme dans un liquide neutre (le « **dialysat** ») à travers une membrane de filtration qui le met en contact avec le sang du patient. Cette membrane peut être synthétique, au sein d'une machine appelée dialyseur, au niveau du péritoine du patient. Elle ne supplée que la fonction exocrine des reins (épuration des petites molécules par diffusion, élimination des liquides et épuration des moyennes molécules par convection).

Le choix de la technique de dialyse se fait selon les capacités et la préférence du patient, et selon ses antécédents médicaux [24].

Il existe plusieurs techniques d'épuration extra- rénale :

- ✓ L'épuration extracorporelle avec l'hémodialyse, hémofiltration
- ✓ L'épuration intra corporelle avec la dialyse péritonéale

- **L'hémodialyse**

est une technique de filtration pratiquée dans des centres spécialisés, des cliniques ou des hôpitaux. Son principe repose sur l'échange entre le sang de la personne et une solution, le dialysat (liquide stérile). Le patient est connecté à une machine dans laquelle son sang va passer au contact d'une membrane synthétique elle-même au contact du dialysat. Le sang filtré est ensuite réinjecté au patient. L'hémodialyse dure environ quatre heures et doit être répétée trois fois par semaine en moyenne. Ses complications à long terme peuvent affecter les articulations (douleur, lésions osseuses, syndrome du canal carpien) et le cœur et les vaisseaux sanguins (augmentant le risque d'angine de poitrine, d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde) [25].

- **La dialyse péritonéale**

La dialyse péritonéale (DP) est une méthode d'épuration extra-rénale (EER), Qui peut être proposée en première intention dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). a pour objectif d'éliminer les déchets tels que l'urée, la créatinine, l'excès de potassium ou de liquide que les reins ne parviennent pas ou plus à épurer du plasma sanguin. Elle repose sur des échanges de solutés et de solvant à travers le péritoine par un cathéter implanté dans le cul de sac Douglas. C'est une

dialyse douce, continue, qui préserve la fonction rénale résiduelle, et qui peut être effectuée à domicile [26].

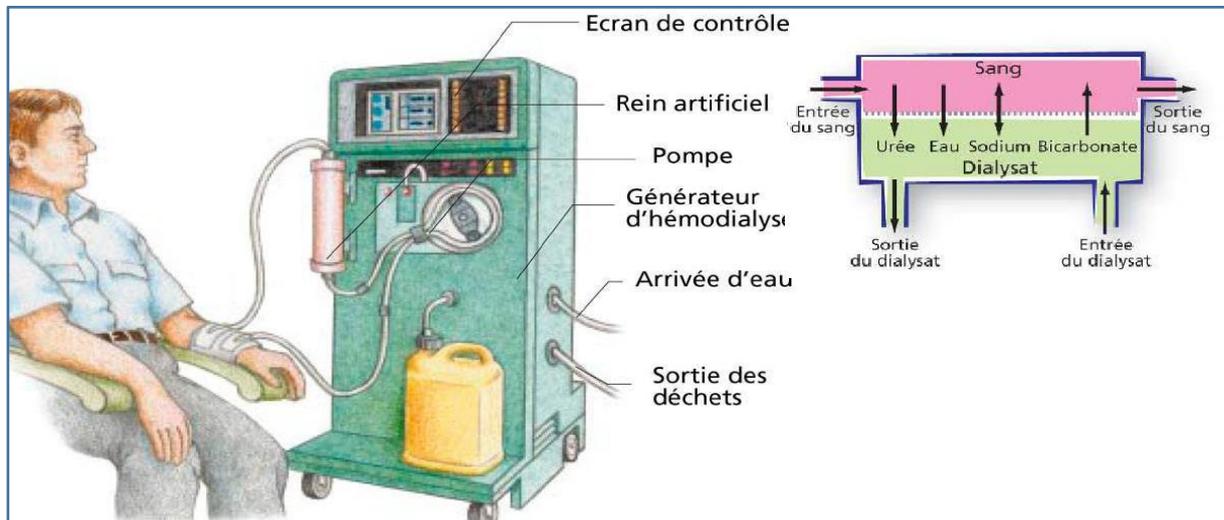


Figure 05 : Illustration du principe de l'hémodialyse [25].

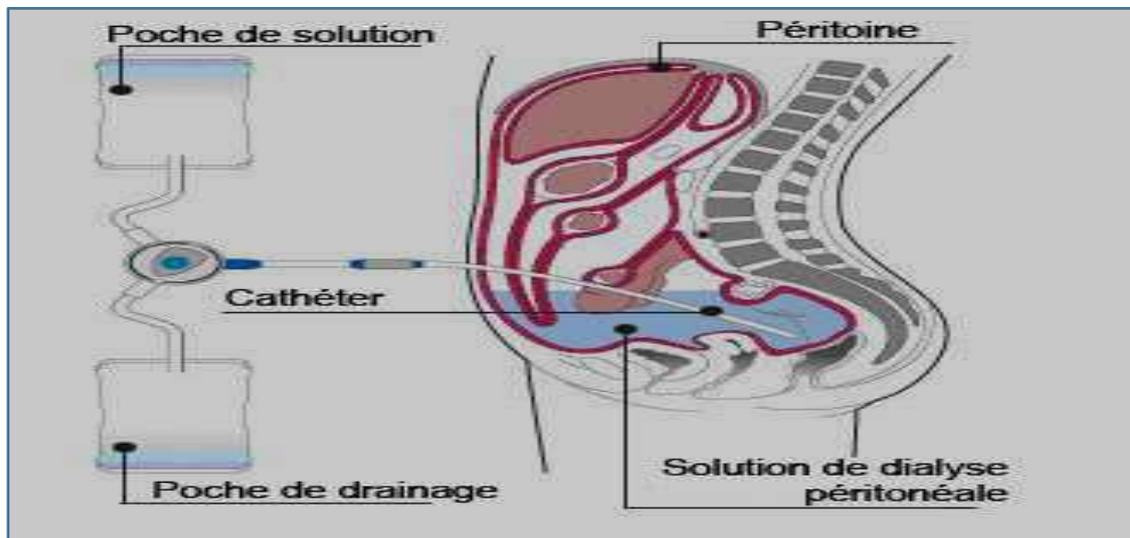
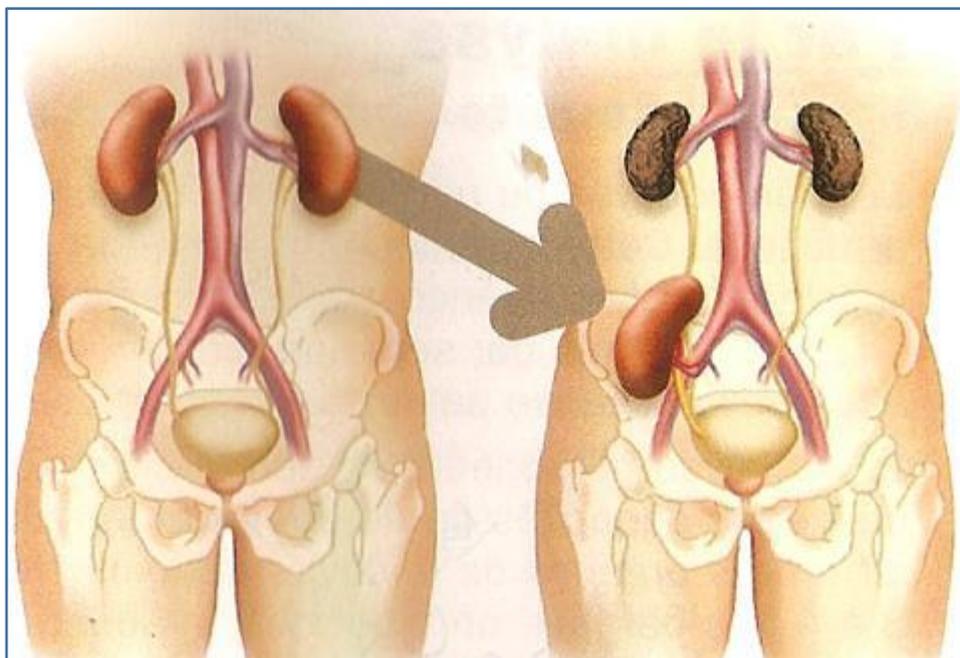


Figure 06 : la dialyse péritonéale [26].

## II.4.2. La transplantation rénale

La transplantation rénale, ou greffe de rein est une intervention chirurgicale consistant à remplacer un rein défectueux par un rein sain, prélevé sur un donneur. si la transplantation rénale est possible, il

s'agit du meilleur traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique terminale. Du fait d'une meilleure survie. Le prélèvement de rein peut se faire sur donneur vivant, sur un donneur décédé après un arrêt cardiaque ou sur un donneur en état de mort encéphalique [28].



**Figure 07 :** Illustration d'une greffe de rein [28].

Chapitre II :  
Anémie chez les insuffisants  
rénaux

### II. Anémie

#### II.1. Définition

L'anémie est définie comme la diminution de la concentration d'hémoglobine dans le sang, inférieure aux valeurs attendues pour des personnes de même âge et même sexe, chez l'homme inférieure à 13 g/dL et chez la femme inférieure à 12 g/dL, respectivement un hématocrite, ce qui explique que le volume occupé par les globules rouges, inférieure à 39 % et 36 %. Il existe plusieurs causes à l'anémie : une carence nutritionnelle en vitamines comme la vitamine B9 et B12, ou en fer qui est la cause la plus courante, des inflammations aiguës ou chroniques, un défaut de fabrication des globules rouges au sein de la moelle osseuse ou la destruction prématurée de ces derniers [37].

Lorsque l'anémie est due à une carence en fer, dite carence martiale, elle peut être absolue ou fonctionnelle. La carence martiale absolue correspond à une diminution des réserves en fer alors que la carence martiale fonctionnelle se caractérise par des réserves en fer suffisantes mais une biodisponibilité et une mobilisation du fer insuffisante [38].

Selon l'OMS (1968) la gravité de l'anémie caractérisé par 4 grades du plus faible au plus élevé et correspondant chacun à un taux ou une fourchette de taux d'hémoglobine (en g/L)

L'anémie est considérée comme légère si ce taux se situe entre 9.5 g/dl et 10g/ dl.

L'anémie est modérée si ce taux se situe entre 8 g/dl et 9,4 g/dl.

L'anémie est considérée comme sévère à un taux d'hémoglobine 6.5 à 7,9 g/dl.

L'anémie est menaces vitales à un taux d'hémoglobine inférieure 6.5 g/dl.

#### II.2. Les différents types d'anémie

Les anémies sont classées en fonction des indices érythrocytaires : Volume Globulaire Moyen (VGM), Teneur Corpusculaire, Moyenne en Hémoglobine (TCMH) et la Concentration Corpusculaire Moyenne en hémoglobine (CCMH).

- **VGM**(80-100 fL): Moyenne des volumes de toutes les GR mesurées

- **TCMH** (26-34 pg): Taux moyen d'Hb par hématie.

- **CCMH** (320-360 g/l): Moyen d'Hb dans le volume occupé par les GR dans le sang obtenu en divisant le taux d'Hb par l'hématocrite [39].

On distingue 4 grandes types d'anémies :

Tableau 02 : classification des anémies [39].

<b>Microcytaire</b>	Anémies centrales avec GR de petite taille, ont le plus souvent pour origine une carence martiale. traduit toujours une diminution de la production d'Hb qui est secondaire soit à un trouble du métabolisme du fer ou à un défaut de synthèse des chaînes de globine. (VGM < 80 fl)
<b>Macrocytaire</b>	Anémies centrales avec GR de grande taille (VGM > 80 fl), se traduit par une difficulté de maturation des érythroblastes à cause des anomalies de synthèse d'Hb.  Arégénératives (carence en vitamine B12 ou en folates).  Régénératives (hémorragie aiguë et d' hyper hémolyse).
<b>Normocytaire</b>	Anémies centrales non régénératives avec réticulocytes < 150 g/l (Les réticulocytes sont des érythrocytes non matures avec la présence de réticulum endoplasmique que l'on peut retrouver dans la circulation sanguine. Leur taux permet de définir une anémie comme étant : Régénérative : réticulocytose $\geq$ 120 g/L, Arégénérative : réticulocytose < 120 g/L.) et $80 < \text{VGM} < 100$ fl. Se rencontrer dans les situations d'hémorragie aiguë ou d'hémolyse lors des défauts de sécrétion de l'EPO.
<b>Hypochrome</b>	Anémies avec une TCMH < à la normale TCMH < 320 g/L

**L'indice réticulaire (IR) :** se calcule à l'aide de la formule suivante :

(réticulocytes% x Hématocrite patient(%)/Hématocrite visé (%))

Il permet de déterminer si une anémie est régénérative ( $\text{IR} \geq 2$ ) ou arégénérative ( $\text{IR} < 2$ ) [37].

## **II. Anémie de l'insuffisance rénale**

La majorité des patients qui souffrent d'insuffisance rénale avancée souffrent aussi d'anémie. Cette anémie est due à une diminution de la production rénale d'érythropoïétine (EPO), une hormone qui stimule la production des globules rouges dans la moelle osseuse. L'anémie associée à l'insuffisance rénale est généralement de type normochrome normocytaire, elle apparaît au fur et à mesure que la fonction rénale se dégrade, le taux d'Hb commence à diminuer à partir d'une clairance de la créatinine inférieure à 50ml/min [40].

### **II.1. Les symptômes et le diagnostic de l'anémie chez le patient atteint d'IRC**

L'anémie sévère entraîne principalement une fatigue (asthénie), un essoufflement à l'effort (dyspnée d'effort), une accélération du pouls (tachycardie). Plus rarement, il est possible d'observer une frilosité, une diminution de l'appétit (anorexie), une baisse de la pression artérielle lorsqu'on passe de la position couchée à la position debout (hypotension orthostatique). Elle peut aussi entraîner une augmentation des douleurs d'angine de poitrine chez les personnes atteintes de rétrécissement des artères coronaires [41].

Les patients atteints d'insuffisance rénale, il faut de doser régulièrement l'hémoglobine :

Tout les 3 mois pour les patients qui ne souffrent pas d'anémie.

Minimum une fois par mois pour les patients qui souffrent d'anémie [40].

### **II.2. Physiopathologie de l'anémie rénale**

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est souvent associée à une anémie multifactorielle, due à un déficit en EPO, à une inhibition de l'érythropoïèse induite par l'urémie, à une diminution de la durée de vie des globules rouges et à un déséquilibre de l'homéostasie du fer [42].

#### **A. Déficit en érythropoïétine (EPO)**

L'EPO est une glycoprotéine produite au niveau des cellules interstitielles périlitubulaires rénales, en réponse à l'hypoxie tissulaire. Une chute de la pO<sub>2</sub> tissulaire rénale stimule la production d'EPO afin d'augmenter la masse érythrocytaire et ainsi la capacité de transport de l'oxygène. L'hypothèse physiopathologique actuelle explique la diminution de la synthèse de l'EPO dans l'insuffisance rénale par l'installation progressive d'une fibrose interstitielle et une apoptose des cellules myofibroblastiques à l'origine de la synthèse de l'EPO (figure 08).

Le déclin du débit de filtration glomérulaire corrèle vraisemblablement à celui de la synthèse d'EPO. Néanmoins, en 2010, un groupe de recherche californien a émis l'hypothèse qu'en cas d'insuffisance rénale, la production d'EPO est réduite en raison d'une mauvaise sensibilité à l'oxygène [42].

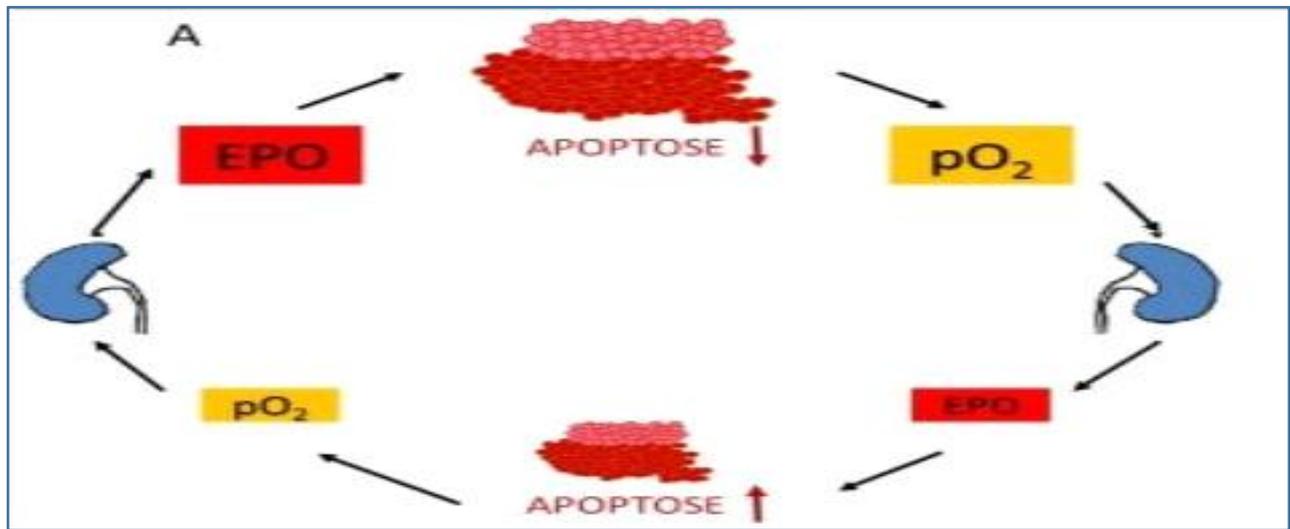


Figure 08 : la régulation endocrinienne de la production d'EPO par le rein [43].

### B. Déséquilibre dans l'homéostasie du fer(carence martiale)

La carence en fer est due aux petits saignements du tube digestif (gastrites) et aux pertes de sang qui surviennent notamment chez les patients hémodialysés, aux nombreuses prises de sang et aux fréquentes procédures chirurgicales auxquelles. Ainsi elle est due à un blocage du fer à l'intérieur de certaines cellules du foie et de mal absorption intestinale de fer qui se retrouve également perturbée par plusieurs traitements souvent administrés en cas d'insuffisance rénale (inhibiteurs de la pompe à protons, chélateurs du phosphate) [41].

Ajoutée à ces différents facteurs, la carence martiale induit par l'hepcidine, le principal peptide régulateur du métabolisme du fer, lorsqu'il est produit à une quantité élevée en cas d'insuffisance rénale, est actuellement identifiée comme un facteur important contribuant à la diminution de l'absorption de fer intestinale [44].

### C. Carence en folates, vitamine B12 et vitamine C

Plusieurs vitamines B, dont les vitamines B6 et B12, l'acide folique(vitamine B9) indispensable pour la synthèse de l'ADN, et donc pour la prolifération des précurseurs érythroïdes.

La carence en vitamines est rare. Un faible apport alimentaire ou perte excessive de folate et de vitamine B12 due à des problèmes gastro-intestinaux ou la dialyse peut aggraver l'anémie. De plus, l'administration d'antiacides sont responsables de faibles taux sériques de vitamine B12 dans le sang. La vitamine C a un rôle antioxydant et améliore l'absorption et la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse [45].

**D. Facteurs d'exacerbation de l'anémie (Stress oxydatif)**

Sa relation avec l'anémie est complexe. Des études récentes indiquent que

L'hypoxie associée à l'anémie dans les maladies rénales peut contribuer au développement de l'IR. Une faible teneur en oxygène provoquera le stress oxydatif responsable des dommages tissu rénal.

Le rein représente 10% de la consommation totale en O<sub>2</sub> dans le corps et est le siège

d'un métabolisme aérobie principal qui produit des espèces oxydantes en grande quantité (Peroxyde d'hydrogène, acide hypochlorique, oxyde nitrique, radicaux hydroxyles, ions). Proportion anormalement élevée d'espèces oxydées et épuisées

des substances antioxydantes ont été signalées dans l'IR. Le stress oxydatif dû aux espèces oxydantes et aux toxines urémiques pendant l'IR entraînent la mort prématurée des globules rouges et l'aggravation de l'anémie [45].

**II.3. Traitement de l'anémie****A. Des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)**

Chez un patient atteint d'insuffisance rénale chronique (IRC), un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) peut être prescrit devant une anémie, sous trois conditions :

- le taux d'hémoglobine est  $\leq 10$  g/dL.
- cette anémie est responsable de symptômes gênants.
- elle est exclusivement secondaire à l'IRC (liée à un déficit de production d'érythropoïétine).

L'hémoglobinémie ne doit pas dépasser 12 g/dL sous traitement [46].

En cas de carence martiale non corrigée, le traitement par l'ASE est inefficace.

Par conséquent, les réserves de fer doivent être systématiquement évaluées avant et pendant le traitement par ASE [47].

Les ASE peuvent être administrés par voie sous-cutanée (SC) ou intraveineuse (cependant, BINOCRIT et ABSEAMED peuvent être administrés uniquement par voie I.V.).

La voie SC est à privilégier chez les patients non hémodialysés (mais en pré-dialyse ou en dialyse péritonéale), afin de préserver le capital veineux périphérique [48].

Le traitement se compose de deux phases : une phase correctrice et une phase d'entretien.

- En phase correctrice, il faut augmenter le taux d'hémoglobine de 1 à 2 g/dL maximum par mois jusqu'au seuil attendu.

- En phase d'entretien, le taux d'hémoglobine doit être mesuré toutes les semaines puis tous les mois. La posologie est adaptée en fonction des variations intra-individuelles [46].

**Tableau 03 :** Posologie des ASE en phase de correction  
du traitement d'une anémie symptomatique due à l'insuffisance rénale chronique [46].

Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)		Chez l'adulte	Chez l'enfant
ASE à demi-vie courte	EPREX (époétine alfa)	3 x 50 UI/kg/sem. pour la pré-dialyse et l'hémodialyse 2 x 50 UI/kg/sem. pour la dialyse péritonéale Adaptation mensuelle par paliers de 25 UI/kg/injection	Comme chez l'adulte
	BINOCRIT (époétine alfa) biosimilaire d'EPREX (voie I.V. uniquement)		
ASE à demi-vie courte	RETACRIT (époétine zêta) biosimilaire d'EPREX	3 x 40 UI/kg/sem. en IV ou 3 x 20 UI/kg/sem. en SC Adaptation mensuelle par paliers de 25%, sans dépasser 720 UI/kg/sem. (NEORECORMON) ou 700 UI/kg/sem. (EPORATIO)	Comme chez l'adulte
	NEORECORMON (époétine bêta)		Non indiqué
ASE à demi-vie	ARANESP (darbepoetine alfa)	1 x 0,45 µg/kg/sem. (1 x 0,75 µg/kg/2 sem. en pré-dialyse) Adaptation mensuelle par paliers de 25%	Avant 1 an : non indiqué ≥ 11 ans : comme chez l'adulte

longue	MIRCERA (époétine bêta-MPG [méthoxy-polyéthylène glycol])	Non dialysé : 1 x 0,6 µg/kg/2 sem.  ou 1 x 1,2 µg/kg/mois  Dialysé : 1 x 1,2 µg/kg/mois  Adaptation mensuelle par paliers de 25%	Non indiqué
--------	---	--	-------------

**Tableau 04 :** Posologie des ASE en phase d'entretien

du traitement d'une anémie symptomatique due à l'insuffisance rénale chronique [46].

Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)		Chez l'adulte			Chez l'enfant
		Prédialyse	Dialyse péritonéale	Hémodialyse	
ASE à demi-vie courte	EPREX (époétine alfa)	Jusqu'à 450 UI/kg/sem. en 3 injections par semaine	50 à 100 UI/kg/sem. en 2 injections égales par semaine	75 à 300 UI/kg/sem. en 1 à 3 injections par semaine	90 à 450 UI/kg/sem. en 1 à 3 injections par semaine en fonction du poids
	BINOCRIT (époétine alfa)				
	biosimilaire d'EPREX (voie I.V. uniquement)				
	RETACRIT (époétine zêta) biosimilaire d'EPREX				
	NEORECORMON (époétine bêta)	3 x 40 UI/kg/sem. en IV ou 3 x 20 UI/kg/sem. en SC  Adaptation mensuelle par paliers de 20 UI/kg/injection sans dépasser 720 UI/kg/sem.			Comme chez l'adulte

	EPORATIO (époétine thêta)	1 à 3 injections/sem. à la dose requise (adaptation par paliers de 25% si besoin) sans dépasser 700 UI/kg/sem.	Non indiqué
ASE à demi -vie longue	ARANESP (darbepoetine alfa)	1 injection/sem. ou toutes les 2 semaines (ou par mois en pré-dialyse) à la dose requise	Avant 1 an : non indiqué ≥ 11 ans : comme chez l'adulte
	MIRCERA (époétine bêta-MPG [méthoxy-polyéthylène glycol])	1 injection mensuelle à la dose requise	Non indiqué

## B. Supplémentation en fer

Le traitement de la carence en fer est fondamental. L'organisme ne peut pas fabriquer de globules rouges en l'absence de fer rendant le traitement par EPO inefficace.

Le fer peut être administré par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse.

❖ **Par voie orale** : peut être envisagée mais il faut des doses suffisantes pour donner environ 200 mg de fer élément par jour (c'est-à-dire trois comprimés par jour de sulfates de fer) sur une durée minimum de trois mois pour espérer un résultat.

❖ **Par voie intraveineuse** : c'est la voie la plus efficace notamment sur le circuit sanguin

pour les personnes en hémodialyse ou sur une veine de l'avant-bras pour les personnes qui ne sont pas encore dialysées ou en dialyse péritonéale. Ces perfusions de fer doivent être effectuées dans des locaux disposant de matériel de réanimation et de personnel formé, afin de traiter en urgence un choc allergique. La dose administrée est de 500 jusqu'à 1000 mg en perfusion pour Ferinject et 510 mg en IV direct pour le Rienso.

### Valeurs cibles du traitement martial :

- Ferritinémie : entre 100 et 200 ng/mL
- Coefficient de Saturation de la transferrine : > 20 %
- Pourcentage de globules rouges hypochromes < 2,5%
- Concentration corpusculaire des réticulocytes : 35 pg/cellule. (AFSPS, 2005).

Le traitement est interrompu lorsque la ferritinémie est > 500 µg/L et que le coefficient de saturation de la transferrine est > 30 %. Après l'arrêt du traitement, un dosage régulier de la ferritinémie doit être mis en place [41] et [42].

### C. Les transfusions

La transfusion sanguine doit être évitée au maximum autant que possible compte tenu des risques d'induction d'allo-immunisation anti-HLA pour les patients en attente d'implantation, augmentant significativement le risque de rejet en cas de greffe.

La transfusion permet une correction partielle et précise de l'anémie et il ne peut être utilisé qu'en cas d'anémie sévère, telle que saignement, symptômes, par exemple, crise d'angine de poitrine, essoufflement et associés à un facteur de risque comme le diabète ou insuffisance cardiaque. Le seuil susmentionné pour la transfusion sanguine est indiquée un taux d'hémoglobine <7 g / dl [49] et [50].

### D. Autres traitements :

En plus des médicaments, vous devez lutter contre la malnutrition ou prendre des vitamines comme suppléments nutritionnels tels que la vitamine B12, Acide folique (vitamine B9) et vitamine C pour couvrir les carences, le cas échéant (AFSPS,2005).

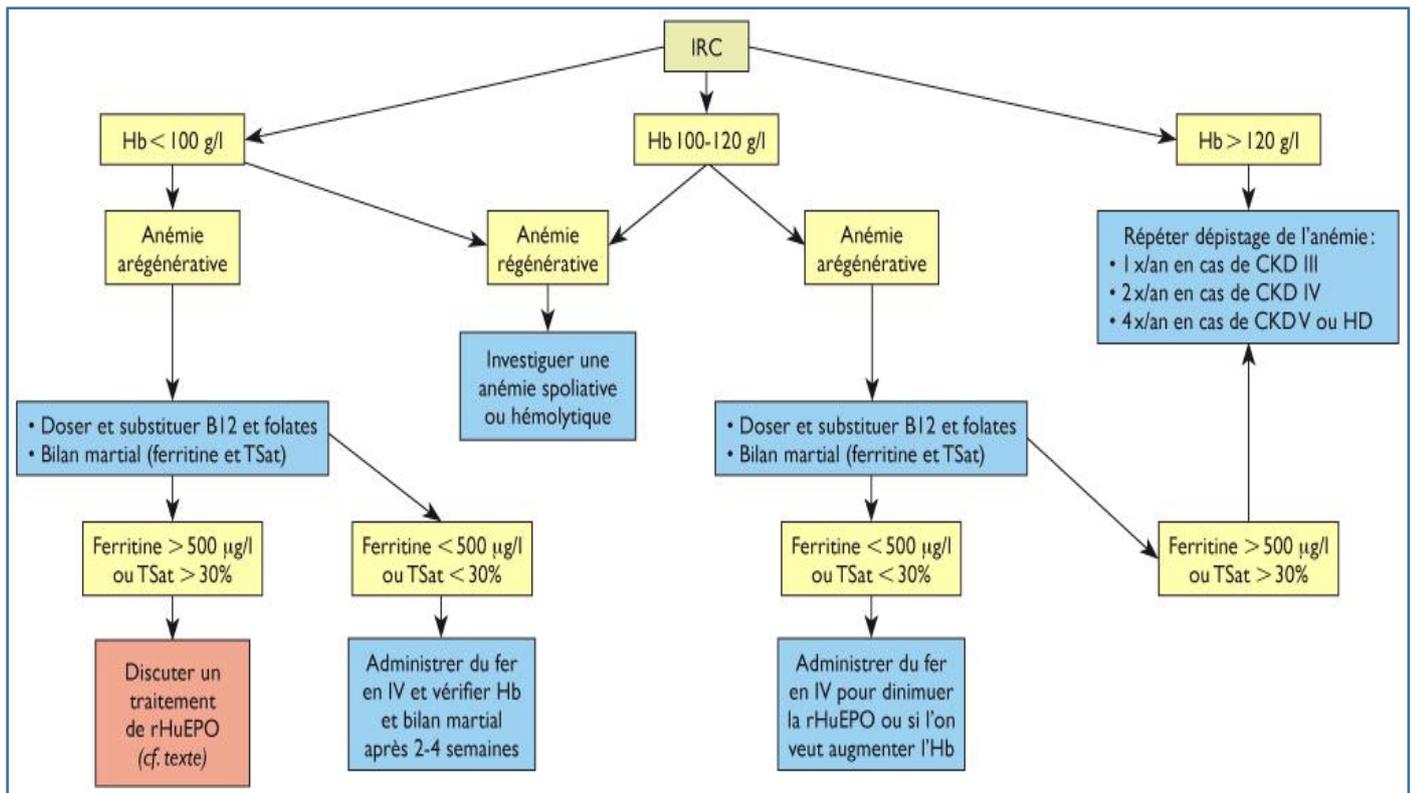


Figure 09 : Prise en charge de l'anémie [42].

### III. Métabolisme du fer

Le fer est l'élément chimique métallique de couleur gris, de structure cristalline avec 26 électrons, 26 protons et 30 neutrons. Son numéro atomique est 26, sa masse est de  $9.352 \times 10^{-26}$  (kg). Dans la classification périodique il se place dans le bloc (d) et de la quatrième période. Il appartient à la première série des éléments de transition.

La confidentialité de cette série est la capacité de ses composants à former des ions avec une large gamme d'états d'oxydation [51] et [52].

Il est caractérisé par sa capacité de se fixer l'oxygène et de se s'oxyde en sa présence en oxyde de fer (Fe<sup>2</sup>) ou oxyde ferreux FeO, oxyde de fer (Fe<sup>3</sup>) ou oxyde ferrique FeO<sub>2</sub> ainsi qu'en oxyde de fer(2,3) ou oxyde magnétique Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. En solution aqueuse, le fer se trouve sous forme ionique avec 2 valences : Fe<sup>2+</sup> (ion Fer (2) ou ferreux) et Fe<sup>3+</sup> (ion Fer (3) ou ferrique) [53].

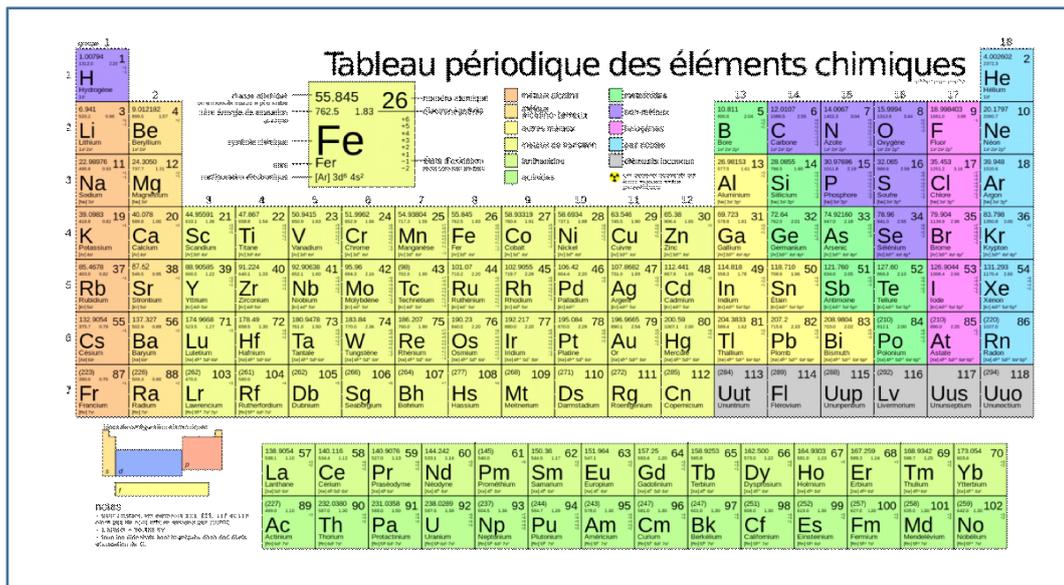


Figure 10 : Le classement du fer dans le tableau périodique [52].

Le fer est un oligo-élément, c'est-à-dire qu'on le trouve à l'état de trace dans l'organisme. Il est présent dans l'hémoglobine des globules rouges qui transportent l'oxygène vers toutes les cellules. Il est aussi présent dans la myoglobine, une substance semblable à l'hémoglobine, qui aide les muscles à mettre de l'oxygène en réserve. Le fer est essentiel à la production de l'adénosine triphosphate (ATP), source première de l'énergie corporelle. Il participe à plusieurs processus physiologiques vitaux, comme la régulation de la croissance des cellules et de leur différenciation [54].

## A. L'absorption

### 1. Les apports

La quantité totale de fer dans l'organisme varie entre les hommes et les femmes (tableau 05).

L'organisme n'absorbe que 5 % du fer d'origine végétale et 20 % du fer animal (= lié à l'hème des viandes) [55].

mais les produits laitiers en sont dépourvus. Le régime alimentaire apporte en moyenne de 10 à 20 mg de fer par jour. Son absorption se fait dans la partie initiale du tube digestif, au niveau du duodénum et du jéjunum.

Tableau 05 : la quantité du fer dans l'organisme chez l'homme et la femme [55].

	<b>Homme</b> adulte (70Kg)	<b>Femme adulte</b> (60 Kg)
<b>Fer actif</b>	<b>3 g</b>	<b>2.5 g</b>
Quantité totale de fer de l'organisme	<b>4.5 g</b> (50-60 mg/Kg)	<b>3.5 g</b> (40-50 mg/Kg)

La biodisponibilité du fer dépend des formes sous lesquelles il est présent :

- Le fer héminique ( $Fe^{2+}$ ) est pris en charge, au pôle apical de l'entérocyte c'est-à-dire lié au noyau protoporphyrine, comme dans les viandes, constitue seulement 6% de l'apport alimentaire mais a une biodisponibilité élevée, environ 40%, peu influencée par les autres aliments, le pH et les sécrétions digestives.
- Le fer non héminique ( $Fe^{3+}$ ) est libéré, au cours de la digestion et que l'on trouve, par exemple, dans les végétaux et les produits laitiers, constitue plus de 90% de l'apport alimentaire. Sa biodisponibilité, comprise entre 2 et 10%, est bien moindre que celle du fer héminique. Pour être absorbé, il est d'abord libéré des aliments par l'acide chlorhydrique stomacal qui le réduit en fer ferreux  $Fe^{2+}$  beaucoup mieux absorbé que le fer ferrique  $Fe^{3+}$ . L'acide ascorbique favorise cette réduction.

L'absorption digestive du fer s'effectue grâce à un mécanisme actif et hautement régulé, car sa biodisponibilité augmente lorsque les réserves de l'organisme s'abaissent, l'absorption pouvant passer alors de 2% à 20%.

Un transporteur appelé DCT 1 (divalent cation transporter) ou DMT (divalent metal transporter), couplé au cotransport d'un proton, joue un rôle important particulièrement au niveau du duodénum dans l'absorption du fer. Sa synthèse est augmentée en cas de déficience en fer.

Le fer pénétré par le transporteur DMT 1 devrait être exporté vers le plasma par la ferroportine 1 [56].

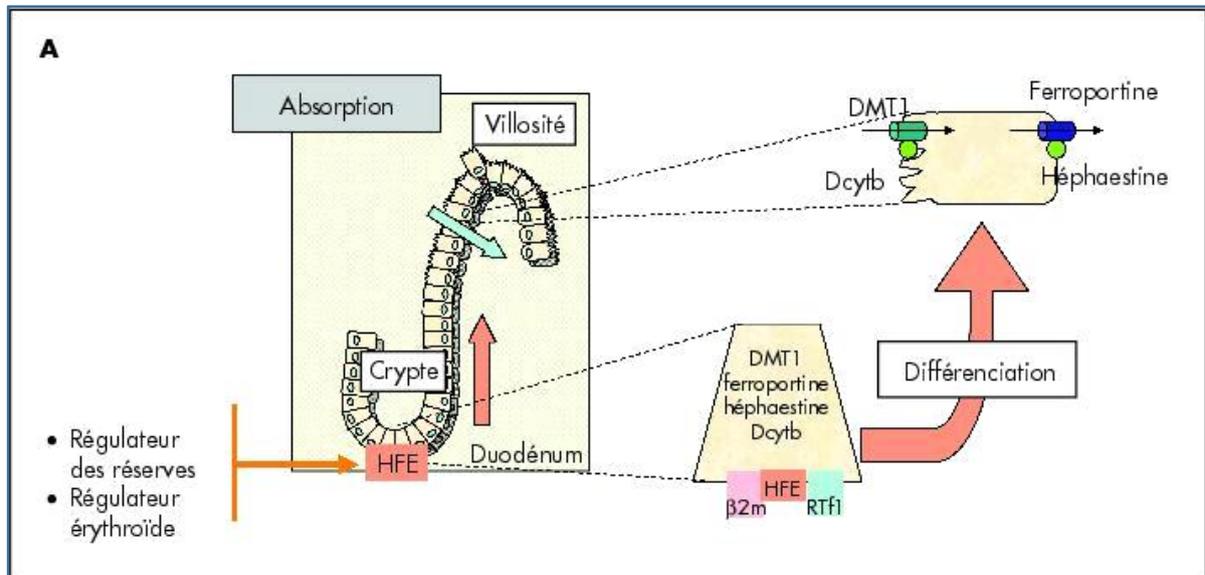


Figure 11: L'absorption intestinale du fer [57].

Après l'absorption du fer, il sera distribué en 3 sites principales :

### a. Site de stockage et de récupération

Le fer des réserves s'accumule principalement au niveau des macrophages de la moelle osseuse, du foie, de la rate et des muscles squelettiques, sous une forme liée aux protéines (des complexes hétéroprotéiniques) qui sont la ferritine et l'hémosidérine [58].

#### ✓ La ferritine

La ferritine est la protéine de stockage du fer tant au niveau intracellulaire qu'extracellulaire (réserve rapide). Les ferritines (il s'agit en fait d'une famille de molécules) ont une structure presque sphérique. Elles comportent des sites de fixation de fer lié (fer ferrique) et de fer libre (fer ferreux) en équilibre pour éviter la production de radicaux libres.

La ferritine peut être soit intracellulaire et présente au niveau du cytoplasme principalement, du noyau et des mitochondries, soit circulante où classiquement elle serait le reflet du stock martial de l'individu. Elle comporte 2 sous unités distinctes fonctionnellement et génétiquement: la L-ferritine et la H-ferritine respectivement pour Light (Léger) et Heavy (lourd). La régulation de la synthèse par le foie de la ferritine est en partie liée au système IRP/IRE et connectée aux voies signalétiques impliquant le monoxyde d'azote. En outre, la ferritine est "up-régulée" par les processus inflammatoires [59].

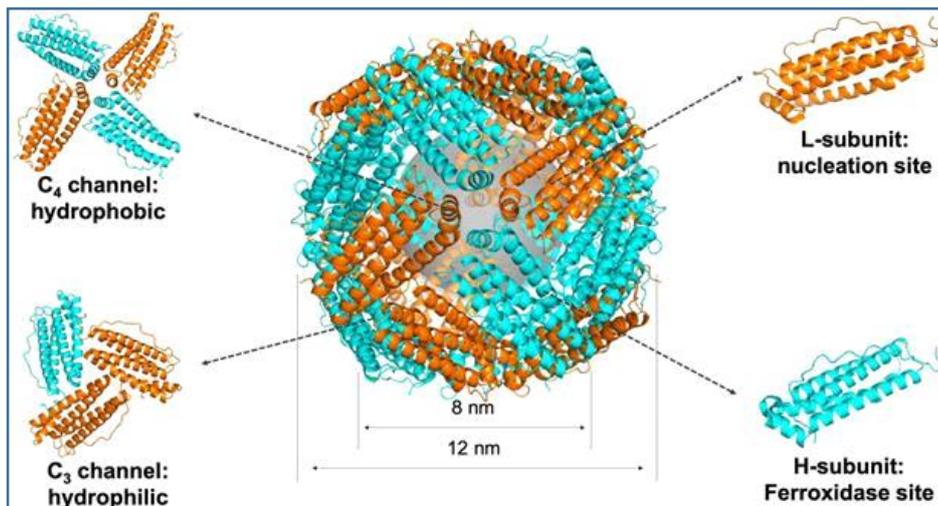


Figure 12 : La structure de la ferritine [59].

### ✓ L'hémosidérine

L'hémosidérine est une protéine, correspondant à une autre forme de stockage du fer, amorphe, de composition mal connue, mais qui pourrait résulter de la dégradation de ferritine riche en fer, elle est insoluble et plus difficilement mobilisable en cas de besoin (réserve lente).

L'hémosidérine est localisée principalement au niveau des lysosomes, les monocytes et les macrophages du système réticulo-endothélial, elle permet un stockage supplémentaire [60].

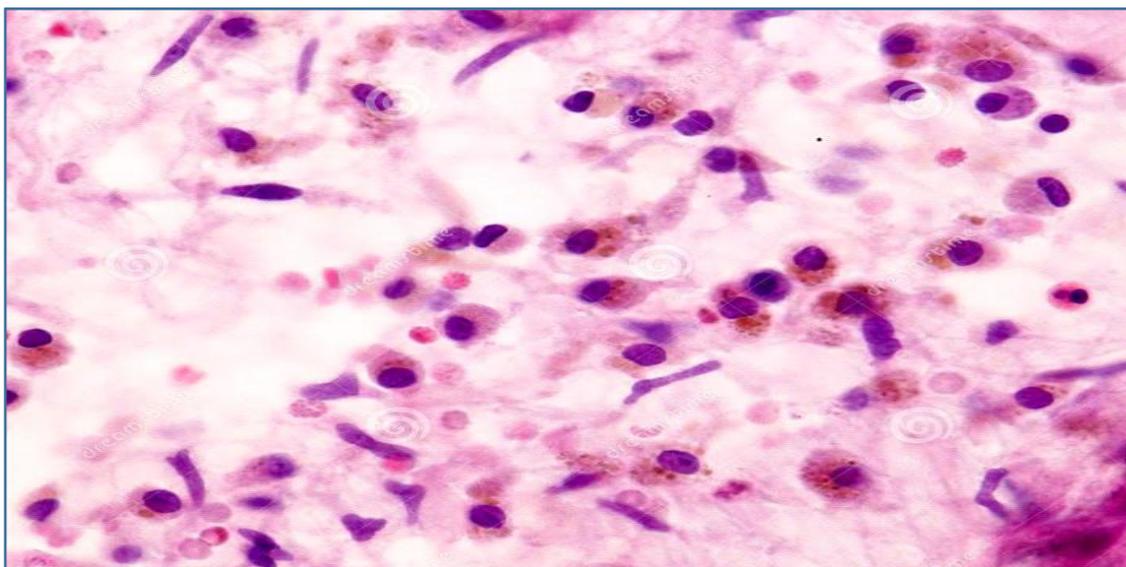


Figure 13 : observation microscopique macrophages de Histiocytes ont chargé avec les granules bruns de colorant de l'hémosidérine

(Ces cellules apparaissent dans les tissus après des hémorragies) [61].

### b. Site fonctionnel

Le fer fonctionnel comprend le fer qui participe à la formation de l'hème qui va être intégrée dans les protéines hémiques dont l'hémoglobine, la myoglobine et les cytochromes.

#### ✓ L'hémoglobine

L'hémoglobine est une protéine constituée d'une chaîne polypeptidique, appelée globine, dérivée d'une structure formée par 6 à 8 hélices, repliée en sandwich autour d'une molécule d'hème. Elle permet le transport de l'oxygène [62].

le fer est un élément constitutif de l'hème, qui est associé aux molécules de globines pour former l'hémoglobine dans la moelle osseuse. Il a ainsi un rôle essentiel de transport de l'oxygène. Le précurseur immédiat de l'hème est la protoporphyrine, dans laquelle le zinc peut remplacer le fer en cas d'insuffisance, donnant la protoporphyrine liée au zinc. L'hémoglobine contient à elle seule 80 % du fer de l'organisme. Sa production nécessite environ vingt fois plus de fer que la quantité apportée par l'alimentation. C'est pourquoi le fer est recyclé par les macrophages, à partir des globules rouges sénescents, et transféré vers les précurseurs érythrocytaires médullaires [58].

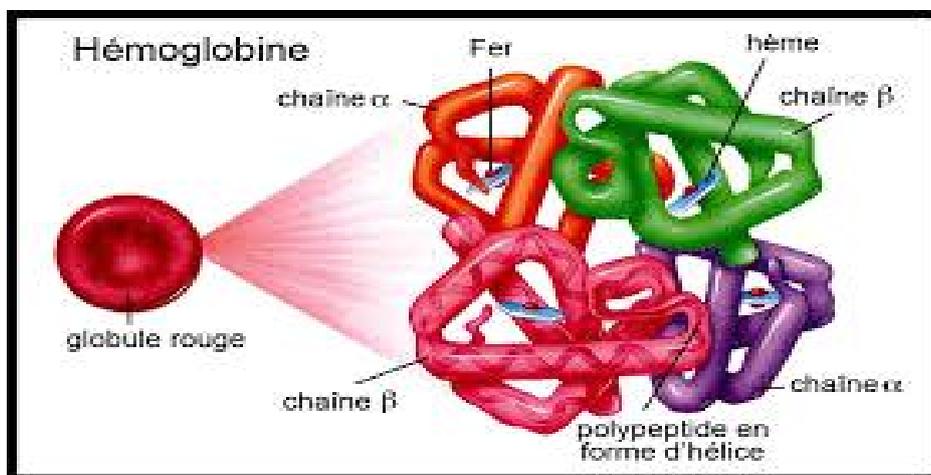


Figure 14 : structure de l'hémoglobine [63].

#### ✓ La myoglobine

La myoglobine est une protéine de structure de la cellule musculaire squelettique et myocardique. Elle est impliquée dans le transport et le stockage de l'oxygène. Lors d'une lyse musculaire ou d'un syndrome coronarien aigu, sa concentration sanguine augmente rapidement, parfois de façon très importante, et se normalise rapidement après cessation de la souffrance musculaire.

Cette cinétique rapide, mesurée par des techniques immunométriques sensibles et fiables, en fait un marqueur important dans le diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde et l'évaluation de la reperfusion après thrombolyse, ainsi qu'en pathologie musculaire [64].

### ✓ Les cytochromes

Les cytochromes sont des coenzymes particulièrement impliquées dans le transport des électrons de fer dans la chaîne respiratoire et la biotransformation des xénobiotiques (cytochrome P450).

Le fer participe aussi à de nombreuses réactions enzymatiques car il est indispensable à l'activité des enzymes ferro-dépendantes comme la ribonucléotide réductase, nécessaire à la synthèse des déoxyribonucléotides et donc à la synthèse de l'ADN, et la prolyl-hydroxylase qui intervient dans la synthèse des collagènes et donc de la matrice extracellulaire [65].

### c. Site de transition ( transfert) la transferrine (Tf)

Pour être distribué aux différents organes, le fer est transporté dans le sérum sous forme de fer ferrique lié à la transferrine (Appelée également sidérophiline) qui est la principale protéine monomérique de transport plasmatique du fer, leur **Concentration sérique = 1.6 – 3.2 g/L**. Ce fer lié à la transferrine provient bien sûr de l'absorption digestive, mais aussi des macrophages spléniques qui ont préalablement phagocyté les hématies sénescents, et du foie. Ainsi la transferrine assure en permanence une redistribution du fer au sein des différents organes. Cette répartition privilégie les précurseurs érythroïdes de la moelle osseuse, celle-ci captant environ 70 % du fer lié à la transferrine plasmatique.

La captation du fer lié à la transferrine s'effectue par endocytose après liaison du fer-transferrine sur le récepteur à la transferrine qui est présent sur la membrane cellulaire, il existe deux type de récepteur : le TfR-1, notamment au niveau des précurseurs médullaires erythroblastique et TfR-2 dans les cellules hépatiques. La transferrine a une affinité plus faible pour TfR-2.

Le complexe récepteur à la transferrine-transferrine est internalisé. Le fer est libéré dans l'endosome du fait d'un abaissement du pH qui avoisine 5,5. Le complexe récepteur à la transferrine-apotransferrine est alors recyclé et réexternalisé à la membrane cellulaire, l'apotransferrine étant secondairement relarguée. C'est la régulation du nombre de récepteurs à la transferrine présents sur la membrane plasmique qui permet de moduler la quantité de fer entrant dans la cellule. À côté de la transferrine, d'autres protéines présentes dans le plasma peuvent lier le fer : la ferritine plasmatique qui à l'état normal contient peu de fer, mais aussi l'haptoglobine et l'hémopexine, qui toutes deux peuvent prendre en charge une partie du fer provenant de la lyse érythrocytaire [65].

### 2. Les pertes

Le Fe peut être excrété par le foie dans la bile et transporté dans l'intestin grêle, où il peut subir une circulation entérohépatique ou peut être éliminé du corps par les selles. Le Fe peut également être excrété du corps par le renouvellement des cellules épithéliales tapissant les intestins ou par un traumatisme mineur vers l'épithélium intestinal entraînant une perte de sang. Les lignes pointillées

indiquent des voies mineures d'excrétion de Fe, qui incluent la perte de sang, l'exfoliation des peaux mortes et l'excrétion via l'urine. Les pertes sont plus importantes dans les menstruations et les saignements menstruels (Figure 15) [66].

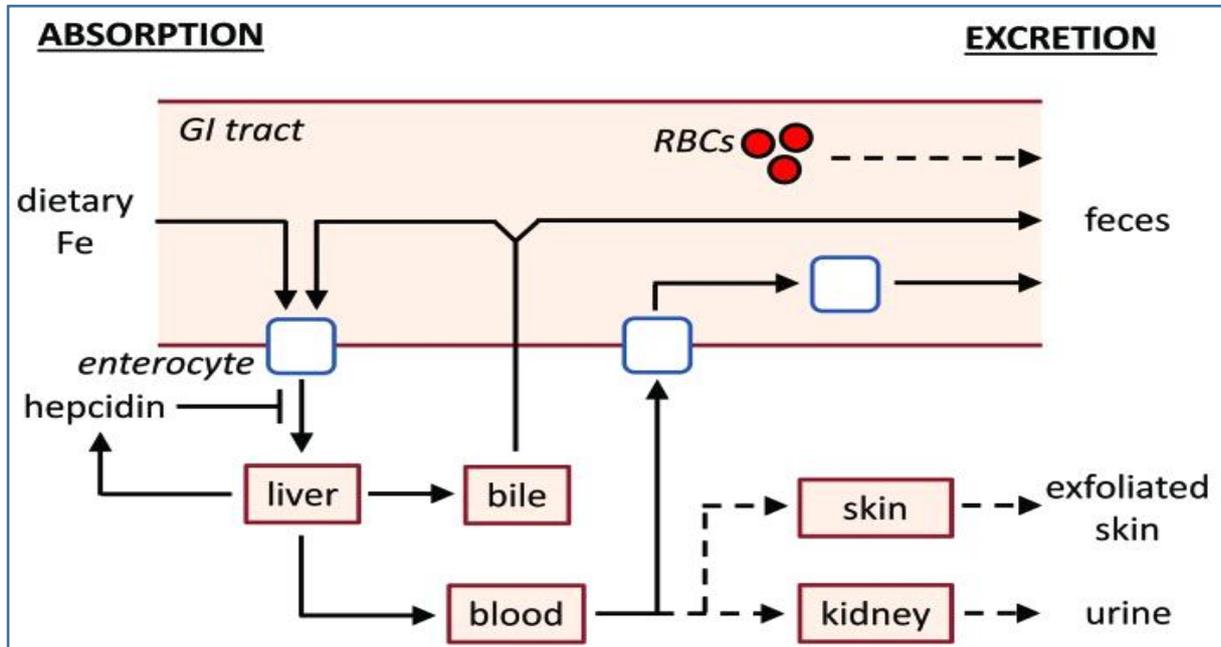


Figure 15 : Modèle d'absorption et d'excrétion du fer [66].

## B. La régulation

Le foie a une fonction majeure dans la régulation de l'homéostasie du fer. Elle détecte les changements dans les besoins systémiques en fer et peut réguler les concentrations de fer de manière robuste et rapide. Les 10 dernières années ont conduit à la découverte de plusieurs mécanismes de régulation dans le foie qui contrôlent l'absorption, le stockage et le recyclage du fer (Figure 16).

La dérégulation de ces fonctions conduit à un déséquilibre du fer, qui est la principale cause des troubles liés au fer. L'anémie en cas de carence et la surcharge en fer sont deux des troubles les plus répandus dans le monde et affectent plus d'un milliard de personnes dans le monde [67].

Il existe deux protéines principales qui assurent cette régulation :

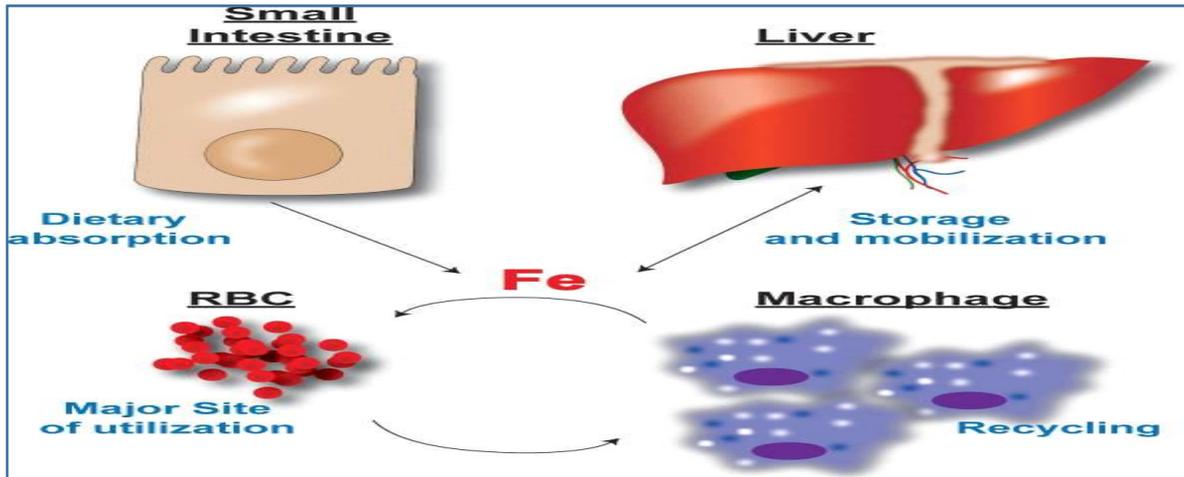


Figure 16 : Régulation systémique du fer [67].

## 1. La protéine HFE

Le HFE c'est une protéine transmembranaire associée à une  $\beta 2$ -microglobuline exprimée à la surface des entérocytes de l'intestin, elle est en concurrence avec la transferrine (Tf) pour se lier au TfR1, réduire les interactions TfR1-Tf et réguler négativement l'absorption du fer ce qui conduit à une faible pénétration du fer à l'intérieur de la cellule donc l'inhibition de récepteur DMT1 qui permet le passage du fer intracellulaire. La protéine HFE est exprimée ou réprimée dépend la carence ou la surcharge en fer. En tant que «capteur» du métabolisme du fer, le HFE régule la production en aval de l'hepcidine, la principale hormone de régulation systémique de métabolisme du fer.

Le HFE a été identifié en 1996 comme le gène responsable de HH 9. HH est un trouble autosomique récessif caractérisé par l'hyperabsorption du fer dans l'intestin et le stockage de l'excès de fer dans les organes essentiels, tels que le cœur, le foie et le pancréas, qui peut entraîner leur destruction irréversible 10. Plus récemment, l'HH a été attribuée à la perte totale ou partielle de l'hepcidine, une hormone produite par le foie, entraînant une augmentation de l'entrée de fer dans la circulation sanguine [67] et [68].

## 2. L'hépcidine

L'hépcidine est un peptide antimicrobien de 25 acides aminés qui est produit dans les hépatocytes, distribué dans le plasma et excrété dans les urines. L'hépcidine est traduite en une pro-protéine de 84 acides aminés et clivée par la furine pro-hormone convertase pour produire le peptide actif [67].

Ce peptide constitue le régulateur central de l'équilibre du fer dans l'organisme. Il agit en contrôlant l'absorption intestinale de fer et la réutilisation du fer par le système réticulo-endothélial. Le mode d'action du peptide vient tout juste, quatre ans après sa découverte, d'être décrypté. L'hépcidine agit en empêchant l'export du fer des entérocytes, site de l'absorption intestinale du fer alimentaire, et des

macrophages, site de recyclage du fer de l'hémoglobine. Pour cela, l'hépcidine se lie à l'exporteur du fer présent à la membrane de ces cellules, la ferroportine, en induisant son internalisation et sa dégradation (Figure 17). Comme cela est prévisible pour une hormone dont le rôle est de limiter la quantité de fer dans l'organisme, la production d'hépcidine est augmentée par le fer permettant de limiter l'accumulation du fer qui peut produire des lésions tissulaires irréversibles en favorisant la production de radicaux libres.

À l'inverse, l'hépcidine est diminuée dans toutes les situations nécessitant une quantité accrue du fer comme les situations de déficit en fer, d'anémie, et d'hypoxie. Ainsi, l'hépcidine se présente-t-elle comme le « ferostat » de notre organisme permettant d'ajuster les quantités de fer aux demandes de l'organisme. Il est aujourd'hui bien démontré qu'un certain nombre de pathologies sont directement associées à la dérégulation de la production du peptide, avec, d'une part, les maladies de surcharge en fer, associées à un défaut de production d'hépcidine, et d'autre part, les anémies de l'inflammation avec des taux trop élevés d'hépcidine [69].

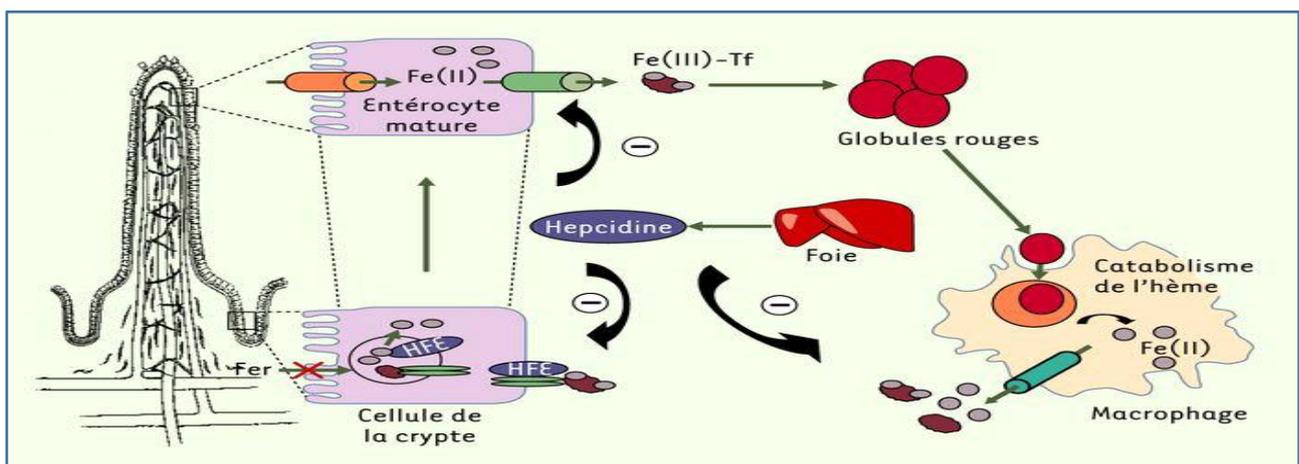


Figure 17 : Régulation de l'homéostasie du fer par l'hépcidine [71].

D'après une étude analytique sur hépcidine en 2004, les concentrations de pro-hépcidine immunoréactive chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la fréquence a augmenté de 106,2 ng / ml par rapport aux sujets de santé de 148,1 ng / ml [70].

### Le système IRP/IRE

Les IRP sont des protéines régulatrices appelées (Iron Regulatory Protein), il existe deux types de ces protéines IRP1 et IRP2 qui jouent un rôle important dans la régulation de l'homéostasie du Fer. elles sont liées à des zones spécifiques connues sous le nom d'éléments sensibles au Fer (IRE) trouvées dans les régions non traduites (UTR) de l'ARNm contenant des séquences régulatrices des molécules

impliquées dans le métabolisme du Fe, notamment les sous unité H et L de la ferritine, Tfr1, ferroportine-1, DMT1.

En cas de carence martiale, l'IRP se lie à l'IRE qui stabilise l'ARNm du TFr1 et DMT1, permettant leur traduction et empêchant la traduction de l'ARNm de la Ferritine et de la Ferroportine. Cela conduit à une augmentation du niveau de fer fonctionnel grâce à l'association de la transferrine à ses récepteurs et entrave le stockage de fer.

Par contre en cas de surcharge ou de suffisance martiale, l'IRP n'est pas lié à l'IRE donc la dégradation de l'ARNm du TFr1. Ainsi, il n'y avait plus d'association avec la transferrine et la traduction de la Ferritine et de la Ferroportine n'est plus inhibée, pour ensuite le fer est stocké et exporté [72].

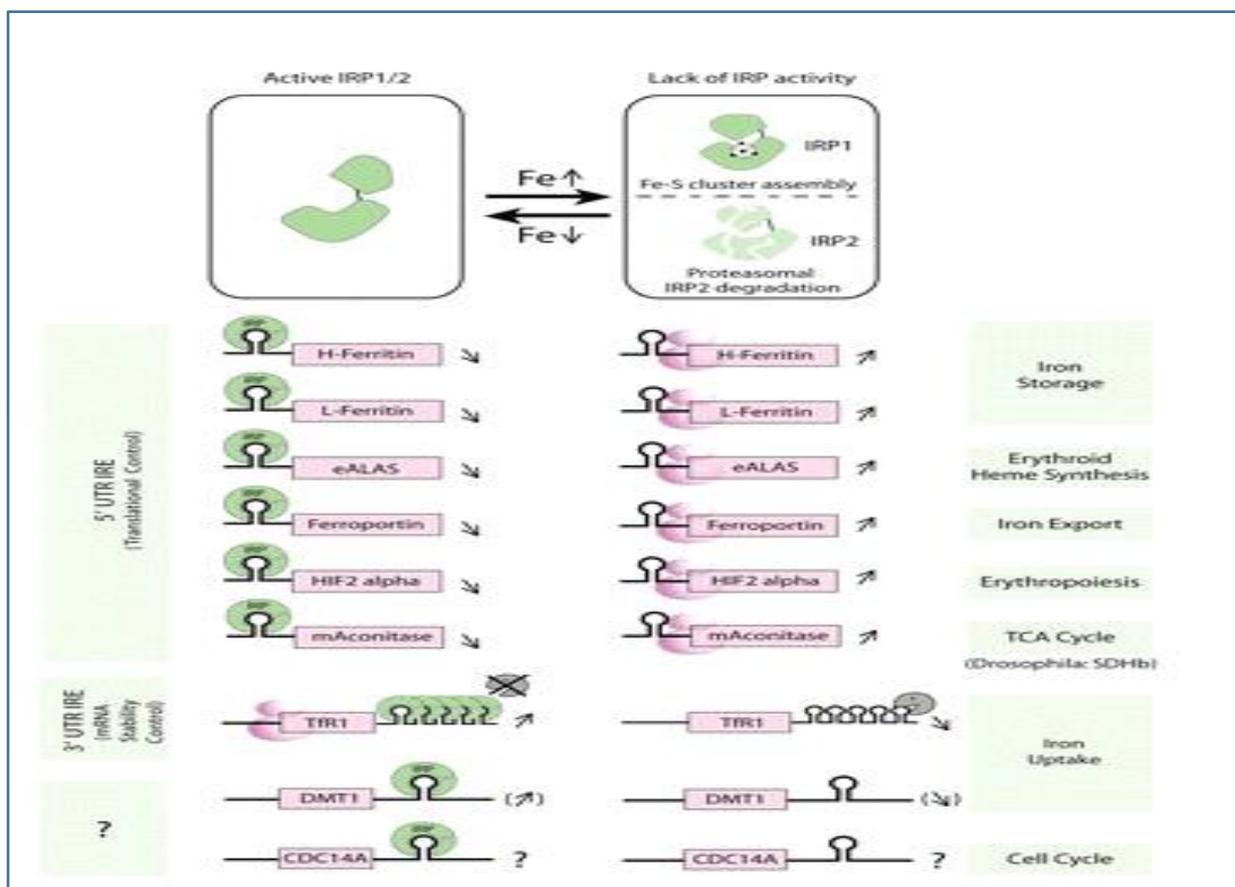


Figure 18 : Le système de régulation (IRP/IRE) du fer [73].

### C. Les marqueurs et les méthodes de dosage du fer :

Différents paramètres sont disponibles pour évaluer le métabolisme du fer. Ils évaluent les réserves en fer, le compartiment érythrocytaire et le compartiment plasmatique (tableau 07). Le fer stocké dans l'organisme est mesuré par la ferritine sérique ou de manière semi-quantitative sur un prélèvement de

moelle osseuse par une coloration faisant apparaître le fer dans les sidéroblastes (coloration de Perls) [74].

D'après la Haute Autorité de Santé (HAS), les marqueurs du fer ne devraient pas être dosés en situation d'inflammation aiguë, et il n'y a pas d'indication à doser le fer sérique seul et le couple fer sérique + ferritine.

Les récepteurs solubles de la transferrine n'ont pas d'indication en dehors de rares situations en hématologie spécialisée [58].

Dans les cas d'inflammation chronique comme le cas d'anémie chez les insuffisants rénaux chronique, le fer et la transferrine doivent être mesurés en même temps. Cela permet d'évaluer le coefficient de saturation de la transferrine qui est égal au rapport de la concentration sérique en fer sur la capacité totale de fixation de la transferrine multiplié par 100. Celui-ci reflète la manière dont les deux sites liant le fer sur la molécule de transferrine sont occupés [74].

$$CS = (\text{Fer} / \text{transferrine} \times 25) \times 100$$

CS = Coefficient de Saturation en %

Fer = fer sérique en  $\mu\text{mol/L}$

Transferrine = en  $\text{g/L}$

Une baisse du coefficient de saturation en dessous de 16 % est un bon critère clinique de carence martiale. En dessous de ce seuil, la fourniture de fer devient insuffisante pour assurer les besoins de l'érythropoïèse [58] et [74].

**Tableau 07 :** Les différents marqueurs du statut en fer. D'après Druecke et al [74].

Évaluation	Méthodes	Seuils
Stocks en fer	-Ferritine	- 30 à 300 $\mu\text{g/L}$ chez l'homme - 20 à 150 $\mu\text{g/L}$ chez la femme
	-Fer intramédullaire	
Fer circulant	-Fer sérique	- 9 à 30 $\mu\text{mol/L}$ chez l'homme - 8 à 28 $\mu\text{mol/L}$ chez la femme -11 à 22 $\mu\text{mol/L}$ chez l'enfant ( $\mu\text{mol} \times 0,0558 = \text{mg}$ )  -250 et 450 $\text{mg/L}$ (ou $\text{mg/L} \times 25 = \mu\text{mol/L}$ )

	-Transferrinémie  -Coefficient de saturation de la transferrine	
Distribution du fer à la moelle osseuse	-Recepteurs solubles à la transferrine  -Ferritine érythrocytaire  -Protoporphyrine zinc érythrocytaire	- 80 à 250 µg/L chez l'homme. - 50 à 120 µg/L chez la femme. - témoin d'une carence martiale déjà installée. -inférieur à 80 µmol/mol d'hème.
Utilisation du fer par les GR dans la moelle osseuse	-Indices érythrocytaires (volume globulaire moyen, teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine)  -Pourcentage d'hématies hypochromes -Contenu en hémoglobine des réticulocytes	- inférieur à 2,5%  - 26 pg

#### D. Les modifications du métabolismes du fer chez IRC

Les patients en hémodialyse, et de manière plus générale les patients insuffisants rénaux, ont fréquemment un déficit martial réel dû aux pertes sanguines dans les circuits d'hémodialyse, aux nombreuses prises de sang et aux fréquentes procédures chirurgicales auxquelles ils sont soumis (par exemple mise en place d'abord vasculaires).

L'absorption intestinale de fer se retrouve également perturbée par plusieurs traitements souvent administrés en cas d'insuffisance rénale. Ajoutée à ces différents facteurs, l'hepcidine, élevée en cas d'insuffisance rénale, est actuellement identifiée comme un facteur important contribuant à la diminution de l'absorption de fer intestinal. Essentiellement produite par le foie.

L'hepcidine est le principal peptide régulateur du métabolisme du fer. En induisant la dégradation de la ferroportine, elle empêche la sortie du fer des entérocytes duodénaux ainsi que sa libération par le système réticuloendothélial (cellules de Kupffer et macrophages spléniques, entre autres), diminuant

ainsi sa disponibilité plasmatique. Les stocks de fer restent ainsi piégés au niveau du système réticulo-endothélial et ne peuvent pas être utilisés pour l'érythropoïèse.

Les principaux régulateurs de la production d'hepcidine sont l'état inflammatoire, le fer et l'insuffisance rénale qui en augmentent le taux, tandis que l'anémie, l'hypoxie et l'EPO ont tendance à en réduire la production. Chez les patients insuffisants rénaux ou en dialyse, on retrouve des taux élevés d'hepcidine en raison de cette balance où les facteurs stimulateurs sont prédominants. Dès lors, on peut dire que l'IRC entraîne un état de résistance au fer [42].

# Chapitre III :

## Le stress oxydant

## I. Stress oxydant

### I.1. Définition

Le stress oxydatif correspond à une agression des cellules par des radicaux libres, aussi appelés « espèces réactives de l'oxygène » (ERO), Suite à un déséquilibre entre la génération d'espèces oxygénées activées (EOA) et les défenses antioxydants de l'organisme ce qui entraîne des dommages cellulaires irréversibles [29].

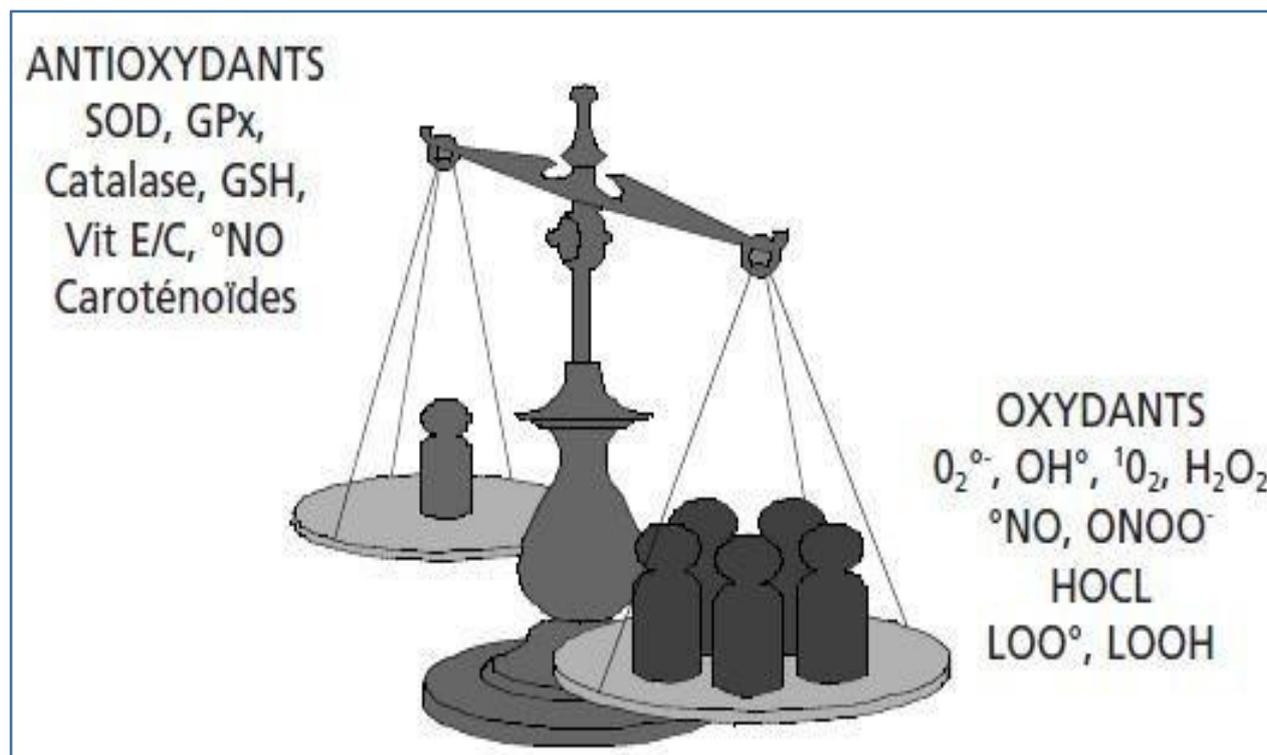


Figure 18 : Déséquilibre Antioxydant /Oxydant [31].

## I.2. Les radicaux libres

### I.2.1 Définition

Un radical libre est une espèce chimique (atome ou molécule) qui possède un électron célibataire c'est-à-dire non apparié sur leur couche externe. Cette caractéristique le rend instable et lui procure une grande réactivité vis-à-vis des molécules environnantes, essayant de capturer l'électron nécessaire pour acquérir la stabilité. Une réaction en chaîne commence lorsqu'un radical libre attaque la molécule stable la plus proche en lui arrachant son électron, et la molécule attaquée devient elle-même un radical libre Les radicaux libres peuvent être produits d'origine exogène (UV, radiation ionisantes, xénobiotiques, pesticides ou certains médicaments...etc.), ou par des processus cellulaire normaux : la

respiration mitochondriale. Les RL peuvent être dérivés de l'oxygène (espèces réactives de l'oxygène ERO) ou d'autres atomes comme l'azote (espèces réactives d'azote ERA) [30].

### **I.2.3. Les différents types des radicaux libres**

#### **a. Les radicaux libres primaires (radicalaires)**

Ils dérivent directement de l'O<sub>2</sub> par une réaction de réduction Tels que l'anion superoxyde O<sub>2</sub>• et le radical hydroxyle OH•, ou de l'azote tel le monoxyde d'azote NO• [31].

#### **b. Les radicaux libres secondaires (non radicalaire)**

Ces radicaux se forment par réaction des radicaux primaires avec certains composés biochimiques de la cellule, Tels peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) et le peroxynitrite (ONOO<sup>-</sup>).

#### **c. Les espèces actives de l'oxygène**

Ne sont pas des radicaux libres mais au fort pouvoir oxydant car elles peuvent donner naissance à des radicaux libres. Comme l'oxygène singulet (1O<sub>2</sub>), le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ou le nitroperoxyde (ONOOH).

Tableau 07 : les différentes radicalaires radicalaires impliquées dans le stress Oxydant (GUEYE, 2007).

Les radicaux libres primaires et secondaires		Les espèces actives de l'oxygène	
<b>RO2</b>	Radical Peroxyde	ONOOH	Nitroperoxyde
<b>O2</b>	Radical Superoxyde	1/O2	Oxygène singulet
<b>OH</b>	Radical Hydroxyle	ONOO	Peroxynitrite
<b>HO2</b>	Radical Perhydraxyle		
<b>RO</b>	Radical Alkoxyde	H2O2	Peroxded'hydrogène
<b>ROOH</b>	Hydro peroxyde Organique		
<b>NO</b>	Monoxide D'azote		

### I.2.3. Sources des radicaux libres

Les RL sont générés par le fonctionnement normal de notre organisme (sources endogène), Des radicaux libres sont produits par un grand nombre de mécanismes tant endogènes qu'exogènes, nous pouvons considérer que certaines de ces productions sont volontairement programmées par l'organisme à des fins de défense ou d'envoi des signaux [32].

#### a. Source endogène

les RL sont des produits des réactions de l'organisme. Les sources cellulaires d'ERO sont enzymatiques et non-enzymatiques.

### b. Source exogène

Les êtres vivants sont exposés quotidiennement à des polluants (fumée de cigarette, rayons ultraviolets, radiations...) susceptibles d'être à l'origine de la production de radicaux libres.

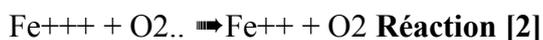
### c. Le fer un médiateur important de la mort cellulaire

Le fer est un oligo-élément indispensable à toute forme de vie. L'effet toxique principal du fer repose sur sa capacité d'alterner entre les formes oxydées (forme ferrique  $\text{Fe}^{3+}$ , insoluble) et réduites (forme ferreux  $\text{Fe}^{2+}$ , pro-oxydante), *via* la réaction de Fenton, permet de contribuer à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dont la génération en excès conduit à un stress oxydatif, pour conséquence, une peroxydation lipidique. Récemment, une nouvelle forme de mort cellulaire a été décrite : la ferroptose. Initialement décrite comme une voie non-apoptotique, non-nécrotique et non-autophagique. La ferroptose semble se produire à la suite de deux processus touchant la cellule : la perturbation du pouvoir antioxydant cellulaire, et l'augmentation de la quantité de fer intracellulaire. Il en résulte une peroxydation des lipides de la membrane plasmique.

le peroxyde d'hydrogène  $\text{H}_2\text{O}_2$  qui est naturellement produit par le métabolisme cellulaire, en présence de fer (sous forme ionique, fer ferreux  $\text{Fe}^{2+}$ ) produit le radical hydroxyle Cette réaction du peroxyde d'hydrogène avec les ions ferreux porte le nom de réaction de Fenton :



Le fer ferreux ( $\text{Fe}^{++}$ ) peut être produit à partir du fer ferrique ( $\text{Fe}^{+++}$ ) par réaction avec l'anion superoxyde, qui est alors oxydé en oxygène moléculaire :



La résultante de cette dernière réaction et de la réaction de Fenton (Somme des équations [1] et [2]) est connue sous le nom de Réaction de Haber-Weiss :



**Tableau 08** : principales sources des ROS (Durackova Z et al ; 2008).

Source endogène	Source exogène
NADPH Oxydases	Tabagisme
Chaîne respiratoire mitochondrial	Cytokine pro- inflammatoire
Xanthine Oxydase	Chimiothérapie
Atherogénèse	Radiation ionisantes
Lipo-Oxygénase	Radiation UV
Phagocytes	Toxique environnementaux
Inflammation	Champs électriques
Etat d'ischémie –reperfusion	Xénobiotique pro –oxydant

### **I.3. Principales cibles biologiques des espèces réactives oxygénées (EOA)**

#### **I.3.1. L'acide désoxyribonucléique ou ADN**

Les dommages engendrés au niveau de l'ADN par le stress oxydant sont de cinq types : l'oxydation des bases, la formation de sites abasiques, la formation d'adduits intracaténaire, la formation des cassures des brins et des pontages ADN-protéines. Au niveau d'ADN, des attaques radicalaires au niveau de la liaison entre le désoxyribose et les bases puriques et pyrimidiques formant un site abasique, ou attaquer le sucre lui-même créant une coupure de chaîne simple brin. Ces coupures provoquent des mutations peuvent aboutir à la mort cellulaire [33].

#### **I.3.2. Les Protéine**

Au cours du stress oxydant les protéines subissent des modifications comme la fragmentation de la protéine, l'oxydation des chaînes latérales des acides aminés, la formation de liaisons croisées entre deux protéines [34].

Les plus réactifs sont l'histidine, la proline, le tryptophane, la cystéine et la tyrosine. Sur lesquels le radical  $\text{OH}^\bullet$  s'additionne, modifiant la conformation de la protéine.

L'oxydation des acides aminés peuvent l'être de façon irréversible car l'attaque des radicaux sur les fonctions thiols (SH) des cystéines conduit à la formation de ponts disulfures (S-S) modifiant la structure de la protéine qui peut entraîner des modifications ou bien le perte de fonction [34].

### I.3.3. Les lipides

Les cibles des ROS sont principalement les acides gras polyinsaturés, en raison de la présence de nombreuses doubles liaisons, comme l'acide linoléique ou l'acide eicosapentenoïque. Le radical hydroxyle est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons des acides gras poly-insaturés (AGPI) : Cette réaction est appelée peroxydation lipidique. L'attaque des phospholipides membranaires modifie la fluidité de la membrane et perturbe le fonctionnement des récepteurs et des transporteurs se trouvant à leur surface [34].

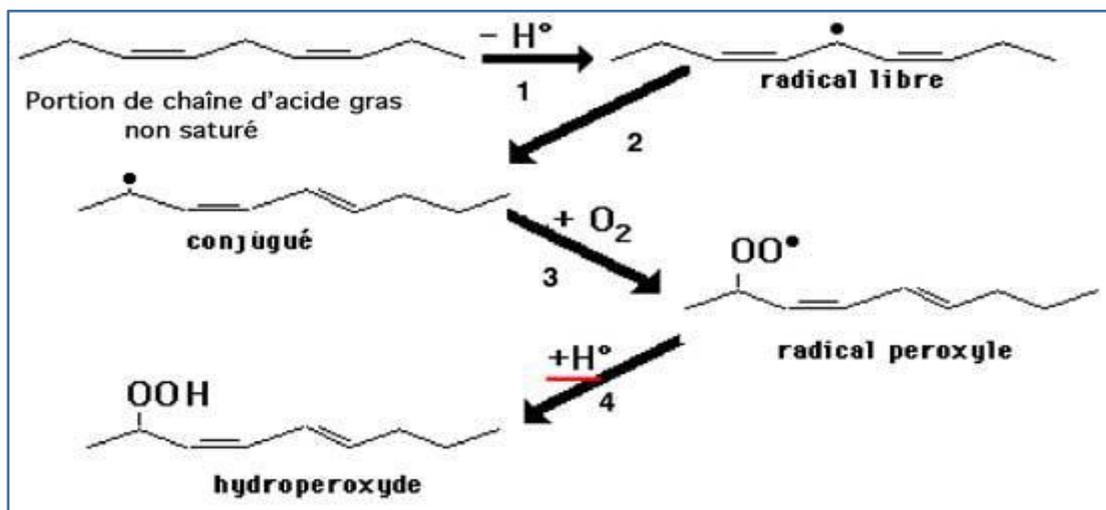


Figure 19 : La peroxydation lipidique[34].

### I.4. Les défenses antioxydant

L'organisme dispose d'un vaste réseau d'antioxydants. D'une part, une multitude d'antioxydants proprement dits sont synthétisés par l'organisme ou le plus souvent apportés par notre alimentation sous forme de légumes et fruits riches en vitamines E et C, caroténoïdes acide urique et glutathion. D'autre part, des systèmes enzymatiques extrêmement complexes (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase), de protéines (ferritine, Transferrine, céruléoplasmine, albumine) qui assurent la réparation des éventuels dommages oxydatifs au niveau des protéines ou de l'ADN. S'ajoutent quelques oligoéléments (sélénium, cuivre et zinc) qui sont les cofacteurs de divers enzymes à activité antioxydant [75].

#### I.1.4.1. Systèmes de défenses enzymatiques

**a. La superoxyde dismutase (SOD)**

C'est un métalloprotéine qui représente une des premières lignes de défense contre le stress oxydant, assurent l'élimination de l'anion superoxyde  $O_2^{\bullet-}$  par une réaction de dismutation, en le transformant en peroxyde d'hydrogène et en oxygène. Chez l'homme, on décrit 3 isoenzymes : la Cu/Zn-SOD1 cytosolique, la Mn-SOD2 mitochondriale et la Cu/Zn-SOD3, qui diffèrent par la localisation chromosomique du gène, leur contenu métallique, leur structure quaternaire et leur localisation cellulaire. La SOD3 est sécrétée par les cellules musculaires lisses et constitue le système antioxydant majeur de la paroi artérielle : son expression et sa sécrétion sont augmentées par les facteurs vasoactifs (histamine, endothéline 1, angiotensine II) et diminuées par l'homocystéine [76].

**b. La glutathion peroxydase (GSH-Px)**

La GSH-Px est une sélénoprotéine (cinq isoformes) qui réduit les peroxydes aux dépens de son substrat spécifique, le glutathion réduit (GSH). Son rôle principal consiste en l'élimination des peroxydes lipidiques résultant de l'action du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés. La GSH-Px est effondrée en cas de déficit majeur en sélénium, elle est donc un bon reflet de cette carence. Toutefois, pour un apport adéquat en sélénium, les teneurs en GSH-Px atteignent un plateau. Le dosage en GPx ne peut donc être utilisé comme marqueur d'une intoxication en sélénium. Cependant, sa synthèse étant rénale et hépatique, d'autres facteurs tels que l'insuffisance rénale ou la cytolyse hépatique peuvent modifier sa concentration [76].

**c. La glutathion réductase (GR)**

La glutathion réductase est une flavoprotéine localisée dans les peroxysomes, elle catalysant la réduction dépendante du NADPH du glutathion oxydé (GSSG) en glutathion (GSH). La réaction est essentielle pour le maintien des niveaux de glutathion [77].

**d. La catalase (CAT)**

La catalase (CAT) est une protéine tétramérique de 240 kilodaltons (kDa) avec quatre sous-unités similaires. Chaque sous-unité polypeptidique a un poids de 60 kDa et contient une seule ferriprotoporphyrine.

CAT est une enzyme antioxydante commune présente presque dans tous les tissus vivants qui utilisent de l'oxygène. L'enzyme utilise du fer ou du manganèse comme cofacteur et catalyse la dégradation ou la réduction du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) en eau et en dioxygène moléculaire, complétant ainsi le processus de détoxification initié par la SOD et d'éviter la formation de radicaux hydroxyle

(OH°). Elle est abondante dans les cellules, où elle surveille en permanence pour les molécules de peroxyde d'hydrogène.

CAT est très efficace; elle peut décomposer des millions de molécules de peroxyde d'hydrogène en une seconde. L'enzyme est localisée principalement dans les peroxysomes mais absente dans les mitochondries des cellules de mammifères. La seule exception est les mitochondries présentes dans le cœur du rat. Cela implique que la décomposition du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène est effectuée par une autre enzyme connue sous le nom de glutathion peroxydase dans les mitochondries des cellules de mammifères. La carence ou la mutation de l'enzyme a été liée à diverses maladies et anomalies [78].

### **I.1.4.2. Systèmes de défenses non enzymatiques**

#### **a. Le glutathion réduit (GSH)**

Le glutathion réduit (acide glutamique-cystéine-glycine) est un tripeptide qui est présent dans presque toutes les cellules animales et est le composé thiol intracellulaire de faible poids moléculaire prédominant.

Le GSH est l'antioxydant principal de l'organisme d'autant qu'il est aussi le co-facteur de toute une série d'enzymes antioxydantes (glutathion peroxydases, glutathion réductase, thiorédoxines et peroxyrédoxines).

Il se transforme en glutathion oxydé (GSSG) lors de la réduction des hydroperoxydes, comme il peut être régénéré à partir de GSSG par la glutathion réductase. Au cours des processus de détoxification, les composés toxiques sont liés au GSH par la glutathion transférase. Ceci est suivi par d'autres réactions qui entraînent une perte nette de glutathion [79].

#### **b. La vitamine C**

La vitamine C ou l'acide ascorbique, est une substance hydrosoluble active. Elle a un rôle d'antioxydant puissant (avec un fonctionnement et un métabolisme différents des autres antioxydants) grâce à sa capacité à régénérer l'activité de la vitamine E. Elle intervient dans les réactions radicalaires en piégeant les radicaux libres.

les principales sources alimentaires de vitamine C sont les fruits, avec le cassis et les agrumes et les légumes avec le persil et le poivron rouge [80].

#### **c. La vitamine E**

La vitamine E est un antioxydant majeur des milieux lipidiques (huiles, membranes biologiques, lipoprotéines). Sa fonction principale est de désactiver les formes réactives de l'oxygène pour protéger les cellules contre les dommages. Elle présente deux grandes familles de molécules : les tocophérols à

chaîne latérale saturée et les tocotriénols avec une chaîne latérale présentant trois doubles liaisons, chaque molécule existant sous différentes formes stéréoisomériques [81].

#### **d. Les caroténoïdes**

les caroténoïdes sont très nombreux et constituent la principale source de nourriture pour le rétinol. En plus de leur activité de la provitamine A les caroténoïdes sont capables d'inactiver l'oxygène singulet et les radicaux libres. Selon Burton et Ingold (1984), l'effet antioxydant du  $\beta$ -carotène est en raison de l'interaction entre le radical et le système de double liaisons conjuguées de la chaîne piège insaturée. Le  $\beta$ -carotène est une réaction particulière aux lipides: le radicale peroxyde sera fixé à la chaîne carbonée polyinsaturée et stabilisé par résonance. Les effets antioxydants des caroténoïdes serait dépendent de la pression d'oxygène [82].

#### **e. L'acide urique**

L'acide urique est un produit terminal majeur du métabolisme des purines chez l'homme. Il a un rôle antioxydant en raison de sa capacité à éliminer les radicaux centrés sur le carbone et les radicaux peroxy et son effet inhibiteur sur la peroxydation lipidique induite par divers systèmes a été examiné. L'acide urique semble piéger les radicaux libres dans des conditions hydrophiles pour inhiber la peroxydation lipidique à la limite lipidique-aqueuse, et l'antioxydation n'est que faible dans des conditions lipophiles [83].

### **I.4.3. Les oligoéléments**

#### **a. Le sélénium**

Le sélénium n'est pas un antioxydant en tant que tel, car il ne peut piéger les radicaux libres, mais il joue un rôle primordial comme cofacteur de la GPx. Dans l'alimentation, on retrouvera essentiellement du sélénium organique, lié à un acide aminé, la cystéine. Le sélénium organique est mieux absorbé, il subit une métabolisation hépatique qui conduit à des intermédiaires nécessaires à la synthèse de dérivés physiologiquement actifs comme la GPx. La dose journalière recommandée est de 50-70  $\mu\text{g}/\text{jour}$ . Les aliments riches en sélénium sont, notamment, les noix de Brésil, les brocolis, l'ail... [76].

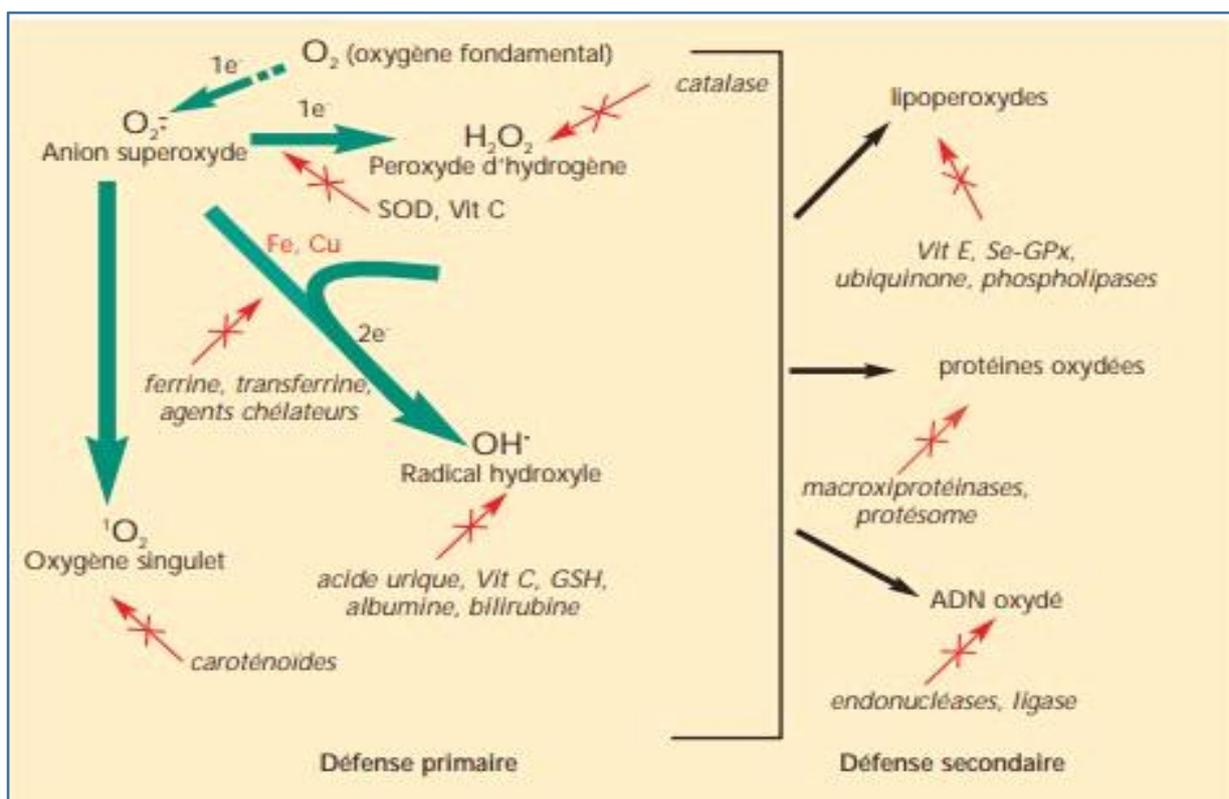
#### **b. Le cuivre**

A concentration physiologique, le cuivre est le cofacteur d'enzymes comme la SOD, le cytochrome C oxydase, la dopamine  $\beta$ -hydroxylase. Cependant, en tant que métal de transition, il joue un rôle important dans le déclenchement de réactions de production d'EOA (réactions de Fenton) et peut

lorsque sa concentration est élevée devenir pro-oxydant. Les apports journaliers recommandés sont de l'ordre de 2,5 mg. Il est présent dans le son, l'avoine, le seigle, le foie de veau [76].

**c. Le zinc**

Le zinc joue un rôle de cofacteur pour de nombreux enzymes et intervient ainsi dans de nombreuses fonctions comme le métabolisme des nucléotides, la synthèse des prostaglandines, le fonctionnement de l'anhydrase carbonique. Comme le cuivre, le zinc est un des cofacteurs essentiels de la SOD. Il protège également les groupements thiols des protéines et il peut inhiber les réactions de formation d'EOA induites par des métaux de transition comme le fer ou le cuivre. Le rapport Cu / Zn, (normalement inférieur à 1,5) sera un excellent indicateur de l'état de stress oxydant d'un individu. Les aliments les plus riches en zinc sont les viandes et les poissons, les céréales complètes et les légumes Secs, les apports journaliers recommandés sont de l'ordre de 20 mg [76].



**Figure 20 :** Régulation de la production des espèces oxygénées activées (EOA) par des systèmes antioxydants [84].

**II. Le stress oxydant dans l'insuffisance rénale chronique**

L'insuffisance rénale chronique s'accompagne souvent d'un stress oxydatif dû à une production excessive de formes réactives d'oxygène ou à une diminution des défenses de l'organisme. Ce stress

oxydatif est actuellement reconnu en tant que composante du syndrome urémique. Il est observé aux premiers stades de l'IRC et peut être augmenté par les phénomènes de biocompatibilité des membranes pendant la dialyse. De nombreux travaux au cours de l'IRC ou au cours de l'hémodialyse (HD) a montré des signes d'augmentation de l'oxydation des graisses, en particulier des aldéhydes tels que substances qui interagissent avec l'acide thiobarbitrique (TBARS pour thiobarbituric acide reactive substances) ou le 4 hydroxynonéal (HNE).

Des marqueurs plus spécifiquement dans la peroxydation des acides gras polyinsaturés ont été aussi identifiés dans l'IRC comme les isoprostanes. Des marqueurs d'altération des bases de l'ADN, tel le 8-hydroxy 2'-deoxyguanosine (8- OHdG) ont également été mis en évidence chez des sujets hémodialysés.

Au cours de la dernière décennie, les protéines sont devenues une cible majeure du stress oxydant au cours de l'urémie. Elles peuvent interagir avec des produits d'oxydation des glucides ou des lipides, ce qui entraîne certaines altérations post-traductionnelles définies par Miyata comme un "stress carbonylé". Elles peuvent également donner des produits d'oxydation avancés ou AOPP (advanced oxidation protein products) décrits initialement par l'équipe de Descamps-Latcha [85].

## **II.1. Rôle de l'urémie**

L'urémie comporte entre autres troubles métaboliques une altération complexe et majeure de la production des FRO. Les polynucléaires neutrophiles (PMN) de sujets IRC sont, à l'état basal, dans un état de pré-activation constante pour la production d'O<sub>2</sub><sup>•-</sup> par la poussée respiratoire. De plus, dans une population de sujets urémiques, Roselaar et coll. ont mis en évidence, par une technique de spectroscopie par résonance de spin électronique, l'accumulation de toxines urémiques plasmatiques ayant une activité prooxydante. La présence élevée d'homocystéine, facteur indépendant de maladie cardiovasculaire, dans le plasma de patients urémiques contribue à majorer le statut prooxydant de cette population. Son action prooxydante délétère est due à la libération d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> au cours de son métabolisme qui altère les fonctions endothéliales (en diminuant la biodisponibilité du NO et donc la vasodilatation endothéliale) et modifie les LDL circulantes [86].

## **II.2. Rôle de la dialyse**

### **a. Membrane**

Le type de la membrane d'HD est un des principaux facteurs responsables de l'hémo-incompatibilité du circuit extracorporel (CEC) d'hémodialyse. Oxydants lors des séances de dialyse. En effet, les membranes cellulosiques, en particulier le cuprophane, sont dites « activatrices » du complément, induisent une production de FRO par les monocytes et PMNs dès la 15ème minute. Ce phénomène est considérablement réduit avec les membranes synthétiques. La génération intradialytique d'oxydants apparaît étroitement liée à la génération des fractions C5a et C3a du complément.

**b. Microorganisme bactériens**

Le bicarbonate de sodium utilisé au quotidien comme liquide de dialyse est étroitement lié aux réactions pyrogéniques survenant lors des séances de dialyse et favorise la prolifération des bactéries. Par ailleurs, la généralisation des maîtresurs d'ultrafiltration a favorisé la rétrofiltration et/ou la diffusion du dialysat vers le compartiment sanguin, augmentant ainsi les risques liés à la contamination microbiologique du dialysat. Ce dernier phénomène est fortement impliqué dans l'hémocompatibilité du système de dialyse. En effet, l'activation des systèmes cellulaires et moléculaires induite par la membrane est amplifiée par les contaminants bactériens du dialysat.

Ces microorganismes libèrent différentes substances ayant une «activité d'induction des cytokines » ou CIS (cytokine inducing substance). Les (LPS) (endotoxines) sont des constituants de la paroi externe des bactéries Gram négatif et sont considérés comme de puissants CIS. Outre leur activité inductrice de cytokines, ces éléments sont capables de stimuler directement la production de FRO par les neutrophiles. De Leo et coll. ont pu mettre en évidence que les LPS bactériens pouvaient stimuler la production d'anion superoxyde via le complexe de la NADPH oxydase par des neutrophiles chez des sujets sains. Ainsi, la présence de LPS ou d'autres dérivés bactériens dans un dialysat constitue un facteur amplificateur de l'activation des phagocytes et de la production de FRO [86].

**II.3. Rôle de l'inflammation**

Les maladies cardiovasculaires sont les causes majeures de morbidité et de mortalité des patients insuffisants rénaux chroniques (IRC). Comme les facteurs de risque traditionnels ne peuvent pas expliquer à eux seuls l'incidence et la prévalence très élevée des complications cardiovasculaires dans cette population, l'inflammation (qui est en étroite relation avec la résistance à l'insuline, le stress oxydant, la dénutrition et la dysfonction endothéliale) en a été considérée comme un important promoteur. En effet, de nombreux biomarqueurs inflammatoires, notamment la protéine C-réactive (CRP) qui ont été retrouvés comme facteurs indépendants de mortalité chez les patients IRC. Les causes de la forte prévalence de l'inflammation chez l'IRC sont multiples et comprennent des facteurs tels que la surcharge hydrosodée, les comorbidités, les événements cliniques intercurrents, la procédure de dialyse elle-même aussi bien que des facteurs génétiques. En effet, de nombreux polymorphismes génétiques des cytokines peuvent affecter l'état inflammatoire, le phénotype clinique aussi bien que le devenir de cette population de patients [87].

**II.4. Rôle de la glycation**

La glycation et le stress oxydant sont étroitement liés et sont souvent regroupés sous le terme de "glycoxydation". La glycation non enzymatique est une réaction naturelle par une fixation d'oses simples sur les fonctions amines des protéines, cette réaction se produit par des étapes qui génèrent la

production de radicaux libres oxygénés, dont certains sont communes avec la peroxydation lipidique. En fin de compte, cela conduit à la formation des composés complexes, appelés produits de glycation avancés (AGE Advanced Glycation End-products), qui modifient la structure et la fonction des protéines. Ce sont des composés pro-oxydants, pro-inflammatoires, et ils se fixent aux récepteurs membranaires tels que les RAGE (Receptor of Advanced Glycation End-products) en induisant le stress oxydatif et l'état pro-inflammatoire. Les protéines glyquées modulent les fonctions oxydatives cellulaires et Le collagène glyqué induit ainsi une réponse oxydative inappropriée des polynucléaires neutrophiles. Les produits de peroxydation lipidique (MDA) peuvent se fixer sur les protéines, ce qui amplifie les lésions de glycoxydation. L'intensité de la glycoxydation augmente au cours de l'insuffisance rénale [88] et [89].

# Partie pratique

## **I. Problématique**

L'insuffisance rénale chronique représente un problème majeur de santé publique. C'est une maladie chronique et évolutive entraînant des altérations métaboliques et des dysfonctions nutritionnelles et hormonales nombreuses. À terme, ces altérations sont à l'origine de complications telles que l'anémie, et le stress oxydant accru participent à la persistance d'un état inflammatoire chronique [90].

Face à cette situation inquiétante, il est essentiel de détecter de façon précoce ces complications et de les traiter pour diminuer la morbi-mortalité essentiellement cardiovasculaire, ce qui nous a motivé à réaliser ce modeste travail.

### **I.1. Objectif**

- Objectif principal :

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer le statut oxydant/antioxydant chez les sujets insuffisants rénaux chroniques de différent stade

- Objectif secondaire : est d'évaluer l'association entre l'anémie et la variation du bilan martial, et de la TSH chez les insuffisants rénaux chroniques.

### **I.2. But de l'étude**

- Sensibiliser et attirer l'attention sur le stress oxydant dans le traitement de l'anémie chez les insuffisants rénaux chroniques .
- Contribuer à une meilleure prise en charge de l'insuffisance rénale chronique.

## **II. Matériels et méthodes**

### **II .1. Type, lieu et calendrier de l'étude**

Il s'agit d'une étude descriptive prospective analytique (cas/témoin) faite au niveau du service de Biochimie en collaboration avec le service néphrologie CHU-Tlemcen et le centre médicale Agadir Tlemcen durant une période de 03 mois allant de mois de janvier 2020 au mois d'avril 2020.

### **II.2. population étudiée**

Notre étude a porté sur 37 patients 16 hémodialysés et 21 non dialysés, (22 hommes, 15 femmes).

#### **❖ Critères d'inclusion**

Les patients de notre étude devaient répondre aux critères d'inclusion suivants :

- Age  $\geq$  15 ans

- insuffisance rénale chronique différents stades
- de sexe confondu

### ❖ Critères de non inclusion

- Agés moins de 15 ans
- Insuffisants rénaux aigus

### ❖ Critères de jugement

- Urée : [0,15-0,50] g/l
- Créatinine : [0,55-1,30] mg/dl
- la ferritine : F [10-150] H [30-350] ng/ml
- l'acide folique : [03-17] ng/ml
- la vitamine b12 : [193-982] pg/ml
- la TSH : [0.4-4] ulU/ml

## II.3. Recueil de données

Le recueil des informations a été réalisé à l'aide d'une fiche de renseignement individuelle que nous avons élaboré et remplie (Annexe).

Cette fiche comporte :

- Informations sociodémographiques
  - Age,
  - Sexe
  - profession,
  - tabagisme
  - niveau d'instruction,
  - Etat civil,
- Données d'ordre Clinique :
  - ATCD personnels, (médicaux et chirurgicaux)
  - ATCD familiaux,
  - transfusion,
  - motif de consultation,
  - les causes de l'insuffisance rénale chronique,
  - Date et début de dialyse,
  - anémie,
  - traitement de médicamenteux,
  - régime alimentaire,

- Données d'ordre Biologique :
  - ferritine,
  - vitamine b12,
  - l'acide folique,
  - TSH,
  - les paramètres du stress oxydant.

### II.4. Recueil des échantillons

#### II.4.1 les conditions du prélèvement

Les analyses sont effectuées sur un sang veineux prélevé sur deux tubes ;

- un tube à l'héparinate de sodium
- un tube EDTA.

Pour assurer la traçabilité des résultats, Tous ces tubes sont étiquetés et répertoriés de manière précise (nom, prénom du patient et un numéro d'enregistrement).

Pour chaque prélèvement sanguin, nous avons réalisé des dosages des paramètres toxicologiques ainsi qu'un bilan biochimique.

Pour les patients hémodialysés, Le prélèvement sanguin a été effectué tout juste avant la séance d'hémodialyse.

-Les prélèvements ont été acheminé rapidement aux laboratoires (service de biochimie CHU Tlemcen et laboratoire de recherches Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition (PPABIONUT) au niveau du département de Biologie, Faculté des Sciences de la nature, Vie, Terre et Univers, SNVTU, Université de Tlemcen.

#### II.4.2 Phase pré-analytique

Les tubes ont été centrifugés dans une centrifugeuse type Human HuMax 14 K® (figure 13) pendant 10 min à 3000 tours /min à température ambiante, afin de récupérer le plasma.

Le culot restant est lavé avec l'eau physiologique, les érythrocytes sont lysées par addition d'eau distillée glacée, les débris cellulaires sont éliminés par centrifugation à 4000 tours pendant 15 minutes. Finalement le lysat érythrocytaire (le surnageant) est récupéré, ensuite on les a conservé dans des Eppendorf à température de -20°C au sein du laboratoire.

### A- Les appareils

- La centrifugeuse: Centrifugée le sang totale.



Figure 21: La centrifugeuse.

- Automate pour le dosage biochimique: calcium, acide folique, urée, créat.



Figure 22 : Automate biochimie Dimension® RXL Max.

-Automate immulite Pour le dosage des paramètres tels que les TSH.



Figure 23 : Automate hormonale immulite 2000 xpi.

- Bain marie pour incuber les échantillons.



Figure 24 : bain marie.

- un spectrophotomètre pour effectuer la lecture de la densité optique.



Figure 25: un spectrophotomètre.

**B- Les réactifs :** ferritine, vitamine b12, l'acide folique, TSH,

MDA, GSH, CAT.

**C- Autres :**

-les seringues 05 ml, 10ml.

-les tubes (Héparine, EDTA, Sec).

-les micropipettes (100  $\mu$ l, 300  $\mu$ l, 500  $\mu$ l, 1000  $\mu$ l).

-les embouts (jaune, bleu).

-les eppendorfs.



Figure 26 : eppendorf.



Figure 27 : les tubes.

### II.4.3. Dosages des paramètres biologiques

#### II.4.3.1 Les paramètres étudiés

- **Urée**
- **créatinine**

Les dosages quantitatifs de **l'urémie et la créatininémie**, ont été réalisés directement depuis le plasma sur un automate SIEMENS Dimension RXL Max® (figure 15).

- **Ferritine**
- **VitB12**
- **Acide folique**
- **TSH**

Le dosage de la TSH, Ferritine, Vit B12, et l'acide folique a été effectué par l'automate Siemens Immulite R 2000 XPI® (figure 14).

- **Marqueurs du stress oxydant (paramètres toxicologiques)**
  - **MDA**

- GSH

### II.4.3.2.Méthodes de dosage

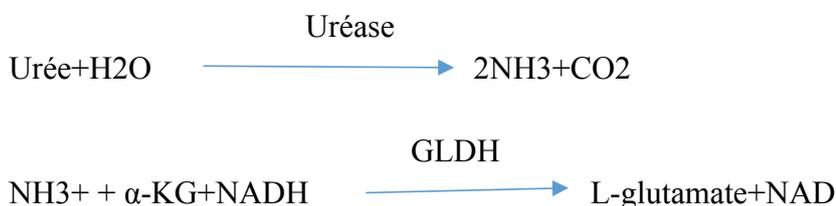
Avant de traiter les différents échantillons, l'automate doit être étalonné en utilisant des calibrant spécifiques pour chaque paramètre.

Ensuite, on fait passer des contrôles lyophilisés Siemens® reconstitués par l'eau distillée. C'est le contrôle de qualité.

#### a. Principe de dosage de l'urémie

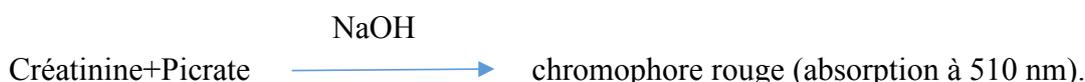
La méthode BUN utilisée sur le système de chimie clinique Dimension® est un test de diagnostic in vitro conçu pour la détermination quantitative de l'azote uréique dans l'urine, le sérum et le plasma humain.

L'uréase hydrolyse spécifiquement l'urée pour former de l'ammoniac et du dioxyde de carbone. l'ammoniac est utilisé par l'enzyme glutamate déshydrogénase (GLDH) pour amener de manière réductrice l' $\alpha$ -cétoglutarate ( $\alpha$ -KG), avec une oxydation simultanée du nicotinamide-adénosine dinucléotide (NADH) réduit. Le changement d'absorbance à 340 nm du à la disparition du NADH est directement proportionnel à la concentration de BUN dans l'échantillon et se mesure grâce à une technique cinétique bichromatique (340,383 nm).



#### b. principe de dosage de la créatininémie

La méthode CRE2 utilise une technique impliquant la cinétique de Jaffé modifiée. En présence d'une base forte telle que NaOH, le picrate réagit avec la créatinine pour former un chromophore rouge. Le taux d'augmentation de l'absorbance à 510 nm due à la formation de ce chromophore est directement proportionnel à la concentration de créatinine dans l'échantillon. il se mesure grâce à une technique cinétique bichromatique (510,600 nm). La bilirubine est oxydée par le ferricyanure de potassium pour éviter les interférences.



**c. Principe du dosage de la vitamine B12**

La technique automatisée sur l'analyseur Immulite 2000 est une technique par compétition en phase solide avec une révélation par chimiluminescence enzymatique.

La première étape consiste à séparer la vitamine B12 de ses protéines « acceptrices » et à la transformer en cyanocobalamine par prétraitement de l'échantillon en milieu alcalin, en présence de dithiothréitol DDT et de cyanure de potassium KCN dans un tube à essai ne contenant aucune bille.

La seconde étape correspond au dosage immunologique par compétition.

Au terme de 30 minutes d'incubation, l'échantillon traité est transféré dans un second tube de réaction contenant une bille de polystyrène revêtue de vitamine B12 et un facteur intrinsèque de porc (FI).

Lors des 30 minutes d'incubation suivantes, la vitamine B12 présente dans l'échantillon entre en compétition avec la vitamine B12 fixée sur la bille pour se lier avec le facteur intrinsèque de porc. L'anticorps anti FI de porc marqué à la phosphatase alcaline est ensuite introduit et se lie à n'importe quel FI de porc qui est immobilisé sur la bille revêtue de vitamine B12, au cours des 30 dernières minutes d'incubation. Le conjugué enzymatique non-lié est éliminé par un lavage accompagné de centrifugation. Le substrat chimiluminescent est alors ajouté. La quantité de lumière émise est donc inversement proportionnelle à la concentration de vitamine B12 présente dans l'échantillon.

**d. Principe du dosage de l'acide folique**

Comme pour la vitamine B12, la technique développée sur l'Immulite 2000 nécessite deux étapes.

La première étape consiste en un traitement de l'échantillon clinique de sérum, de plasma ou de sang total additionné d'acide ascorbique (pour la mesure du folate des globules rouges). L'échantillon, de même que l'acide folique marqué avec le ligand, est tout d'abord traité par le dithiothréitol (DTT) dans un tube à essai ne contenant aucune bille, puis avec de la soude/ du cyanure de potassium (NaOH/ KCN). La seconde étape correspond au dosage immunologique par compétition proprement dit. Elle nécessite deux cycles : un premier cycle de compétition immunologique et un deuxième cycle de révélation. L'échantillon traité est transféré dans un second tube à réaction contenant une bille de polystyrène revêtue d'anticorps murin anti-protéine porteuse de folate et de protéine porteuse du folate (FBP). Au cours des 30 minutes d'incubation, l'acide folique libéré par les protéines porteuses présentes dans l'échantillon entre en compétition avec l'acide folique marqué avec le ligand pour les sites de liaison de la FBP. La bille est lavée et de l'anti-ligand marqué à la phosphatase alcaline est ajouté. Lors de la dernière incubation de 30 minutes, l'antiligand marqué à la phosphatase alcaline se lie au folate marqué avec le ligand qui a réagi avec la bille au cours de la première incubation. Le conjugué enzymatique non lié est éliminé par un lavage accompagné de centrifugation. Comme pour la vitamine B12, le substrat

chimiluminescent est ajouté. La quantité de lumière émise est inversement proportionnelle à la concentration en folates présente dans l'échantillon.

**e. Principe du dosage de la TSH**

IMMULITE 2000 TSH 3ème Génération est un dosage chimiluminescent immunométrique en phase solide de type sandwich.

Le sérum des patients est incubé avec un excès d'anticorps anti-TSH marqués à la phosphatase alcaline. Un second anticorps anti-TSH couplé à des particules magnétique est ajouté et prend en sandwich le complexe anticorps marqué –TSH. La séparation de ce complexe des formes non liés se fait par séparation magnétique et lavage successif. L'automate dispense des réactifs pour initier la réaction de chimiluminescence. Le signal obtenu et mesuré par l'appareil est directement proportionnel à la quantité de TSH présente initialement dans l'échantillon.

### f. Dosage de la ferritine

C'est un test chimiluminescent immunométrique, en deux étapes, en phase solide sur l'analyseur de type IMMULITE 2000, permettant le dosage quantitatif in vitro de la ferritine dans le sérum humain et qui a le même principe que celui du dosage de la TSH déjà cité.

#### Les valeurs de référence

Les valeurs de référence (valeurs normales) des paramètres sériques biochimiques et hormonologiques ainsi que les paramètres hématologiques chez les sujets insuffisants rénaux chroniques hémodialysés sont indiquées dans la liste ci-dessous :

- Acide folique sérique : 3-17 ng/ml (6-39 nmol/l )
- Vitamine B12 : 193-982 pg/ml (142-725pmol/l )
- TSH : 0.4-4  $\mu$ UI / ml
- Ferritine : hommes 30-350 ng /ml  
Femmes 10-150 ng / ml

Chaque laboratoire a ses propre valeur de référence.

### g. Dosage du malondialdéhyde (MDA)

Les taux de MDA au niveau du lysat érythrocytaire et du plasma sont déterminés par la méthode biochimique selon (**Nourooz-Zadeh & al, 1996**). La MDA est le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage. Après traitement acide à chaud (présence de TCA à une température de 100°C), les aldéhydes réagissent avec l'acide Thio barbiturique (TBA) pour donner un produit de condensation chromogénique de couleur rose et/ou jaune consistant en deux molécules de TBA et une molécule de MDA.

L'absorption intense de ce chromogène se fait à 532 nm. La concentration en MDA plasmatique ou érythrocytaire, exprimée en

$\mu\text{mol/l}$ , est calculée en utilisant une courbe étalon de MDA ou seulement le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ( $\epsilon = 1.56.10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$ ).

### h. Dosage de l'activité de la catalase

L'activité de la catalase érythrocytaire est déterminée selon les méthodes de **Aebi, (1974)** et **Boutine et coll. ; (1989)**. Le taux de l'activité de la catalase est mesuré au niveau du lysat érythrocytaire. Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène (**AEBI, 1974**). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de  $\text{H}_2\text{O}_2$  restant en fonction. Le milieu réactionnel contient la source enzymatique (lysate), la solution de peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Après 5 min d'incubation, le réactif titanium oxyde sulfate ( $\text{TiOSO}_4$ ) est ajouté. A l'aide d'un spectrophotomètre, la DO est lue à 420 nm contre un blanc. Les concentrations du  $\text{H}_2\text{O}_2$  restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

L'activité enzymatique de la catalase est déterminée selon la loi suivante :

$$A = \log A_1 - \log A_2$$

$A_1$  est la concentration de  $\text{H}_2\text{O}_2$  de départ.

$A_2$  est la concentration de  $\text{H}_2\text{O}_2$  après l'incubation (au bout de 5min).

L'activité spécifique est exprimée en U/ml/min de lysat érythrocytaire.

### i. Dosage du Glutathion réduit (GSH)

Le dosage du glutathion réduit (GSH) plasmatique et érythrocytaire est déterminé par la méthode colorimétrique en utilisant le réactif d'**Ellman (DTNB) (Ellman, 1959)**. Cette réaction consiste à couper la molécule d'acide 5,5dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, ce qui libère l'acide thionitrobenzoïque (TN).



Le thio-nitrobenzoïque à PH (8-9) alcalin présente une absorbance à 412 nm avec un coefficient d'extinction égal à  $13.6 \text{ mM/l/cm}^{-1}$ .

## II.5. Etude statistique

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées en utilisant le logiciel SPSS dans sa 21ème version. Nous avons présenté les résultats des variables quantitatives sous forme de moyenne  $\pm$  écart type et sexe ratio, et les variables qualitatives sous forme de pourcentage. Après l'analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre témoins (les insuffisants rénaux chroniques n'en reçoivent pas du fer) et les insuffisants rénaux chroniques recevant du fer par le test « t » de student pour les différents paramètres toxicologiques (statut oxydant/antioxydant). Les différences sont considérées significatives à  $*p < 0,05$ , très significatives à  $**p < 0,01$  et hautement significatives à  $***p < 0,001$ .

Les secteurs et les histogrammes ont également été réalisés en utilisant le programme SPSS.

**III. Résultats et discussion****III.1. Résultats**

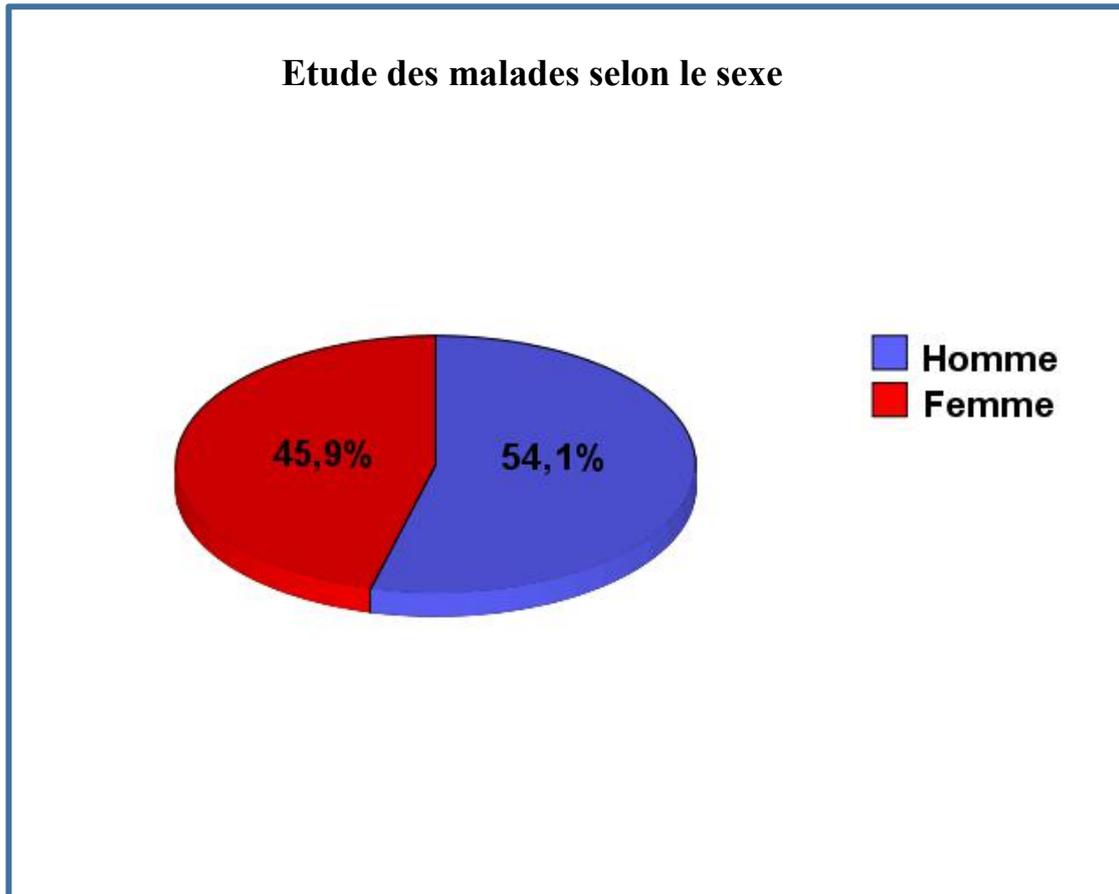
Notre étude a été menée en deux parties: la partie concerne une étude épidémiologique et la seconde concerne les dosages biologiques telles que le bilan martial et les paramètres toxicologiques (statut oxydant / antioxydant) chez les insuffisants rénaux chroniques.

**III.1.1 Etude épidémiologique:**

Cette étude a été réalisée pendant une période de 3 mois au cours de l'année 2019-2020. Les patients sous traitements sont suivis au niveau de polyclinique Aghadir Tlemcen et les patients sous dialyse au niveau du service Néphrologie de CHU-Tlemcen.

**1.a. Etude selon le sexe**

Notre série comprend 37 patients atteints d'insuffisance rénale chronique à divers stades, de 54,1% des patients de sexe masculin, contre 45,9% de sexe féminin. Nous avons noté une prédominance masculine avec un Sexe Ratio (H/F) est 1,18 (figure 28 )

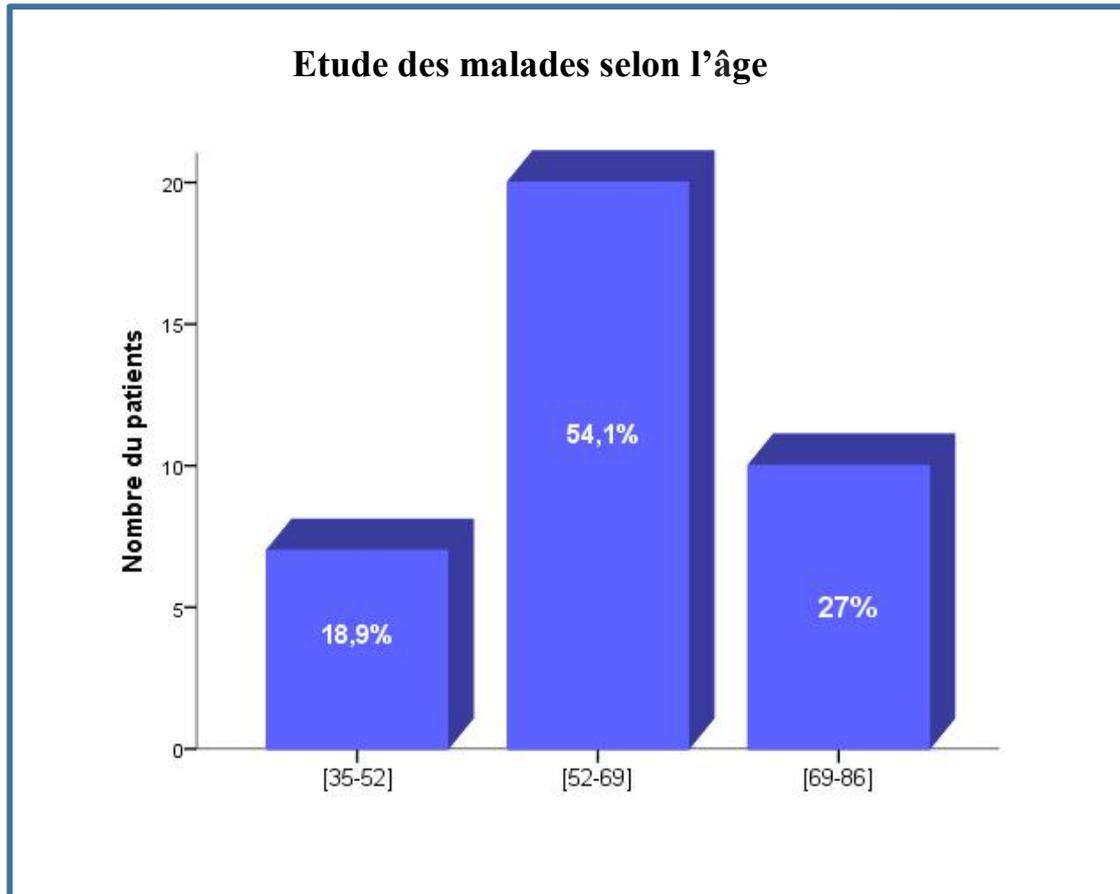


**Figure 28 :** Etude des malades selon le sexe.

### **1.b. Etude selon l'âge**

L'âge de nos patients variait entre 35 ans et 86 ans, avec une moyenne d'âge de 62,22 ans et un écart-type 12,75.

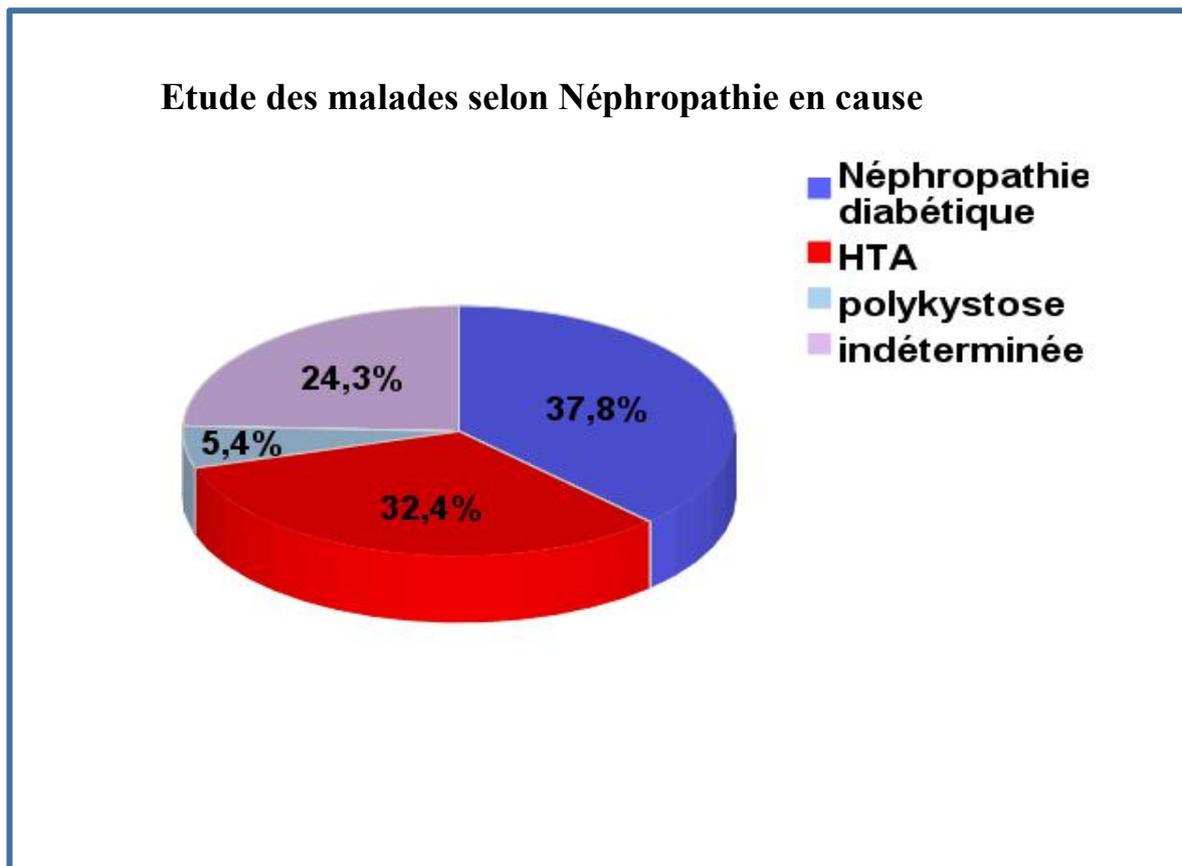
Nous avons choisi de répartir les patients en tranches d'âge de 17 ans, d'après le graphe ont remarqué une dominance d'IRC chez les sujets dont la tranche d'âge entre 52 et 69 ans (54,1% des cas ) (figure 29 ).



**Figure 29** : Etude des malades selon l'âge.

### 1.c. Etude des malades selon l'étiologie

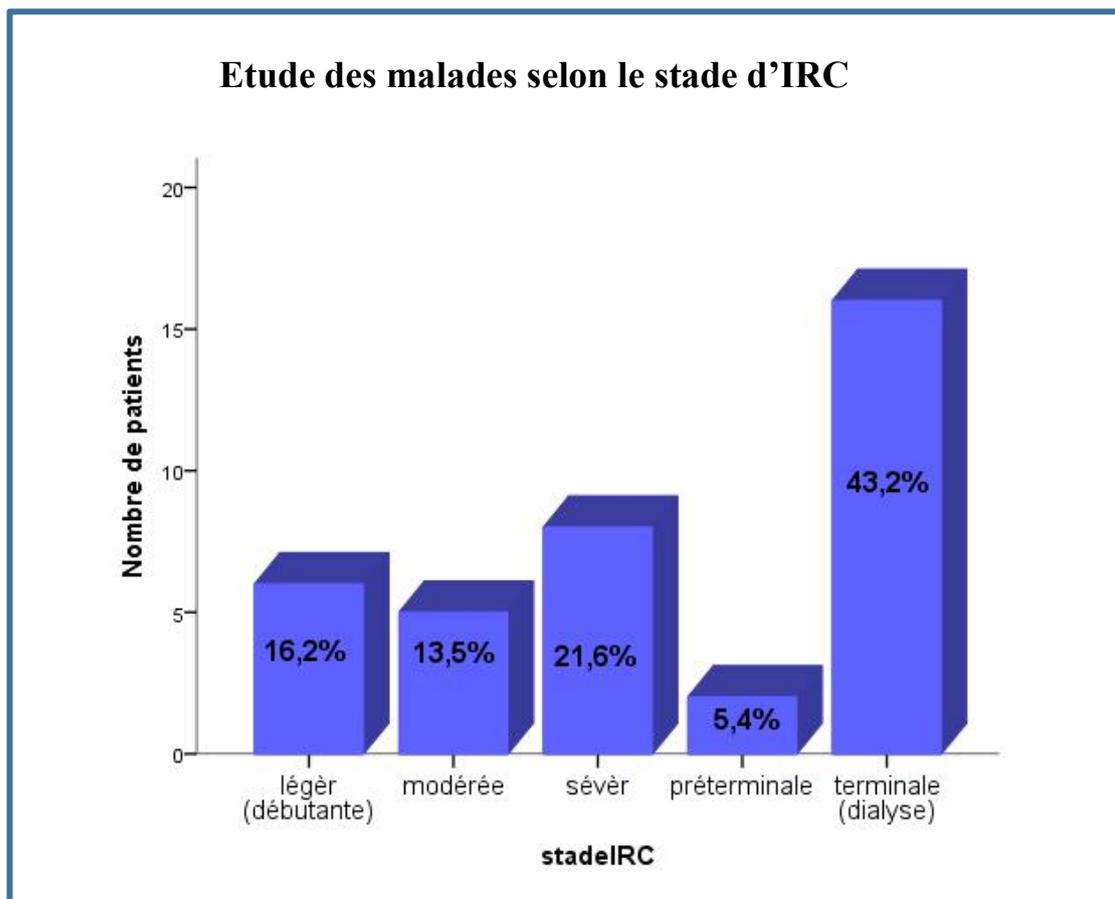
Les causes de l'insuffisance rénale chronique ont été réparties dans le graphique représentant la néphropathie d'origine diabétique comme cause dominante dans notre étude (37,8%) suivie d'une néphropathie hypertensive (32,4%), d'une néphropathie indéterminée (24,3%) et d'une faible proportion d'origine polykystose rénale (5,4%) (figure 30).



**Figure 30** : Etude des malades selon l'étiologie.

#### **1.d. Etude des malades selon la sévérité (le stade) de l'IRC**

Les stades de l'insuffisance rénale chronique étaient réparties comme suit : 16,2% de premier stade léger (débutante), 13,5% de stade modérée, 21,6% de stade sévère, 5,4% de stade préterminal, et 43,2% de stade terminal (hémodialyse) (figure 31)



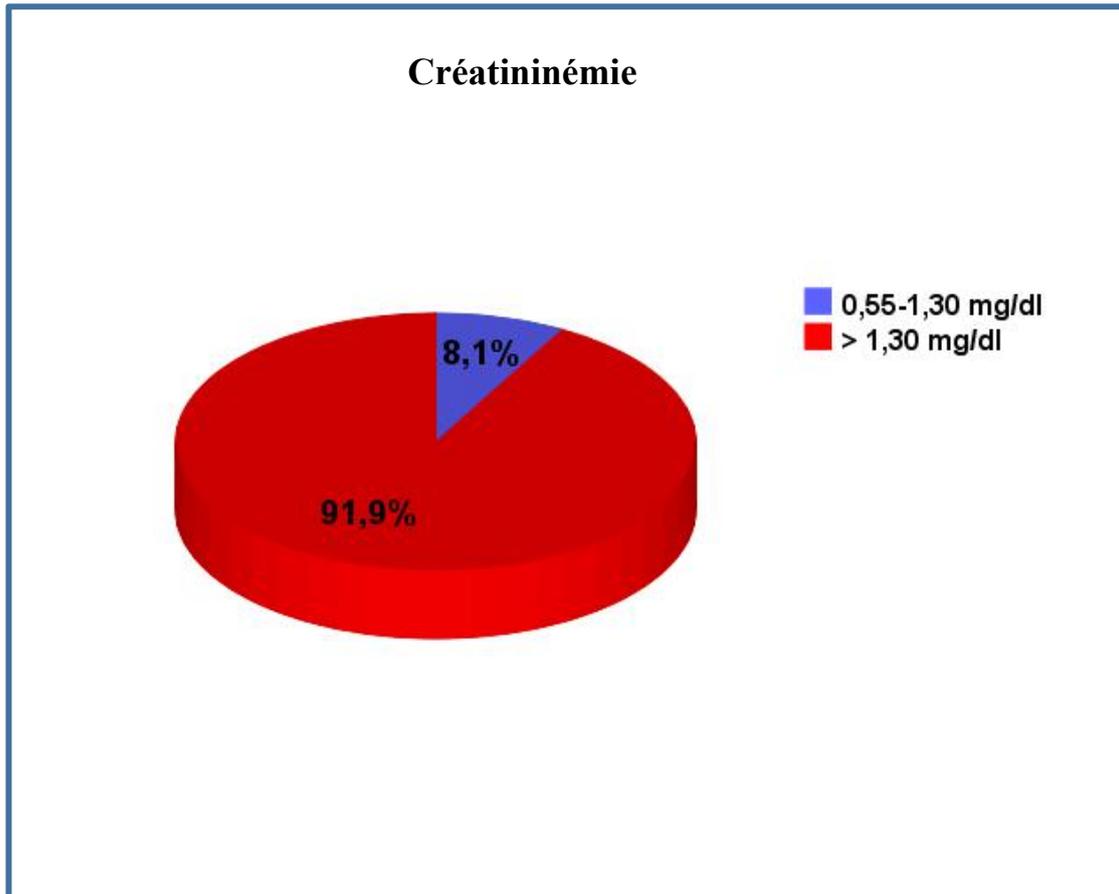
**Figure 31** : Etude des malades selon le stade d'IRC.

### III.1.2. Bilan rénale

#### 2.a. La Créatininémie

La créatininémie moyenne calculée est de 4,81 mg/dL avec un écarte type de 3,54 mg/dL chez les patients de tout sexe confondu.

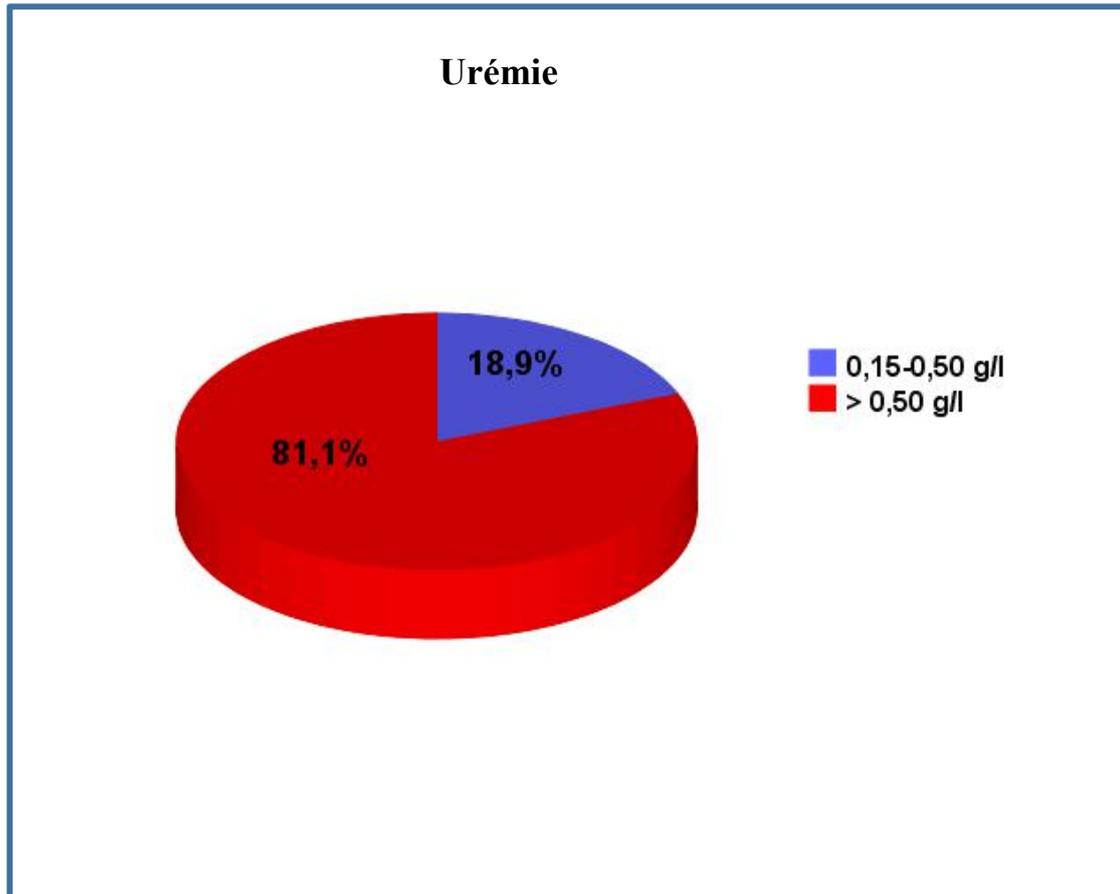
Nous avons noté une hypercréatininémie chez presque tous les patients avec 91,9%, contre 8,1% des patients avec un taux normal (figure 32).



**Figure 32 :** La répartition de la Créatininémie chez les patients d'IRC.

## 2.b. L'Urémie

La moyenne calculée d'Urée est de 1,03 g/l avec un écarte type de 0,56 chez les patients tout sexe confondu. Nous avons observé un faible pourcentage d'urée normal 18,9% par rapport à 81,1% des patients avec un taux supérieur à la normal (figure 33 ).

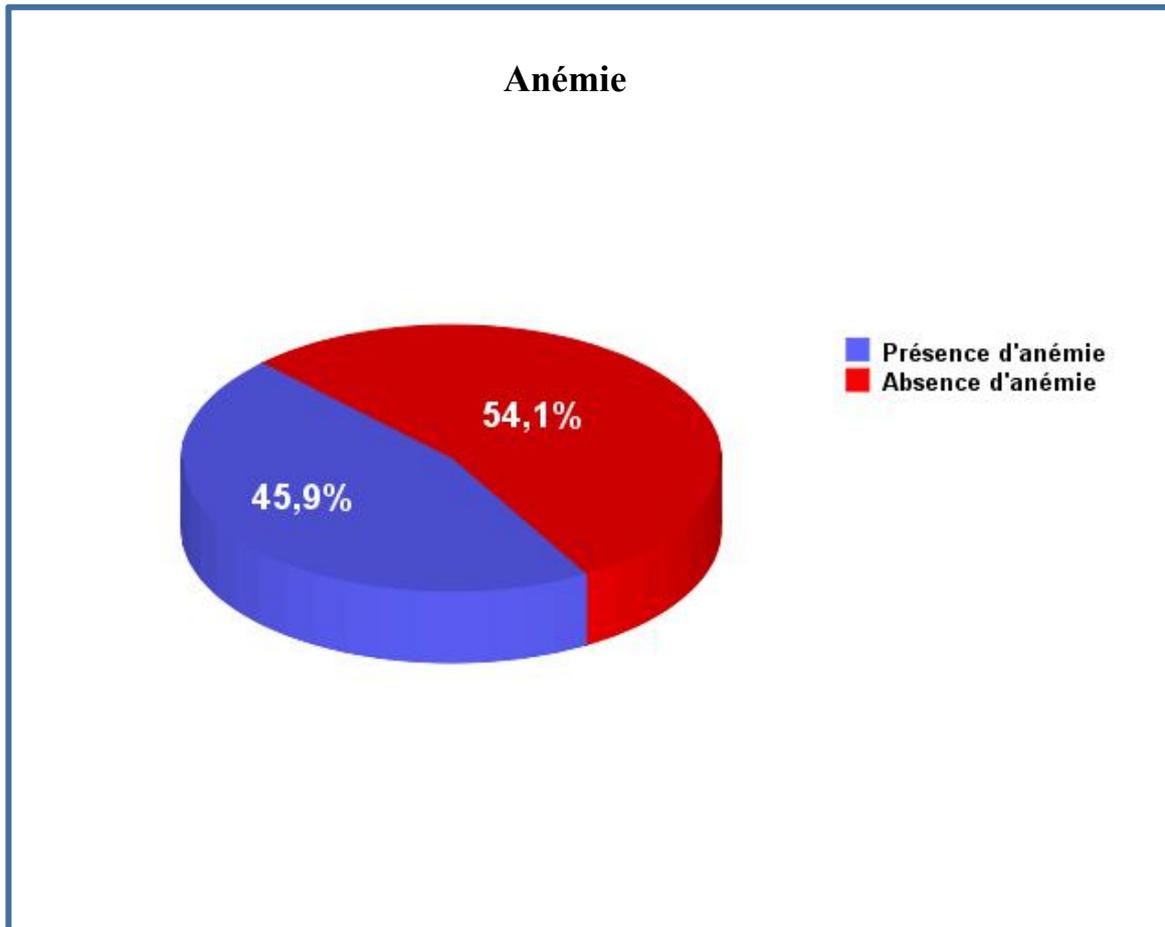


**Figure 33 :** La répartition d'urémie chez les patients d'IRC.

### III.1.3. L'anémie

#### 1.3.1. Etude de sujets anémiques selon les patients.

Notre série comprend 37 patients atteints d'insuffisance rénale chronique à différents stades, dont 45,9% ( 17 sujets anémiques: 7 hommes et 10 femmes) ont une anémie, par contre 54,1% qui ne souffraient pas d'anémie (figure 34)



**Figure 34 :** La présence d'anémie chez les patients d'IRC.

### 1.3.2. Le bilan martial

#### a. La ferritinémie

Le graphique montre que les femmes souffrent d'hyperferritinémie (7 femmes) par rapport aux hommes avec une carence importante (6 hommes), alors que nous avons constaté le même nombre de femmes et d'hommes avec un taux normal de ferritinémie et une légère carence chez les femmes (2 femmes) (figure 35).

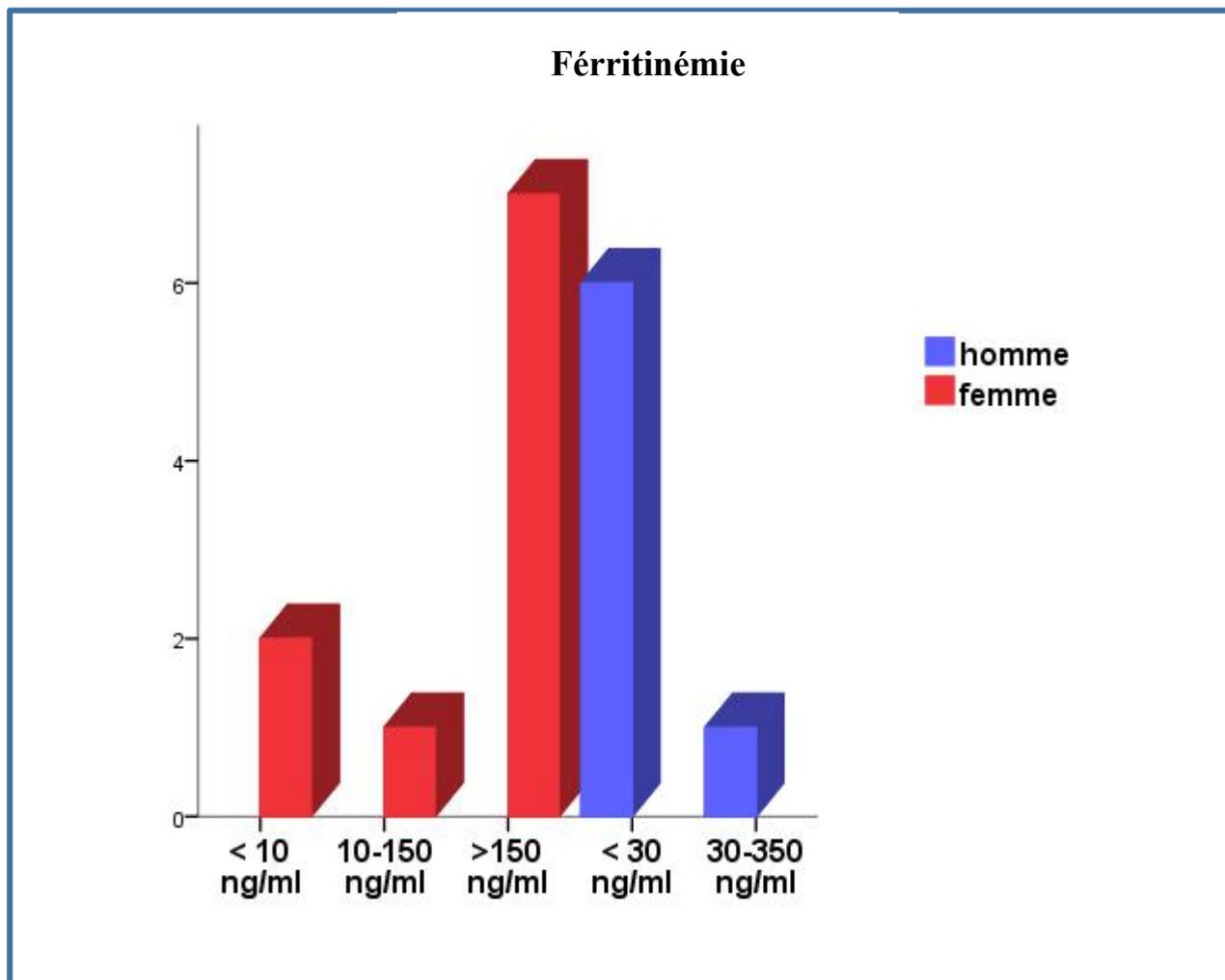
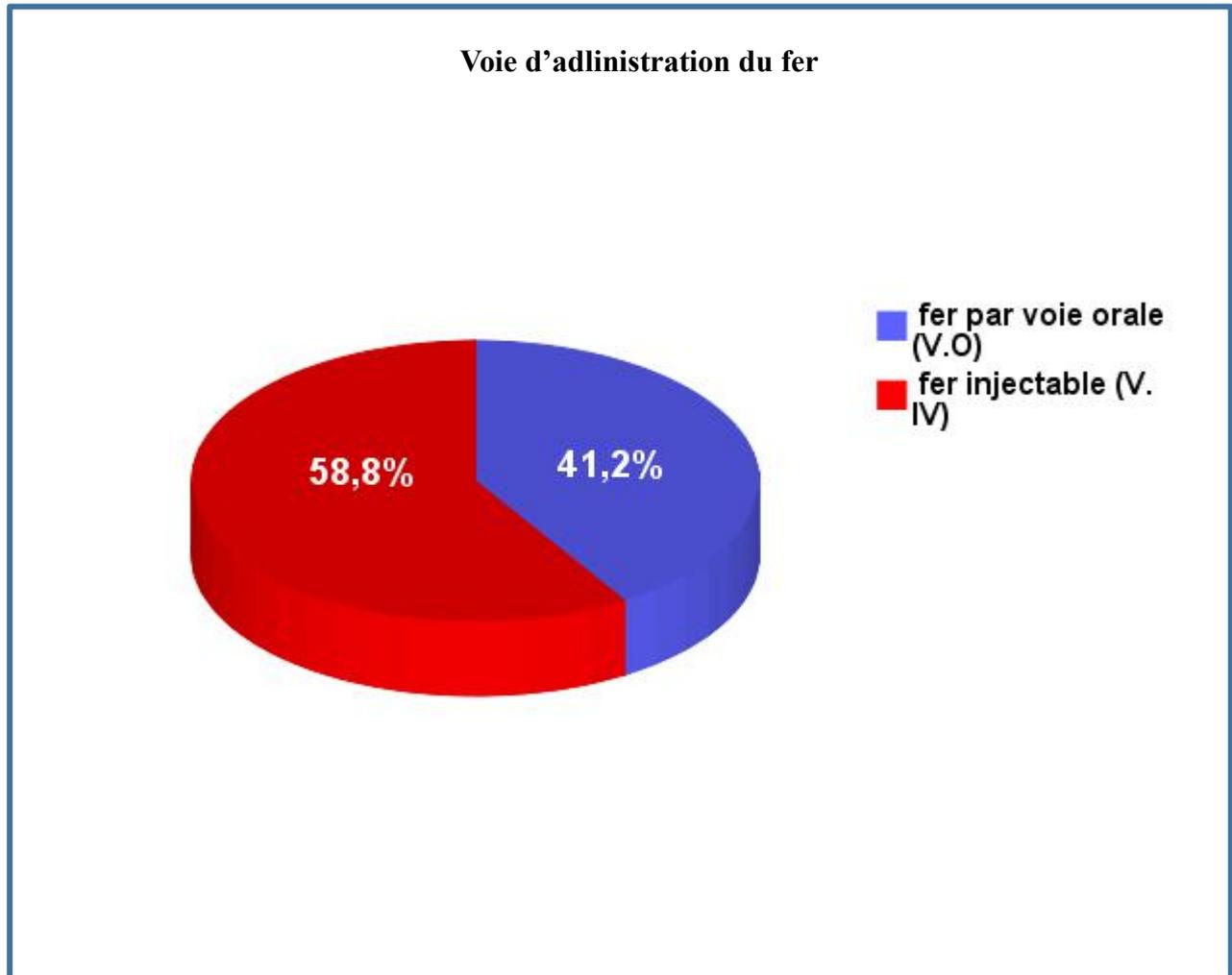


Figure 35 : La répartition de la férritinémie selon le sexe.

**b. La prise médicamenteuse (fer par V.O ou par V.IV)**

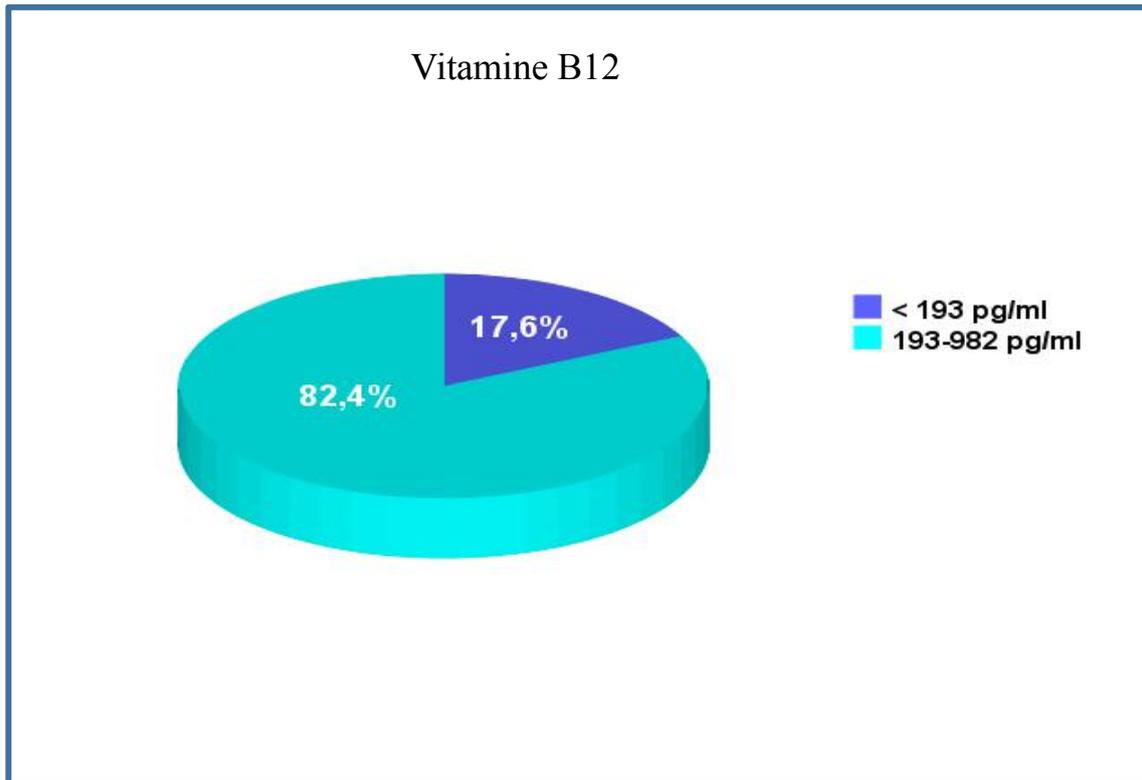
la répartition de 17 patients atteints d'insuffisance rénale chronique avec une anémie selon la prise médicamenteuse, on a 58,8% sous fer injectable, alors que le fer par voie orale représente 41,2% (figure 36 ).



**Figure 36 :** La répartition des patients en fonction de la supplémentation en fer.

### c. La vitamine B12

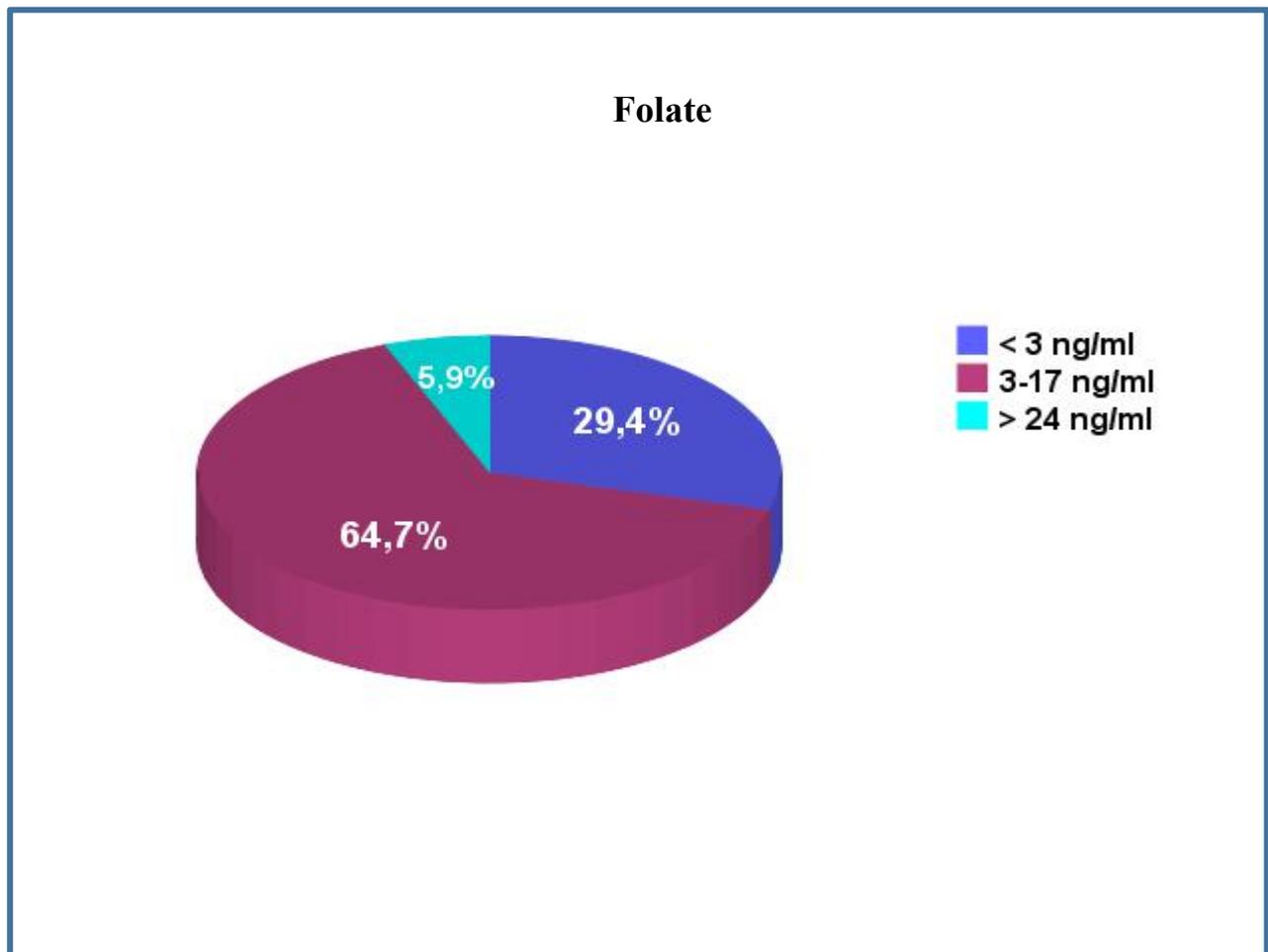
Selon notre population de 17 sujets anémiques on a 82,4% des patients ont un niveau normal de vitamine b12, contre 17,6% avec une carence (figure 37).



**Figure 37 :** La répartition des malades en fonction du taux de la vitamine b12.

#### **d. L'acide folique**

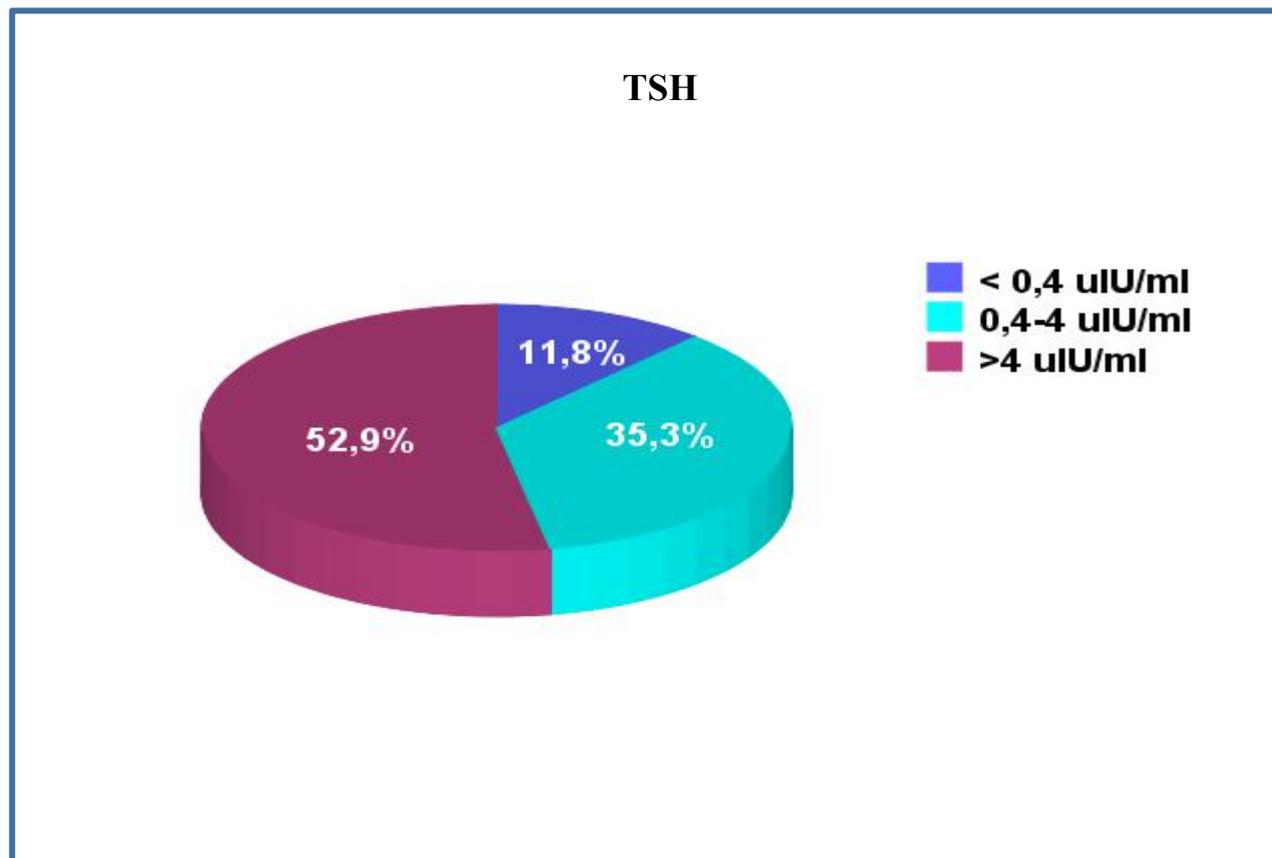
D'après nos résultats, nous avons constaté que la majorité des patients ont un taux normal de vitamine B9 64,7%, 29,4% étaient déficients et seulement 5,9% avec hypervitaminose (figure 38).



**Figure 38** : La répartition des malades en fonction du taux de l'acide folique.

### 1.3.3. Thyroid Stimulating Hormone (TSH)

Selon le secteur, on note qu'environ la moitié des patients souffrent d'hyperthyroïdie 52,9%, 35,3% ont un taux normal et 11,8% ont une hypothyroïdie (figure 39).



**Figure 39:** La répartition des malades en fonction du taux de la TSH.

### III.1.4. Statut oxydant / antioxydant

#### 4.1. Caractéristiques de la population étudiée

Notre population étudiée est composée de 37 patients atteints d'insuffisance rénale chronique à divers stades répartis en 17 patients recevant du fer (cas) comparés à 20 patients qui n'en reçoivent pas de fer (témoins) de tout sexe confondus.

#### 4.2. Les paramètres du statut oxydant / antioxydant

##### 4.2.1. Teneurs plasmatiques et érythrocutaires en MDA chez la population étudiée

( Figure 40 Tableau 09)

D'après nos résultats on note une augmentation hautement significative ( $***P < 0,001$ ) en MDA plasmatiques chez les patients atteints d'IRC recevant du fer comparés aux patients témoins, Alors que on observe une variation significative très augmentée en MDA érythrocutaires ( $**P < 0,01$ ) chez les

patients d'IRC supplémentés en fer par rapport aux témoins (figure 40).

#### 4.2.2. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en GSH chez la population étudiée

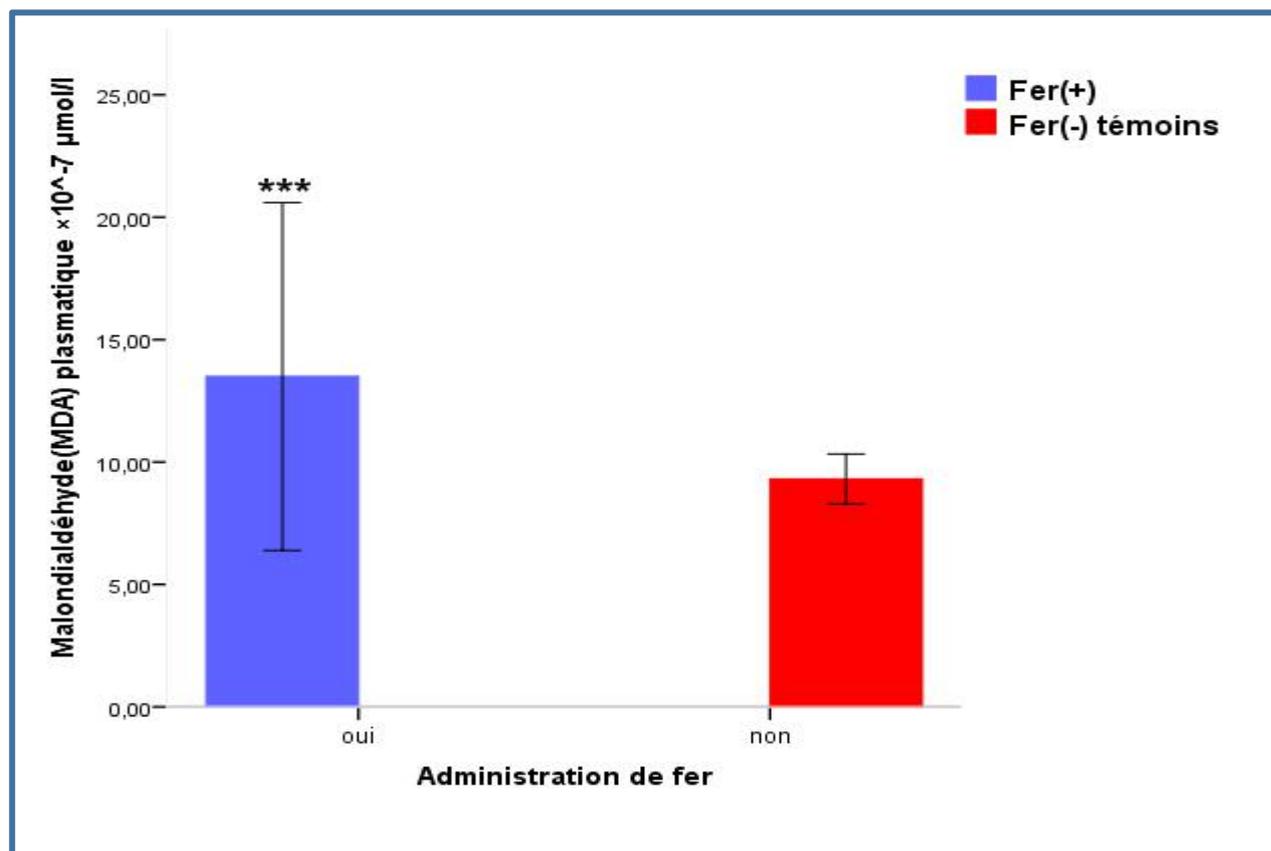
( Figure 41 Tableau 09)

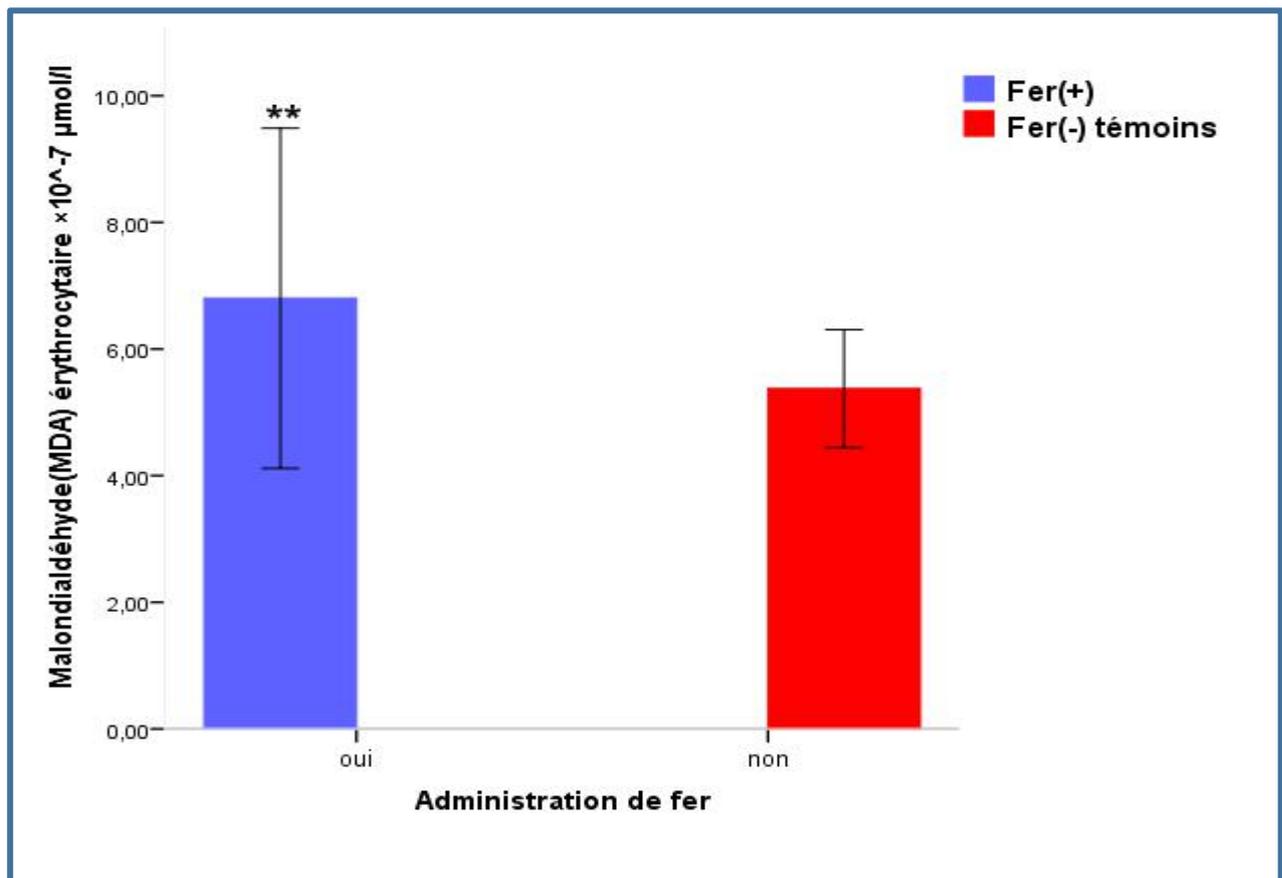
Les teneurs plasmatiques en GSH diminuent très significativement (\*\*P < 0,01) chez les patients atteints d'IRC recevant du fer par rapport aux patients témoins, tandis que les teneurs érythrocytaires en GSH diminuent significativement (\*P < 0,05) chez les patients atteints d'IRC recevant du fer par rapport aux patients témoins (figure 41).

#### 4.2.3. Activité érythrocytaire de l'enzyme catalase chez la population étudiée

( Figure 42 Tableau 09)

Une légère diminution significative (\*P < 0,05) en catalase érythrocytaires chez les patients atteints d'IRC recevant du fer comparés aux patients témoins (figure 42).



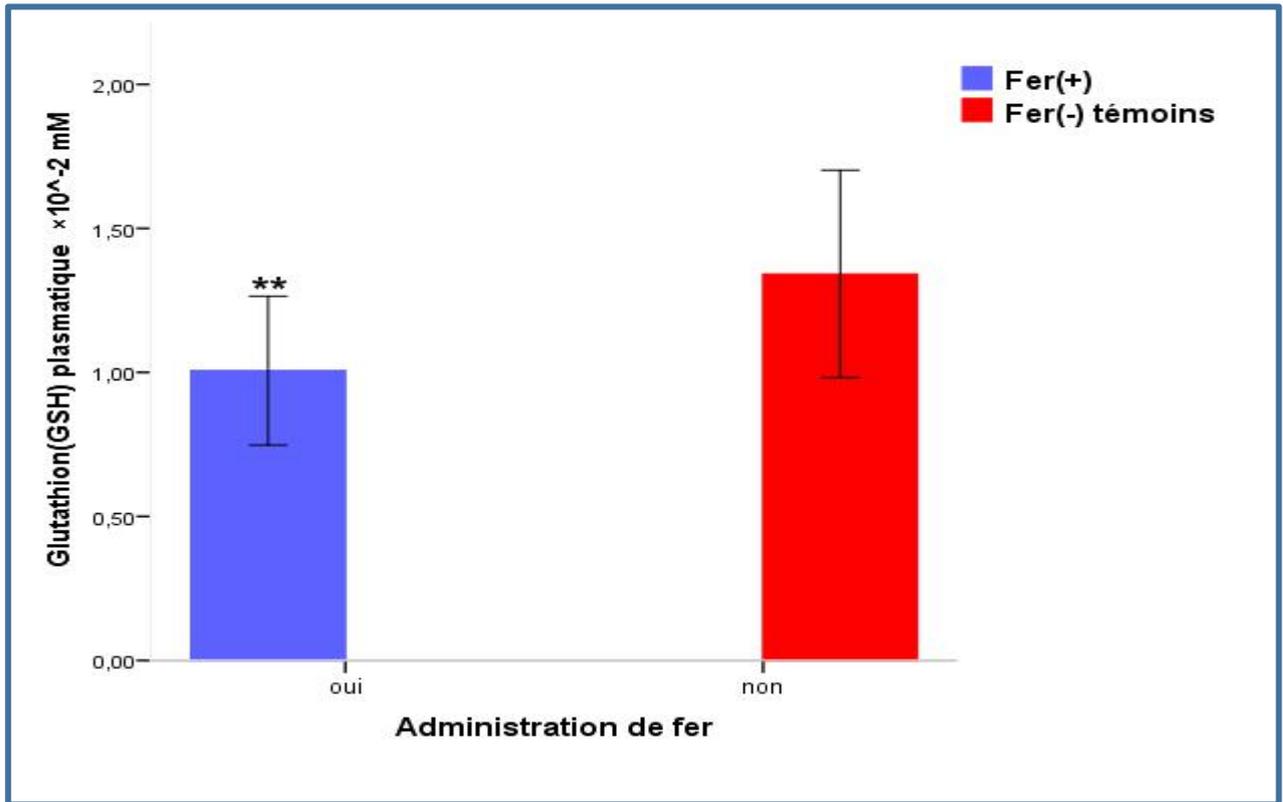


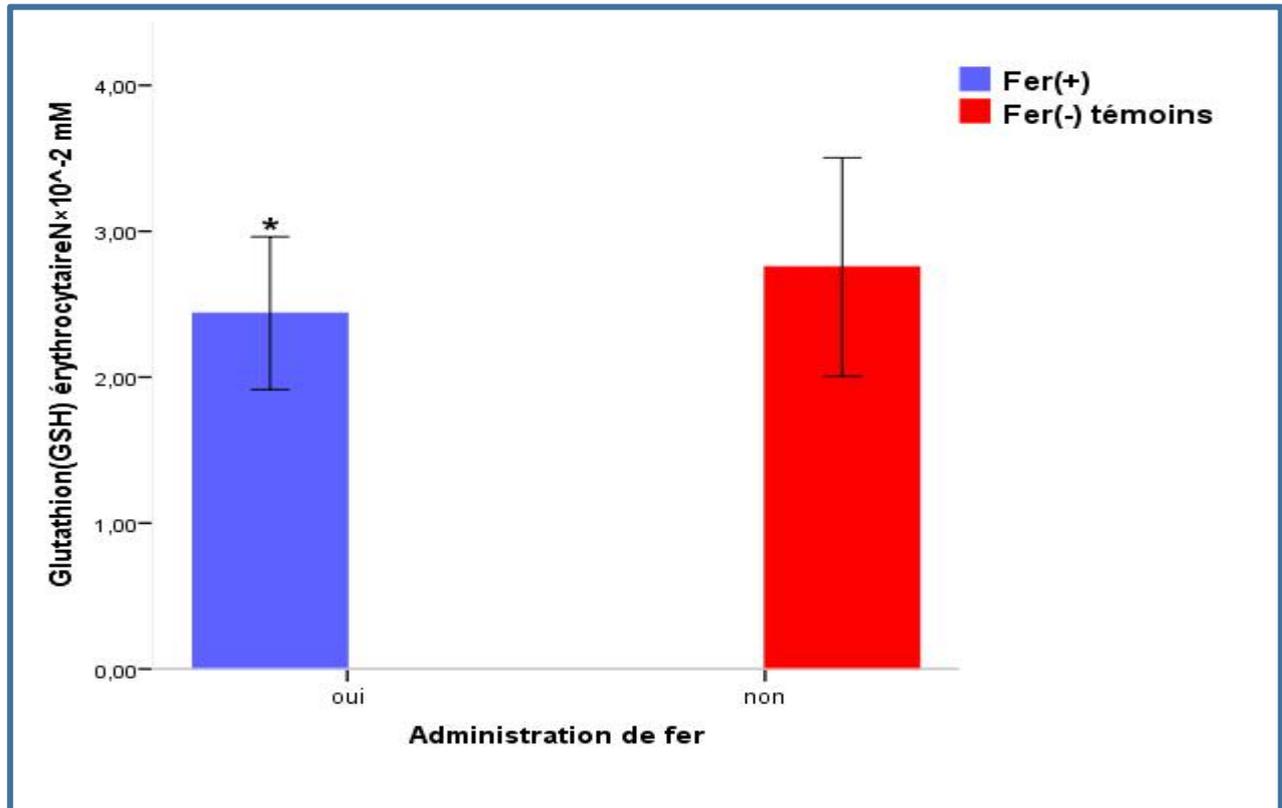
**Figure 40 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde (MDA) chez la population étudiée.**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecat type. La comparaison des moyennes entre patients atteints d'insuffisance rénale chronique recevant du fer et les témoins (IRC qui n'ont pas reçu de fer) est effectuée par le test « t » de student après analyse de variance.

\*\*P < 0,01 différence très significative.

\*\*\*P < 0,001 différence hautement significative.



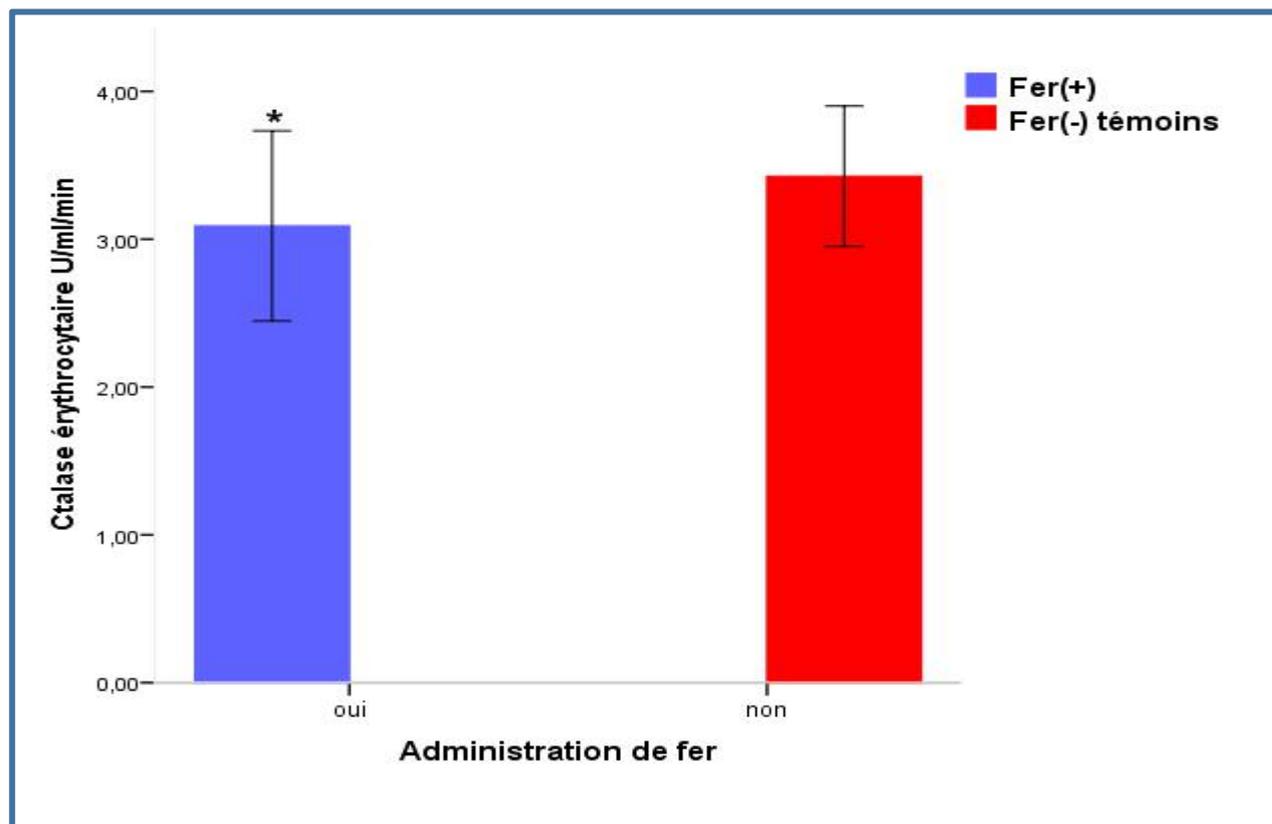


**Figure 41 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en glutathion réduit (GSH) chez la population étudiée.**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type. La comparaison des moyennes entre patients atteints d'insuffisance rénale chronique recevant du fer et les témoins (IRC qui n'ont pas reçu de fer) est effectuée par le test « t » de student après analyse de variance.

\*P < 0,05 différence significative.

\*\*P < 0,01 différence très significative.



**Figure 42 : Activité érythrocytaire de l'enzyme catalase chez la population étudiée.**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type. La comparaison des moyennes entre patients atteints d'insuffisance rénale chronique recevant du fer et les témoins (IRC qui n'ont pas reçu de fer) est effectuée par le test « t » de student après analyse de variance.

\*P < 0,05 différence significative.

#### 4.3. Réparation des résultats de l'analyse toxicologique chez IRC recevant du fer.

**Tableau 09 :** Répartition des résultats de l'analyse toxicologique chez les patients atteints d'IRC recevant du fer ( moyenne  $\pm$  écart type).

Paramètre	MDA ( $10^{-7}$ $\mu$ mol/l)	GSH ( $10^{-2}$ mmol/l)	Catalase ( $\mu$ g/l)
Plasma	13,4969 $\pm$ 15,17540	1,0060 $\pm$ 0,50267	/

<b>Lysat</b>	6,8024±5,74066	2,4382±1,01781	3,0896±1,25039
--------------	----------------	----------------	----------------

### III.2. Discussion

D'après notre étude on remarque que l'IRC affecte plus d'hommes (54,1%) que de femmes (45,9%) avec un sexe-ratio (1,18), ces valeurs sont très proches avec une étude réalisée au niveau du CHU Ibn Rochd de Casablanca, Maroc, qui ont obtenue un sexe-ratio de (1,2) [91].

Une autre étude à Madagascar indique que le sex-ratio est de (1,46) [92]. Comme plusieurs études menées en Algérie et ailleurs ont montré cette prédominance masculine (Niamkey, 1997).

L'évolution de la maladie rénale plus grave chez les hommes que les femmes pourrait *être* expliquer par l'influence des hormones mâles [71], et par le facteur tabagisme qui augmente également le risque de progression de l'IRC [93].

Selon notre étude, nous avons constaté que la tranche d'âge la plus touché entre 52 et 69 ans a un pourcentage de 54,1%, avec un âge moyen de 62,22 ans par rapport aux sujets jeunes qui sont moins touchés, ce qui est remarquable à l'étude réalisée au Centre Médical du Centre-Ville Lubumbashi, Congo, indique que l'âge moyen était de 51, 38 ans avec la tranche d'âge la plus touchée comprise entre 50-59 ans a un pourcentage de 36,68% [94]. Contrairement à une autre étude faite à l'Hôpital de Rouïba, Algérie, en 2017 trouvait des résultats montrant que l'IRC touche plus fréquemment les sujets jeunes entre 24 et 44 ans.

Chez nos patients, la néphropathie diabétique est la cause la plus fréquente qui représente 37,8% ce qui est cohérente avec une étude menée sur 223 patients au CHU de Brazzaville, où la néphropathie diabétique représente 27,3% [95]. La néphropathie hypertensive représente 32,4%, ce résultat rejoint une étude réalisée au CHU de Treichville (33,5 %) [96].

L'évaluation rénale montre que 81,1% des patients ont une hyperurémie, avec une moyenne de  $1,03 \pm 0,56$  g/l, Alors que 91,9% ont une hypercréatininémie avec un taux moyen de

$4,81 \pm 3,54$  mg/dL. ces valeurs sont très proches à ceux cité par l'étude menée sur 102 patients au niveau du service de néphrologie de (EHU) d'Oran qui trouvait une moyenne d'urémie de  $1,05 \pm 0,34$  g/l et  $4,17 \pm 1,14$  mg/dl de la créatininémie [97].

Notre étude a inclus 37 patients atteints d'IRC, dont 45,9% sont anémiques (17 sujets), ce qui est cohérent avec le résultat d'une étude réalisée en France 2003 qui a révélé une anémie chez 43,7% des patients [98].

Au cours de notre étude de l'anémie chez les patients atteints d'IRC en évaluant l'équilibre martial, nous avons observé que le taux moyen de la ferritinémie est de 257,05 ng/ml, ce qui est incompatible avec une étude menée au CHU-Mali, qui a trouvée une ferritinémie moyenne de 1245 ng/ml [99].

Nos résultats représentent une hyperferritinémie chez 41,18%, par contre 47,06% des patient ayant une hypoferritinémie, ces valeurs sont comparables à une étude réalisée au CNHU-HKM de Cotonou, Bénin, qui montrait une hyperferritinémie chez 66,8% des patients , Ce qui peut s'expliquer par une surcharge en fer. Alors qu'elle a indique que 30,4% des patients présentent une hypoferritinémie, en raison d'une carence martial, comme le syndrome inflammatoire dans la maladie rénale chronique joue également un rôle très important en affectant le taux de ferritine [100].

Sur le plan thérapeutique, chez 17 patients sous traitement martial, 58,8% des patients ont été supplémentés en fer injectable, ce qui est très proche d'une étude menée au niveau du CHU-Mali qui rapportait 66,7% des patients sous fer injectable [99]. Alors que nous avons trouvé 41,2% des patients supplémentés en fer oral qui n'étaient pas d'accord avec ceux réalisés au CNHU-HKM de Cotonou, qui représentaient la majorité des patients sous fer oral [100].

Cette variation entre la supplémentation en fer par voie orale et par injection peut s'expliquer par le fait que la correction d'un déficit en fer par voie orale peut prendre plusieurs mois, et les patients peuvent également connaître un stock martial effondré qui ne peut être corrigé que par des préparations injectables de fer (notamment chez les hémodialysés) [101].

En revanche, notre étude a montré que 17,6% des patients avaient une carence en vitamine B12 et 29,4% avec une carence en vitamine B9 (acide folique), ce qui pourrait être comparé à une étude réalisée au Mali [99].

Selon une évaluation thyroïdienne par le dosage de la TSH, nous avons trouvé une hypothyroïdie chez 11,8% des patients et 52,9% avec une hyperthyroïdie, ces résultats sont incomparables avec une étude au niveau du CHU Ibn Sina à Rabat, qui avait la prévalence d'hypothyroïdie chez 28% des patients et il n'y avait aucun cas d'hyperthyroïdie [102].

L'hypothyroïdie s'explique souvent par son association à une anémie normochrome normocytaire due à une anomalie érythrocytaire [103]. D'autre part, l'hyperthyroïdie est fréquemment associée à des anomalies hématologiques [104].

D'après nos résultats nous avons constaté que l'origine d'anémie chez notre population d'IRC de 17 sujets anémiques de type normochrome normocytaire est multifactoriels dont ces causes : des états

carenciels (Acide folique, fer, et vitamine B12), Les dysthyroïdies (L'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie).

les patients atteints d'IRC, connaissent une augmentation des composés pro-oxydants et une diminution des composés antioxydants, ce qui provoque un stress oxydatif conduit à des dommages cellulaires au niveau (lipides, protéines et acides nucléique). En effet chez les patients hémodialysés, le contact du sang avec la membrane de dialyse et le circuit extracorporel peut augmenter la production de radicaux libres. De plus, les hémodialysés présentent un déficit de substances anti-oxydantes lié aux pertes pendant la dialyse et aux apports diététiques restreints [105].

Tenant également compte de la carence en fer, qui est un problème clinique majeur lors d'IRC, qui provoque une anémie due à une carence martiale et une perturbation du métabolisme cellulaire dans de nombreuses réactions, ce qui nécessite une supplémentation orale ou intraveineux du fer ce dernier est classé comme un pro-oxydant en cas de surcharge [101]. Pour cela, nous avons déterminé le statut des antioxydants/antioxydants en évaluant les marqueurs de la peroxydation lipidique et des enzymes antioxydantes chez nos patients. Ces dernières années, des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes impliqués dans la destruction progressive des néphrons. À travers ces recherches, on pourra évaluer le stress oxydant chez les patients atteints d'IRC, ce qui est basé sur le dosage du marqueur de la peroxyde lipidique le plus fréquemment utilisé, où il garde toujours sa place dans les études et les recherches sur l'IRC, est le malondaldéhyde (MDA), nos résultats montrent que les concentrations plasmatiques et érythrocytaires augmentent de manière significative chez les patients avec IRC supplémenté en fer par rapport aux témoins (IRC qui n'en reçoivent pas du fer), ces valeurs sont très proches avec des études menées à Oran, Algérie [106], et au niveau du CHU d'Amiens, France [107],

Donc les lipides des patients atteints d'IRC constituent les cibles privilégiées des FRO, notamment du radical  $\text{OH}^\circ$  qui forme à partir de l'altération du fer entre les formes oxydées (forme ferrique  $\text{Fe}^{3+}$ , insoluble) et réduites (forme ferreux  $\text{Fe}^{2+}$ , pro-oxydante) en cas de surcharge du fer, via la réaction de Fenton, il permet de contribuer à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dont la génération en excès conduit à un stress oxydatif, pour conséquence, une peroxydation lipidique [6]. Ce qui le cas de notre étude qui représente un hyperferritinémie (surcharge en fer) chez 41,18% des patients anémiques.

D'après l'évaluation du glutathion réduit qui joue un rôle important comme un cofacteur de l'enzyme (GPx) dépendante du sélénium, il permet l'élimination des espèces  $\text{OH}^\circ$ , par l'interaction directe, qui conduit à la formation d'adduits non toxiques. En effet chez les patients urémique peut contribuer à des perturbations touche le complexe (GSH/GPx/Se) ce qui provoque des taux faibles en (GSH) [108],

pour cela nous avons constaté une diminution significative des teneurs plasmatiques et érythrocytaires en GSH chez les patients d'IRC anémique par rapport aux témoins.

Comme il existe une diminution remarquable de l'activité érythrocytaire en catalase. Plusieurs études s'expliquent cette diminution par l'augmentation des niveaux de la peroxydation lipidiques [108].

Malheureusement Il n'existe à ce jour aucune mesure ayant fait la preuve de son efficacité dans la prévention du stress oxydatif chez le patient urémique [101].

# Conclusion

## **Conclusion :**

Les maladies rénales et l'insuffisance rénale chronique constituent un véritable problème de la santé publique, plusieurs facteurs sont incriminés dans l'apparition et la progression des néphropathies, Le diabète et L'hypertension réalisent les facteurs de risque majeurs de la progression des néphropathies vers un stade ultime à savoir l'insuffisance rénale terminale.

Notre étude est portée sur 37 patients des deux sexes (45.9% femmes ; 54.1% hommes). L'âge de nos malades varie entre 35 et 86 ans, et la tranche d'âge le plus touchée par l'insuffisance rénale chronique est celle 52 à 69 ans.

Les résultats de statut oxydant/antioxydant obtenus montrent que les teneurs érythrocytaires et plasmatiques de MDA augmentent significativement chez les personnes qui reçoivent le fer. Alors que la teneur érythrocytaire de catalase et la teneur érythrocytaire et plasmatique diminue chez les patients qui reçoivent le fer par rapport aux patients qui n'en reçoivent pas de fer.

Dans le but d'évaluer l'association entre l'anémie et la variation du bilan martial et de la TSH chez les insuffisants rénaux chroniques, nous avons réalisé le bilan martial et le dosage du TSH chez nos patients. Nos résultat montre que les patients anémiques souffrent d'un carence martial et d'une dysthyroïdie ( L'hypothyroïdie 52.9%, l'hyperthyroïdie 11.8% ).

La détection précoce de l'IRC et leurs complications telles que l'anémie, et le stress oxydant, elle est nécessaire pour réduire la morbi-mortalité essentiellement cardiovasculaire, avant même le stade de dialyse.

# Références Bibliographiques

## Référence Bibliographique

---

- [1]. Communiqué de presse. Journée Mondiale du rein; 2015.
- [2]. [www.inserm.com](http://www.inserm.com)
- [3]. A. Atik, « Comminacation dans le colloque Maghreb-France stratège national pour la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique», Le niveau macroéconomique et les contraintes dans le contexte sanitaire national. Rabat, 2005.
- [4]. A. Graba, «La greffe d'organe, tissu et cellule : Etats et les perspective», Journée par le mentaire sur la santé, Conseil de nation, Palais Zighut Youcef-Alger, 2010.
- [5]. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, «Traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique argumentaire», mai 2005.
- [6]. C. Beaumont, «Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer», Med Sci, vol 20 (68), Paris 2004.
- [7]. H. Fine, E.N. Keen, «The arteries of the human kidney», 1966.
- [8]. [www.passeportsante.net](http://www.passeportsante.net)
- [9]. H. HENRY, P. SEBE, «anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieur», EMC néphrologie, 2010.
- [10]. S. JOHANN, L. RUNHILD, P. CHRISTOPHE, «Le corps humain anatomie et physiologie 653 illustration», pp. 12-450, 2013.
- [11]. M. MARIO-UBALDO, «physiologie et physiopathologie humaine des principes de physiologie à la clinique incluant des exercices corrigés», Sauramps médical vol 1, pp. 425, 2012.
- [12]. SY. NGUYEN, R. BOUROUNA, A. PFISTER, A. Claude, «Manuel d'anatomie et de physiologie», 4ème édition,-Paris : Editions LAMARRE, chap.3, L'abdomen, pp. 35-53, 2008.
- [13]. F. PEBRET, «Anatomie physiologie pharmacologie général», les presses de C.M.S NANTES, pp. 293-296, 1993.
- [14]. B. LACOUR, «physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales», Revue francophone des laboratoires, Vol 2013 (451), pp. 25-37, avril 2013.
- [15]. J. BOREL, J. CARON, J. CHANARD, J. GOUGEON, M. LEUTENE, F.X. MAQUAR, G. POTRON, A. RANDOUX, P. ZEITOUN, «Comment prescrire et interpréter un examen de biochimie», MAOINE 2 eme Ed, pp. 731-734, 1984.

## Référence Bibliographique

---

- [16]. P. VINCENT, «Le corps humain (anatomie, physiologie, biologie hygiène)», Librairie VUIBERT, Paris. pp. 179, 1978.
- [17]. S. QUERIN, L. VALIQUETTE, «Physiopathologie des maladies du reins et des voies urinaires», Edisem Inc, vol 24, pp. 3-6, 2000.
- [18]. M. BARIETY, H. BOUR, «néphrologie physiologie clinique», J.B BALLIERE, pp. 38-41, 1997.
- [19]. M.N. Peraldi, B. Moulin, «Collège universitaire des enseignants de néphrologie», Néphrologie. 7e édition, Ellipses, 2016.
- [20]. <https://www.lanutrition.fr/page-auteur/40016>
- [22]. [www.santécheznous.com](http://www.santécheznous.com)
- [23]. <https://masante.oiiis.re/portal>
- [24]. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Wikip%C3%A9dia:Accueil\\_principal](https://fr.wikipedia.org/wiki/Wikip%C3%A9dia:Accueil_principal)
- [25]. <https://eurekasante.vidal.fr/>
- [26]. Z. Lioussifi, F. Ezzaitouni, N. Ouzeddoun, R. Bayahia, L. Benamar, «Péritonites infectieuses en dialyse péritonéale continue ambulatoire», CHU de Rabat. PP. 11-41, 2012.
- [28]. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Wikip%C3%A9dia:Accueil\\_principal](https://fr.wikipedia.org/wiki/Wikip%C3%A9dia:Accueil_principal)
- [29]. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Wikip%C3%A9dia:Accueil\\_principal](https://fr.wikipedia.org/wiki/Wikip%C3%A9dia:Accueil_principal)
- [30]. <https://www.thierrysouccar.com/sante/info/les-radicaux-libres-quest-ce-que-cest-546>.
- [31]. P.M. Gueye, «Phénotypes majeurs de l'haptoglobine humaine et stress oxydant induit par l'hémoglobine extra-érythrocytaire sur le globule rouge», thèse pour le doctorat Sciences Pharmaceutiques, Université Louis Pasteur, Strasbourg, 2007.
- [32]. <http://www.Alimentation-vieillessement-etcancer.html> (23-03-2011).
- [33]. J. Cadet, S. Bellon, M. Berge, A.G. Bourdat, T. Douki, V. Duarte, S. Frelon, D. Gasparutto, E. Muller, J.L. Ravanat, S. Sauvaigo, «Recent aspects of oxidative DNA damage : guanine lesions , measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylase», Biol.Chem , vol 383 (6) ,pp. 93, 2002.
- [34]. A. Favier, (2003) «Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique», Review l'actualité chimique, pp. 108-115, novembre 2003.

## Référence Bibliographique

---

- [35]. F. Holguin, A. Fitzpatrick, «Obesity, asthma, and oxidative stress». *J. Appl. Physiol*, vol 108 (3) pp. 754-759, 2010.
- [36]. D. Bonnefont-Rousselot, J.L. Beaudoux, P. Thérond, (2008). «Marqueurs d'oxydation des biomolécules», *Biochimie médicale, marqueurs actuels et perspective*, Paris EMI, Lavoisier., pp. 173-86, 2008.
- [37]. J.Barro, A.Casini, et K.Samii, «Anémie». *Hopitaux universitaires de Genève*, 2013.
- [38]. M. Kessler, «Traitement martial du patient en insuffisance rénale chronique terminale», in *Actualités néphrologiques*, Flammarion, pp. 215-226, 2004.
- [39]. J. Barbara, R. Bain, "A - Z of Haematology", *Blackwell Publishing*, pp. 232-239, 2003.
- [40]. R. Tremblay, «Anémie et insuffisance rénale chronique». *Le Médecin du Québec*, vol 37(6), pp. 1-4, 2002.
- [41]. Pr. Philippe. Brunet, Dr. Lucile. Mercadal, «L'anémie en dialyse». *France REIN*, vol 1, pp. 1-2, 2016.
- [42]. P. Gianella, P.-Y. Martin, and F. Stucker, «Prise en charge de l'anémie rénale en 2013». *Rev. Med*, vol 9, pp. 462-467, Suisse 2013.
- [43]. Y. Zermati, F. Fakhouri, R. Delarue, J. A. Ribel, B. Knebelmann, O. Hermanie,«RÉGULATION DEL ÉRYTHROPOÏÈSE : APPLICATIONSPHYSIOPATHOLOGIQUES EN NÉPHROLOGIE», pp. 121.
- [44]. G. Kaysen, «Inflammation et stress oxydant dans l'insuffisance rénale chronique», in *Actualités Néphrologiques 2000*, Flammarion, pp. 35-46, 2000.
- [45]. C. Kwack, V. Balakrishnan, "Managing Erythropoietin Hyporesponsiveness", *Semin. Dial*, vol 19(2): 146-151, 2006.
- [46]. HAS, «Anémie chez l'insuffisant rénal : comment utiliser les Agents Stimulants de l'Erythropoïèse.», *Bon usage du médicament*, 2013.
- [47]. Afssaps, «Traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte», *Recommandations*, Mai 2005.
- [48]. HAS, «Commission de transparence. Avis. 27 Avril 2011-RETACRIT», avril 2011.
- [49]. Y. Le Meur, C. Lagarde, J. Charmes, D. Benevent, C. Leroux-Robert, « Principales complications des patients dialysés », in *L'insuffisance rénale chronique du diagnostic à la dialysé*, pp. 131- 151, 1998.
- [50]. HAS, « Synthèse de la recommandation de bonne pratique. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. », nov. 2014.
- [51]. Simone. TALBOT-BENSNAD, «FER-l'élément métallique», *Encyclopædia Universalis [en ligne]*, mai 2020.

## Référence Bibliographique

---

- [52]. Claire. König, *Enseignante Sciences Naturelles*, «SCIENCES Chimie du fer : l'élément métal», futura-sciences , 2017.
- [53]. McQuarrie, Rock, et Gallogly, « Tableau périodique et périodicité chimique », in *Chimie générale*, 3ème éd., de Boeck, 2011, pp. 79- 103.
- [54]. S. Bastianetto, Ph.D. fondateur de NeuroMedia, "Fer ", PasseportSanté.net, novembre 2014.
- [55]. Hématocell.fr, Laboratoire d'hématologie Du CHU d'ANGERS, «Métabolisme du fer chez l'homme ».
- [56]. Dr.Pr. Pierre. Allain, «Fer – Métabolisme A l'état d'équilibre chez l'adulte, les entrées et les sorties se compensent», Connaissance des médicaments, Pharmacorama, 2020.
- [57]. Lydie. Viatte, Sophie. Vaultont, «L'hepcidine :un nouveau regard sur le métabolisme du fer», journal Libbery EUROTExT, vol 12, pp. 199-209, Mai 2005.
- [58]. HAS, «Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer», Rapport d'évaluation, 2011.
- [59]. B. Jiang, L. Fang, K. Wu, X. Yan, K. Fan, «Ferritins as natural and artificial nanozymes for theranostic», *Theranostics*, vol 10(2), pp. 687-706, 2020.
- [60]. O. Loreal, C. Pigeon, Y. Deugnier, P. Brissot «L'hémosidérine» *Gastroentérologie Clinique et Biologique*; Vol 24(5), PP. 56-61, Paris; juillet 2000.
- [61]. Macrophages Avec L'hémosidérine Image stock - Image du cellule, Dreamstime.
- [62]. H. Wajcman, L. Kiger, «L'hémoglobine, des micro-organismes à l'homme : un motif structural unique, des fonctions multiples», *Comptes Rendus Biologies*, Vol 325(12), pp. 1159-1174, décembre 2002.
- [63]. Joseph. R, «Structure and Synthesis of the Unstable Hemoglobin Sabine ( $\alpha_2\beta_2^{91\text{Leu}\rightarrow\text{Pro}}$ )», *Journal of Biological Chemistry*, 1973.
- [64]. C. Morin «Myoglobine», *Biologie médical*, pp. 339, France 2006.
- [65]. O. Loréal , C. Pigeon, G. Zanninelli, B. Turlin, G. Lescoat, Y. Deugnier, P. Brissot, « métabolisme du fe», *Annales d'Endocrinologie*, Vol 60(3), pp. 197, août 1999.
- [66]. J. Mercadante, M. Prajapati, H. Parmar, L. Conboy, E. Dash, A. Pettiglio, C. Herrera, J. Bu, G. Stopa, P. Mendes, and B. Bartnikas, «Gastrointestinal iron excretion and reversal of iron excess in a mouse model of inherited iron excess», *Journa list Haematologica*, vol 104(4), 2019.
- [67]. Erik.R. Anderson, Yatrik.M. Shah, «Iron homeostasis in the liver», *jorna list HHS Author Manuscript, Compr Physiol*, vol 3(1), pp. 315-330, 2013.
- [68]. A. Reuben, W. Chung, R. Lapointe, M. Santos. «The hemochromatosis protein HFE 20 years later: An emerging role in antigen presentation and in the immune system», *Jorna list, Immun Inflamm Dis* vol 5(3), pp. 218-232, 2017.
- [69]. S. Vaultont, « L'hepcidine, la grande dame du fer », in *Actualités néphrologiques*, Flammarion médecine-Sciences, pp. 223-227.

## Référence Bibliographique

---

- [70]. H. Kulaksiz et al, « Pro-hepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia », *Gut*, vol 535(5), pp. 735-743, mai 2004.
- [71]. C. Beaumon, «Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer», *M/S : médecine sciences*, vol 20(1), pp. 68-72, janvier 2004.
- [72]. Y. Yu, Z. Kovacevic, et D. Richardson, « Tuning cell cycle regulation with an iron key », *Cell Cycle*, n° 6, pp. 1982-1994, Juin 2007.
- [73]. M. Muckenthaler, B. Galy, and Matthias W. Hentze1,, «Systemic Iron Homeostasis and the Iron-Responsive Element/Iron-Regulatory Protein (IRE/IRP) Regulatory Network», *Annual Review of Nutrition*, Vol. 28, 197-213, 2008.
- [74]. S. Nathanson, G Deschênes, A Bensman, «Les outils biochimiques et hématologiques de l'exploration du métabolisme du fer», *Archives de pédiatrie*, 1999.
- [75]. J. DEFRAIGNE, J. PINCEMAIL «STRESS OXYDANT ET ANTIOXYDANTS : mythes et réalités», *Rev Med Liège : Synthèse* vol 63, pp. 10-19, 2008.
- [76]. J. Haleng, J. Pincemail, J.O. Defraigne, C. Charlier, J.P. Chapelle, «Le stress oxydant», *Rev Med Liege*, vol 62(10), pp. 628-638, 2007.
- [77]. I. Carlberg, B. Mannervik, «[59] Glutathione reductase», *Methods in enzymology*, Vol 113, pp. 484-49, 1985.
- [78]. O.M. Ighodaro, O.A. Akinloye - Alexandria, «first line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid», *Journal of Medicine - Taylor & Francis online*, vol 54, pp. 287-293, 2018.
- [79]. T. Malmezat, D. Breuillé, P. Capitan, P. Mirand, C. Obled, «Glutathione turnover is increased during the acute phase of sepsis in rats», *The Journal of Nutrition*, Vol 130 (5), pp. 1239-1246, May 2000.
- [80]. M. Clément, « La vitamine C : un antioxydant puissant », *SANTÉ - SPORT - NUTRITION*, FÉVRIER, mickaelclement.com, 26, 2017.
- [81]. C. Louis Leger, « La vitamine E: état actuel des connaissances, rôle dans la prévention cardio-vasculaire, biodisponibilité », *ocl-journal.org*, Vol 7 (3), pp. 258-265, Mai Juin 2000.
- [82]. G.W. Burton, K.U. Ingold, «beta-carotene: an unusual type of lipid antioxydant», *Sciences* vol 224 (4649), pp. 569-573, Mai 1984.
- [83]. S. Muraoka, T. Miura, «Inhibition by Uric Acid of Free Radicals that Damage Biological Molecules», *Pharmacology & toxicology*, vol 93, pp. 284-289, 2003.
- [84]. J. Pincemail, C. Heusele, F. Bonté, R. Limet et J.O. Defraigne, «Stress oxydant, antioxydants nutritionnels et vieillissement», *Act. Méd. Int. - Métabolismes - Hormones - Nutrition*, vol 7 (4), pp.

## Référence Bibliographique

---

158-164, 2001.

- [85]. A.S. Bargnoux, M. Morena, S. Badiou, A.M. Dupuy, B. Canaud, J.P. Cristol, «Stress carbonylé et modifications oxydatives des protéines au cours de l'insuffisance rénale chronique», *Ann Biol Clin*, vol 67 (2), pp. 153-158, 2008.
- [86]. M. Morena, M. Martin-Mateo, J.P. Cristol, B. Canaud, «Stress oxydant, hémoincompatibilité et complications de la dialyse au long cours», *Néphrologie* Vol 23 (5), pp. 201-208, 2002.
- [87]. P. Stenvinkel, «Nouvelles notions sur l'inflammation dans l'insuffisance rénale chronique : facteurs génétiques et non génétiques», *Néphrologie & thérapeutique*, Vol 2 (3), pp. 111-164, 2006.
- [88]. P. Gillery, « Produits avancés de glycation (AGE), radicaux libres et diabète », *Journal de la Société de Biologie*, Vol 195 ( 4), pp. 387-390, 2001.
- [89]. P. Chauveau, C. Lasseur, R. Azar, W. Niu, C. Combe, M. Aparicio, «Place des recommandations hygiéno-diététiques dans la prévention de l'accumulation des produits de glycation avancée», *Néphrologie & Thérapeutique*, Vol 15 (7), pp. 485-490, December 2019.
- [90]. F.G. Egziabher, D. Fouque, «Altérations métaboliques au cours de l'insuffisance rénale chronique», *Nutrition Clinique et Métabolisme*, Vol 18 (1), pp. 3-6, March 2004.
- [91]. N. BOUCHARÉB, «Motifs d'admission des insuffisants rénaux chroniques à la salle d'accueil des urgences vitales ( a propos de 22 cas )», *Archive institutionnelle de l'UM5S*, 2010.
- [92]. B. Ramilitiana, E.M. Ranivoharisoa, M. Dodo, E. Razafimandimby, W.F. Randriamarotia, «Une étude rétrospective sur l'incidence de l'insuffisance rénale chronique dans le service de Médecine Interne et Néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo», *Pan African Medical Journal*, vol 23, pp. 1-6, 2016.
- [93]. Dr.Y. El Housseini, O. Phan, B. Vogt, «Tabagisme et rein», *Revnu Medicale*, vol 5, pp. 457-462, Suisse 2009.
- [94]. S.M. Ngoie, P. Mulenga, O. Mukuku, C.N. Kakisingi , C.M. Sangwa, P.T. Naweji, C.M. Mwamba, D.N. Ngoy, F.W.M. Muteta, «Maladie rénale chronique: facteurs associés, étiologies, caractéristiques clinique et biologique à Lubumbashi en République Démocratique du Congo», *Pan African Medical Journal*, vol 28, pp. 1-11, 2017.
- [95]. D.T.Eyeni Sinomono, G.C.Gassongo Koumou, R.Loumingou, «Profil épidémiologique de l'insuffisance rénale chronique au CHU de Brazzaville en 2016», *Vol 13 (5)*, pp. 396, September 2017.
- [96]. B. Ouattara, O. Kra, H. Yao, K. Kadjo, E.K. Niamkey, «Particularités de l'insuffisance rénale chronique chez des patients adultes noirs hospitalisés dans le service de médecine interne du CHU de Treichville Particularities of chronic renal failure in black adult patients hospitalized in internal medicine of Treichville university hospital», *Néphrologie & Thérapeutique*, Vol 7 (7), pp. 531-534, December 2011.

## Référence Bibliographique

---

- [97]. H.F. Tbahriti, A. Messaoudi, A. Kaddous, M. Bouchenak, K. Mekki, «Le degré de l'insuffisance rénale chronique est associé aux taux de cytokines pro-inflammatoires, à l'hyperhomocystéinémie et au stress oxydant», *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, vol 63, pp. 135–139, 2014.
- [98]. C. Couchoud, L. Frimat, J.C. Aldigier, F. Cornelissen, C. Dabot, V. Joyeux, M. Labeeuw, H. Maheut, B. Stengel, «Incidence et évaluation des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique dans sept régions françaises en 2003», *BEH* n° 37-38, pp. 188-190, 2005.
- [99]. A.A. Tounkara, A.M. Coulibaly, N. Coulibaly, B. Traoré, M.K. Maïga, «Gestion de l'anémie des patients hémodialysés chroniques : cas du Service de Néphrologie et d'hémodialyse du CHU du point G au Mali», *Pan African Medical Journal*, vol 26 (167), pp. 1-6, 2017.
- [100]. B. Agboton, T. Baglo, J. Vigan, A. Agbodande, R. Hazoume, S. Ahoui, L. Anani, «Evaluation du statut martial des hémodialyses suivies au CNHU-HKM DE COTONOU », *Journal de la Société de Biologie Clinique du Bénin*, vol 28 (28), pp. 89-93, 2017.
- [101]. J. Rottembourg, G. Rostoker, «Utilisation des dérivés injectables du fer au cours de la maladie rénale chronique : intérêts, limites et conseils pour un bon usage», *Néphrologie & Thérapeutique*, vol 11, pp. 531-542, 2015.
- [102]. N. Zbiti, H. Rhou, F. Ezaitouni, N. Ouzeddoune, R. Bayahia, L. Benamar, «Les dysthyroïdies chez l'hémodialysé chronique», *Pan African Medical Journal*, vol 7, pp. 1-13, 2010.
- [103]. Dr.J.Issouani, Dr.H. ElJadi, Dr.A. Meftah, Dr.A. Garboub, Dr.S. Chakdoufi, Dr. El Errahali, Dr.A. Moumen, Dr.S. ElMoussaoui, Pr.G. Belmejdoub, «Quand évoquer une hypothyroïdie devant une anémie ?», *Annales d'Endocrinologie*, Vol 76 (4), pp. 451, September 2015.
- [104]. Dr.N. Belmahi, Dr.T. Bouziane, Pr.H. Salhi, Pr.H. El Ouahabi, «Les troubles hématologiques au cours des hyperthyroïdies : à propos de 84 cas», *Annales d'Endocrinologie*, Vol 79 (4), pp. 369, September 2018.
- [105]. F. Madore, «Facteurs de risque vasculaire et insuffisance rénale», *Société de la revue médecine sciences (M/S)*, Vol 20 (12), pp. 1100–1103, décembre 2004.
- [106]. Z. Chellouai, Y. Hadeif, R. Moussaoui, S.A. Benaïssa, M. Nachi, «Le dosage du malondialdéhyde (MDA) et la maladie rénale chronique (MRC)», *Journées de l'innovation en Biologie*, Pages 1-2, 2019.
- [107]. A.T-Lenglet, A. Nollet, S. Liabeuf, D.V. Barreto, M. Brazier, H.D Lemke, R. Vanholder, G.l Choukroun, Z. Massy «Le malondialdéhyde est-il un facteur prédictif de mortalité chez les patients ayant une maladie rénale chronique ?», *Néphrologie & Thérapeutique*, vol 7, pp. 219-224, 2011.
- [108]. H.F. Tbahriti, A. Messaoudi, A. Kaddous, M. Bouchenak, K. Mekki, «Le degré de l'insuffisance rénale chronique est associé aux taux de cytokines pro-inflammatoires, à l'hyperhomocystéinémie et au stress oxydant», *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, vol 63, pp. 135–139, 2014.

## Référence Bibliographique

---

# Annexes

# Questionnaire

## Info socio-épidémiologiques :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe : Femme

Homme

Poids:

Taille:

IMC:

Profession : Oui

Non

Poste de travail précédent:

Et maintenant:

Niveau d'instruction: Analphabète  Primaire  Moyen

Secondaire  Universitaire

Etat Civil : Célibataire  Marié(e)  Divorcé(e)

Adresse:

Numéro de téléphone:

Tabagisme: Fumeur  Non fumeur

## Données Clinique :

ATCD Personnels : Médicaux  Chirurgicaux

ATCD Familiaux : Médicaux  Chirurgicaux

Transfusion: Oui  Non

Le motif de consultation:

Les causes de l'insuffisance rénale chronique :

Dialyse : Pré dialyse  Dialyse péritonéale  Hémodialyse

La durée :

Le stade de l'insuffisance rénale chronique:

Anémie: Oui  Non

Type d'anémie:

### Traitement Médicamenteux :

Médicament	Oui	Non	Dose/Posologie

### Régime :

Aliments riches en Phosphore	Aliments riches en Fer	Aliments riches en Calcium	Aliments riches en VitB12

## Administration de fer:

Par voie orale  Par voie intraveineuse(IV)

## Donnée Biologique :

Ferritine :

Vitamine B12 :

L'acide folique :

TSH :

Urée :

/ Créat :

Les paramètres du Stress Oxydant :

Glutathion :

Malondialdéhyde(MDA) :

Catalase :

## المخلص :

العجز الكلوي المزمن هو مشكلة صحية عامة، يتم تعريف هذا المرض بالفقدان التدريجي للعديد من وظائف الكلى الدائمة لا رجعة فيها. ينتج عن هذا العجز العديد من التغييرات الأيضية والهرمونية بسبب مضاعفات كفقر الدم، والإجهاد التأكسدي المتزايد الذي يساهم بدوره في استمرار الحالة الالتهابية المزمنة.

الهدف الرئيسي من دراستنا هو تقييم حالة الأوكسدة/مضادات الأوكسدة (MDA, GSH, CATALASE) لدى الاشخاص الذين يعانون من الفشل الكلوي المزمن في مراحل مختلفة عن طريق المقارنة بين المرضى الذين يعانون من فقر الدم ويتلقون الحديد إما عن طريق الفم أو الوريد والضوابط (الذين لا يتلقون الحديد). كما ان هدفنا الثانوي هو تقييم الارتباط بين فقر الدم والتباين في توازن الحديد وهرمون الغدة الدرقية في أمراض الكلى المزمنة.

أجريت هذه الدراسة الوصفية المرشحة على مستوى خدمة الكيمياء الحيوية بالتعاون مع خدمة أمراض الكلى بالمستشفى الجامعي لولاية تلمسان، المركز الطبي أغادير تلمسان ومختبر أبحاث علم وظائف الأعضاء وعلم وظائف الأعضاء والكيمياء الحيوية للتغذية على مستوى قسم الأحياء، كلية العلوم الطبيعية والحياة والأرض والكون جامعة تلمسان، خلال فترة 03 شهرًا (من يناير إلى أبريل 2020) على 37 مريضًا يعانون من الفشل الكلوي المزمن في مراحل مختلفة.

شملت هذه الدراسة كلا الجنسين 45.9% من النساء و 54.1% من الرجال مع نسبة جنسين (ر/ن) بمقدار 1.18 والمرضى الأكثر تأثرًا هم الذين تتراوح اعمارهم ما بين 52 و 69 سنة.

خلال هذه الدراسة التي أجريت على 37 مريضاً أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها إلى أن المرضى الذين يتلقون الحديد لديهم مستويات عالية من MDA وهو علامة على بيروكسيد الدهون، وإنخفاض مستويات الدفاعات المضادة للأوكسدة (GSH, CATALASE).

كما أظهرت التحاليل التي تم الحصول عليها أن أصل فقر الدم لدى مرضى العجز الكلوي المزمن من اصل 17 فردًا مصابًا بفقر الدم من النوع المعياري المعتاد هو متعدد العوامل بما في ذلك الأسباب التالية: حالات نقص (حمض الفوليك ، الحديد والفيتامين ب12)، خلل الغدة الدرقية (قصور الغدة الدرقية أو فرط نشاط الغدة الدرقية).

**الكلمات المفتاحية :** عجز الكلوي المزمن، فقر الدم، الإجهاد التأكسدي، توازن الحديد، هرمون الغدة الدرقية.

## **Résumé :**

L'insuffisance rénale chronique est un problème majeur de santé publique. Cette pathologie se définit par la perte progressive de plusieurs fonctions du rein, permanente et irréversible.

C'est une maladie chronique et évolutive entraînant des altérations métaboliques et des dysfonctions nutritionnelles et hormonales nombreuses. À terme, ces altérations sont à l'origine de complications telles que l'anémie, et le stress oxydant accru participent à la persistance d'un état inflammatoire chronique.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer le statut oxydant/antioxydant (MDA, GSH, Catalase) chez les sujets insuffisants rénaux chroniques de différent stade par comparaison entre des patients anémique de la population d'IRC qui reçoivent le fer soit par voie orale ou intraveineuse et des témoins (qui n'en reçoivent pas de fer). Notre objectif secondaire est d'évaluer l'association entre l'anémie et la variation du statut martial, et de la TSH chez les insuffisants rénaux chroniques.

Cette étude est descriptive prospective réalisée au niveau de service biochimie en collaboration avec le service néphrologie CHU-Tlemcen et le centre médicale Agadir Tlemcen et laboratoire de recherches Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition (PPABIONUT) au niveau du département de Biologie, Faculté des Sciences de la nature, Vie, Terre et Univers, SNVTU, Université de Tlemcen, durant une période de 03mois (allant du mois de janvier au mois d'avril 2020) sur 37 patientes atteints d'insuffisance rénale chronique de différent stade.

Cette population englobe les deux sexes 45,9%femmes et 54,1% hommes avec une sex-ratio de 1,18, dont les plus touchés par IRC ont un âge de 52 à 69 ans.

Au cours de cette étude faite sur 37 patients, les résultats obtenus indiquent que les patients qui reçoivent le fer présentent des teneurs élevées en MDA qui un marqueur de la peroxydation lipidique, et une diminution des teneurs en GSH et la catalase (les défenses antioxydant).

les résultats obtenus ont également montré que l'origine d'anémie chez notre population d'IRC de 17 sujets anémiques de type normochrome normocytaire est multifactoriels dont ces causes : des états carenciels (Acide folique, fer vitamine B12), Les dysthyroïdies (L'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie).

**Mots clés :** IRC, anémie, stress oxydant, statut martial, TSH, GSH, MDA.

## **Summary :**

Chronic kidney disease is a public health problem. This pathology is defined by the progressive loss of several kidney functions, permanent and irreversible.

It is a chronic and progressive disease resulting in metabolic alterations and numerous nutritional and hormonal dysfunctions. Ultimately, these changes are the cause of complications such as anemia, and increased oxidative stress contributes to the persistence of a chronic inflammatory state.

The main objective of our study is to assess the oxidant / antioxidant status (MDA, GSH, Catalase) in subjects with chronic renal failure of different stages by comparison between anemic patients of the IRC population who receive iron either by orally or intravenously and controls (who do not receive iron). Our secondary objective is to assess the association between anemia and variation in the marital status, and TSH in chronic renal failure patients.

This prospective descriptive study was carried out at the biochemistry service level in collaboration with the CHU-Tlemcen nephrology service and the Agadir Tlemcen medical center during a period of 03 months (from January to April 2020) on 37 patients with renal failure.

This population includes both sexes 45.9% women, 54.1% men with a sex ratio of 1.18, the most affected by IRCT are between 35 and 86 years of age.

During this study done on 37 patients, the results obtained indicate that patients who receive iron have high levels of MDA which is a marker of lipid peroxidation, and a decrease in levels of GSH and catalase (the antioxidant defenses).

The results also showed that the origin of anemia in patients with chronic renal failure was in 17 people with typical multifactorial anemia, in particular for the following reasons: cases of deficiency (folic acid, iron and vitamin B12)), dysthyroidism (Hypothyroidism and hyperthyroidism).

**Key words :** IRC, anemia, oxidative stress, marital status, TSH, GSH, MDA.