

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABOUBEK BELKAÏFA
CULTURE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحوث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Le profil du bilan phosphocalcique et de la PTH chez les hémodialysés

Présenté par :

**Mouaïci Ali Abdelhaq
Messaoudi Seddik**

Soutenu le :

22-06-2022

Le président de jury :

PR. MEZIANI ZAKIA

Maitre de Conférence classe A en médecine de travail CHU-
Tlemcen

Les Membres de jury :

DR BENALAL BOUCHRA

médecin maitre assistante en biophysique CHU-Tlemcen

DR. MALTI SIHEM

médecin spécialiste en néphrologie CHU-Tlemcen

DR. MILOUD ABID

pharmacienne maitre assistante en toxicologie

Encadreur :

DR. N. BRIKCI NIGASSA

médecin maitre assistante en biophysique CHU-Tlemcen

2021/2022

Remerciements

Nous tenons à remercier Allah le tout puissant, pour nous avoir donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer nos plus vifs remerciements à madame *DALI RATIBA* médecine directrice de centre d'hémodialyse MANSORAH qui a mis à notre disposition tous les moyens humains et matériels pour mener à bien notre stage.

À notre encadreur *Dr N. BRIKCI NEGASSA*, Maître assistante en Biophysique CHU-Tlemcen.

Nous vous sommes infiniment reconnaissants du grand honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail riche d'intérêt et de nous guider dans chaque étape de sa réalisation. Nous souhaitons être digne de cet honneur.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

Merci encore de nous avoir encadrés tout au long de notre séjour dans le service, et d'être toujours présente à nos côtés, nous saisissons cette occasion pour vous exprimer nos sentiments de respect et de gratitude.

Nous tenant à exprimer nos sincères et profonds remerciements au *Dr N. GUELLIL*, médecin dans le centre du MANSORAH pour sa disponibilité, son accueil toujours aussi chaleureux, pour le temps qu'elle nous a consacré et pour son aide précieuse.

À notre président du jury *Pr .MEZIANE ZAKIA* Maitre De Conférences CHU-Tlemcen

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de projet de fin d'études. Puisse ce travail témoigner de notre reconnaissance et de l'estime que nous portons à votre personne exemplaire.

Veillez croire chère maître à nos sincères remerciements.

Aux membres de notre jury :

Dr B. BENALLAL Maitre assistante en Biophysique CHU-Tlemcen.

Dr S. MALTI ABI AYAD Assistante en Néphrologie CHU-Tlemcen

Dr. MILOUD ABID Maitre assistante en Toxicologie CHU-Tlemcen

Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une simplicité émouvante.

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de ce projet de fin d'études.

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et notre profond respect. Nos profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidés et soutenus de près ou de loin principalement à tous l'effectif du service de Biochimie et de Néphrologie du CHU-Tlemcen. Merci pour vos conseils, Merci d'avoir partagé vos connaissances et votre expérience.

Nos profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidés et soutenus de près ou de loin principalement à tous l'effectif du centre d'hémodialyse MANSORAH et le service de la biochimie du CHU Tlemcen.

Aux patients hémodialysés, Nous vous remercions de votre gentillesse et de votre aide. Nous nous excusons pour tout dérangement, Nous prions dieu de vous soulager et de vous guérir.

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

- A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père GHOUTI

- A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère.

- A mon très chers frère Kadiro et mes belles sœurs qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

- A mes grands-mères, mes oncles et mes tantes. Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

- A tous les cousins, les voisins et les amis que j'ai connu jusqu'à maintenant. Merci pour leurs amours et leurs encouragements.

- Sans oublier mon binôme Ali pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

{SEDDIK}

À ceux qui m'ont tout donnés sans compte, à ceux qui m'ont soutenu toute ma vie, à ceux qui je dois ce que je suis et ce que je serai. Voici le jour que vous avez attendu impatiemment. Vous étiez toujours à mon côté, et c'est avec vos présences et votre soutien, que j'ai dû surmonter des longues années d'études. Dans ce travail modeste que je vous dédie, j'espère que vous trouverez le fruit de votre amour, de votre tendresse et de votre patience, et en ce jour, je souhaite réaliser l'un de votre rêve et que vous serez fiers de moi. Très chers parents, je vous aime très fort et vous aimerai toujours. Puisse Dieu tout-puissant, vous protéger, vous procurez une longue vie, santé et bonheur.

À mes sœurs, je ne trouve pas les mots pour vous dire à quel point je suis le plus heureux de vous avoir comme sœurs. Vous avez toujours été là pour moi et vous avez toujours su me redonner confiance. Je vous aime fort.

À mes amis qu'était plus que des frères pour moi avec qui j'ai passé les meilleurs années de ma vie : Mounir, Ghazali, Taki, Anes, Ilyes, Toufik, Yousef, Réda, Kamel, Hamouda, Abdeljalil, Houssein, Riadh, Kada, Rahim et Mohammed seul dieu sait à quelle point vous êtes chère pour moi, la joie et le bonheur qu'on a vécu, les rires, les disputes, tout obstacles qu'on a vécu ensemble je me souviens de tous, je vous aime tout simplement.

À tous les membres de ma famille, pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour votre soutien, votre compréhension et vos encouragements. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mes sentiments les plus sincères et plus affectueux.

À mes neveux Rahim, Anes, Chouaib et ma nièce Ritadj vous êtes venu à ce monde, vous si petit et pourtant je vous aime un amour immense.

À mon binôme Seddik tu étais la meilleure personne que quelqu'un puisse connaître tu étais le meilleur binôme que quelqu'un peut avoir merci de m'avoir supporté, aidé, étais là quand j'avais le plus besoin. Dans ma dernière année à cette faculté et pour mon dernier travail. Je te serai éternellement reconnaissant.

À tous les hémodialysés, puisse Dieu vous garder très longtemps en bonne santé.

À tous ceux qui mes sont chers et que j'ai omis involontairement de citer

{Abdelhak}

Liste des abréviations.....	I
Liste des tableaux	II
Liste des figures	III
Introduction :.....	1
I.Généralité : Anatomie et physiologie.....	2
I.1 Anatomie :	2
I.1.1 Appareil urinaire :	2
I.1.2 Le rein :.....	3
I.1.2.1 Anatomie externe :	3
I.1.2.2 Anatomie interne :.....	4
□ La zone corticale	4
□ La zone médullaire	4
o Les calices :.....	4
o Le pelvis rénal :.....	4
I.1.2.3 Néphron :.....	5
□ Le corpuscule rénal :	6
o Les capillaires de glomérule:.....	6
o Cellules mésangiales intra glomérulaires :	6
o Capsule de Bowman :.....	6
o Podocytes :.....	6
o La membrane basale glomérulaire	6
o L'appareil juxta glomérulaire	6
□ Le tube proximal :	7
□ L'anse de Henle :	7
□ Le tube contourné distal (TCD) :	7
□ Les canaux collecteurs :.....	7
I.1.2.4 Vascularisation :.....	7
□ Artérielle :.....	7
o La division antérieure :.....	8
o La division postérieure :	8
□ Veineuse :	8
I.1.2.5 Système lymphatique :	9
I.1.2.6 Les nerfs rénaux :.....	10
I.2 Physiologie :	11
I.2.1 Filtration glomérulaire :.....	11
I.2.2 Débit de filtration glomérulaire :	11

I.2.3	Les fonctions tubulaires :.....	12
I.2.3.1	Le tube proximal :.....	12
I.2.3.2	L'anse de Henle :.....	12
I.2.3.3	Le tubule contourné distal :.....	13
I.2.3.4	Le canal collecteur :.....	13
I.2.4	Fonction endocrine :.....	13
I.2.4.1	Activation de la vitamine D :.....	13
I.2.4.2	Production d'érythropoïétine :.....	14
I.2.4.3	Production de rénine :.....	14
I.2.4.4	Les autres molécules produites par le rein :.....	15
<input type="checkbox"/>	Métabolisme des Prostaglandines :.....	15
<input type="checkbox"/>	Métabolisme de l'insuline :.....	15
<input type="checkbox"/>	Gluconéogenèse :.....	15
<input type="checkbox"/>	Urodilatine :.....	15
I.2.5	Autorégulation : rétroaction tubuloglomérulaire et contrôle hormonal :.....	16
II.	Le métabolisme phosphocalcique :.....	18
II.1	Les normes et la répartition dans l'organisme.....	18
II.1.1	La répartition du calcium.....	18
<input type="checkbox"/>	Le calcium osseux.....	18
<input type="checkbox"/>	- Le calcium extracellulaire :.....	18
<input type="checkbox"/>	- Le calcium intracellulaire :.....	19
II.1.2	La répartition du phosphate.....	19
<input type="checkbox"/>	Les phosphates osseux :.....	19
<input type="checkbox"/>	Le phosphate des tissus mous :.....	19
<input type="checkbox"/>	Les phosphates extracellulaires.....	19
II.2	L'homéostasie Phosphocalcique :.....	20
II.2.1	Les sites de régulation.....	20
II.2.1.1	Le tube digestif :.....	20
<input type="checkbox"/>	Le calcium :.....	20
o	Un processus passif paracellulaire :.....	21
o	Un processus actif trans-cellulaire :.....	21
<input type="checkbox"/>	Le Phosphore :.....	23
II.2.1.2	Le rein.....	25
<input type="checkbox"/>	Le calcium :.....	25
<input type="checkbox"/>	Le Phosphore :.....	27
o	Principaux régulateurs de l'absorption de phosphates au niveau rénal.....	28
II.2.1.3	L'Os.....	29

□ Calcium :.....	30
□ Phosphore :	31
II.2.2 Les hormones régulatrices	32
II.2.2.1 Parathormone :.....	32
□ Rappel Histologique :.....	32
□ Synthèse de la PTH	32
□ Principales cibles.....	32
□ PTH-related protein.....	33
□ Origine cellulaire.....	33
□ Actions hormonales	33
□ Métabolisme du PTH.....	33
II.2.2.2 Régulation du calcium.....	34
II.2.2.3 Régulation du Phosphore :.....	35
II.2.2.4 Vitamine D.....	36
□ Biosynthèse de la vitamine D :	36
□ Effets « classiques » et « non-classiques »de la vitamine D.....	40
o Effets « classiques »	40
o Effets « non-classiques »	40
□ Maladies associées au métabolisme de la vitamine D	41
o Le rachitisme pseudo-carentiel de type I.....	41
o Le rachitisme pseudo-carentiel de type II.....	41
o À côté de ces états de carence.....	41
II.2.2.5 La calcitonine.....	42
□ Mécanisme d action :.....	42
o Dans L'Os.....	42
□ Les ostéoclastes matures.....	42
o Dans les reins :.....	43
o Dans SNC :	43
II.2.2.6 Fibroblast growth factor-23	44
II.2.2.7 Autres hormones	45
□ Stéroïdes sexuels	45
□ Hormones somatotropes : GH et Insulin-like Growth Factor-1.....	45
□ Hormones thyroïdiennes.....	46

III.	L'insuffisance rénale chronique :	47
III.1	Définition :	47
III.2	Circonstances de découverte :	47
III.3	Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) :	47
III.3.1	Notion de clairance :	48
III.3.2	Estimation du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) :	48
III.3.3	Formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire :	49
III.3.3.1	La formule de Cockcroft et Gault :	49
III.3.3.2	Formule MDRD : La formule modification of diet in renal disease (MDRD)	
III.3.3.3	Formule CKD-EPI: La formule chronic kidney disease epidemiology (CKD-EPI).	50
III.3.4	Stages de l'insuffisance rénale chronique :	51
III.3.4.1	Catégories de DFG dans l'IRC :	51
III.3.4.2	Catégories d'albuminurie dans l'IRC :	51
III.3.4.3	Classification de l'IRC en fonction de la présence ou de l'absence d'une maladie systémique et de la localisation dans le rein des résultats pathologiques et anatomiques :	52
III.4	Epidémiologie :	52
III.5	Etiologie de l'insuffisance rénale chronique :	54
III.5.1	Le diabète et l'hypertension artérielle :	54
III.5.2	La polykystose rénale :	55
III.5.3	La pyélonéphrite :	55
III.5.4	Autres causes de l'insuffisance rénale chronique :	55
III.6	Complication de l'insuffisance rénale chronique terminale :	55
III.6.1	Anémie :	55
III.6.2	Trouble du métabolisme minéral et osseux :	56
III.6.2.1	1 – Calcémie :	56
	□ Hyper calcémie :	56
	□ Hypo calcémie :	56
III.6.2.2	2- Phosphore :	56
	□ Hyper phosphatémie :	56
	□ Hypo phosphatémie :	56
III.6.2.3	L'ostéodystrophie rénale :	57
III.6.2.4	Calcification des tissus vasculaire et mou dans l'IRC :	57

III.6.2.5	Acidose métabolique :	58
III.6.2.6	Désordre minéral :	58
□	Sodium :	58
□	Potassium :	58
□	Magnésium :	58
III.6.2.7	Complications cardiovasculaires :	58
III.7	Traitement :	59
III.7.1	Traitement d'anémie :	59
III.7.1.1	Traitement complémentaire en fer :	59
III.7.1.2	Transfusion sanguin:	59
III.7.1.3	Agents stimulant l'érythropoïétine :	59
III.7.2	Traitement du désordre minéral :	60
III.7.3	Traitement de l'ostéodystrophie rénale :	62
III.7.4	Traitement du Sodium	62
III.7.5	Traitement de l'hyperkaliémie :	63
III.7.6	Traitement de l'hypermagnésémie	63
III.7.7	Traitement des maladies cardiovasculaires :	63
IV.	Épuration extra-rénale	64
IV.1	Définition	64
IV.2	Les indications de la dialyse de suppléance	64
IV.3	L'hémodialyse extracorporelle	64
IV.3.1	Principe	65
IV.3.2	La diffusion	66
IV.3.3	La convection	66
IV.3.4	L'adsorption	67
IV.3.5	Modalités	68
□	Modalité continue versus modalité intermittente	68
o	L'hémodialyse intermittente (HDI)	68
o	L'EER continue	68
IV.4	Les différents types d'hémodialyseurs :	69
IV.4.1	Les dialyseurs à haute efficacité :	69
IV.4.2	Les dialyseurs à haut flux :	69
IV.4.3	Les dialyseurs à haute perméabilité :	69

IV.5	Fréquence et durée des séances d'hémodialyse :	69
IV.6	Réalisation pratique de l'hémodialyse intermittente:.....	69
IV.6.1	Abords vasculaires.....	69
IV.6.1.1	Fistule artério-veineuse (<i>ou FAV</i>) :.....	69
IV.6.1.2	Cathéters veineux centraux :	70
	□ Cathéters temporaires :	70
	□ Cathéters tunneliers de longue durée.....	70
IV.6.2	Débit sanguin :.....	70
IV.6.3	Dialyseur	70
IV.6.4	Le générateur de dialyse	71
IV.7	Complications de l'hémodialyse intermittente :	71
IV.7.1	Complications de l'abord vasculaire :	71
IV.7.1.1	Thromboses et sténoses :.....	71
IV.7.1.2	Anévrismes :	72
IV.7.1.3	Syndrome du vol vasculaire :	72
IV.7.1.4	Infections :	72
IV.7.1.5	Hémorragies :.....	72
IV.7.1.6	Nécrose du point de ponction :	72
IV.7.2	Complications survenant durant la séance de dialyse :.....	72
IV.7.2.1	L'hypotension dialytique :.....	72
IV.7.2.2	Crampes musculaires :.....	72
IV.7.2.3	Nausées et vomissements :	72
IV.7.2.4	Céphalées :.....	72
IV.7.2.5	Convulsions :	72
IV.7.2.6	Trouble du rythme cardiaque :.....	73
IV.7.2.7	Douleurs thoraciques :.....	73
IV.7.2.8	Réaction au dialysat ou au circuit :	73
IV.7.2.9	Embolie gazeuse :	73
IV.7.3	Les complications rencontrées durant la période interdialytique :.....	73
IV.7.3.1	L'hyperkaliémie maligne :.....	73
IV.7.3.2	Surcharge hydro sodée :	73
IV.7.3.3	Hémorragies et hématomes :	73
IV.7.4	Complications de l'hémodialyse chronique :	73

IV.7.4.1	Dialyse inadéquate ou insuffisante :	73
IV.7.4.2	Carence martiale :	73
IV.7.4.3	Péricardite urémique.	73
IV.7.5	La dialyse péritonéale	73
IV.7.5.1	Principe.....	74
V.	Partie Pratique.....	75
MATÉRIEL ET MÉTHODE :.....		78
Résultats.....		84
Discussion.....		102
Conclusion		109
Bibliographie		112
Annex.....		120

Liste des abréviations

AMP : Adénosine monophosphorique
AMPc : Adénosine monophosphorique cyclique
ATCD : Antécédent
ATP : Adénosine tri-phosphate
ATPase : Adénosine tri-phosphatase
Ca : Calcium
CaSR : Récepteur sensible au calcium
CHU : Centre hospitalier universitaire
Cm : Centimètre
CO₂ : Dioxyde de carbone
Cp : Comprimé
CYP : Cytochrome P
DBP : Vitamine D binding protein
DFG : Débit de filtration glomérulaire
DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé
DP : Dialyse péritonéale
EER : Epuration extra rénale
EPO: Erythropoïétine
FGF23: Fibroblast growth factor
GMPc : Guanosine Monophosphorique cyclique
GTTK : Gradient transtubulaire de K⁺ H : Heure
H⁺ : Ion hydrogène
HCl : Acide chlorhydrique
HCO₃⁻ : L'ion bicarbonate
H₂CO₃ : L'acide carbonique
HD : Hémodialyse
HPO₄²⁻ : Ion monohydrogénophosphate
H₂PO₄⁻ : Ion déhydrogénophosphate
HTA : Hypertension artérielle
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IRC : Insuffisance rénale chronique
IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IRT : Insuffisance rénale terminale
IRTT : Insuffisance rénale terminale traitée
J : Jour
K⁺: Potassium
KDIGO: Kidney disease improving global outcomes
L : Litre
LEC : Liquide extracellulaire
Mg : Magnésium
MRC : Maladie rénale chronique
Na : Sodium
NaCl : Chlorure de sodium
NADH : Nicotinamide-adénosine dinucléotide réduit
NaOH : Hydroxide de sodium
NH₄⁺ : Ammonium
NPT2: Na⁺-phosphate co-transporter genes

OH : Hydroxide
OCPC : O-crésolphtaléine-complexone
P : Phosphate
PAL : Phosphatase alcaline
pH : Potentiel d'hydrogène
PM : Poids moléculaire
Pmh : par million d'habitants
p-NP : p-nitrophénol
p-NPP : p-nitrophénylphosphate
PTH: Parathormone
PTHi : Parathormone intact
PTX: Parathyroïdectomie
REIN : Réseau épidémiologie et information en néphrologie
SNC : système nerveux central
TCD : Tube contourné distal
TCG : Tumeurs à cellules géantes
TCP : Tube contourné proximal
TEP : Test d'équilibration péritonéale
TNF α : Facteur de nécrose tumorale α
U : Unité
UVB : Ultraviolets B
VDR : Récepteur de la vitamine D
VES : Voie Excrétrice supérieur
Zn : Zinc
 α -KG : α -cétoglutarate

Liste des tableaux :

Tableau 01 : Principaux aliments riches/pauvres en calcium

Tableau 02 : Les sources alimentaires du phosphore

Tableau 03 : Caractéristique des différents cotransporteurs sodium-phosphore

Tableau 04 : Liste des protéines à effet antiphosphaturique et phosphaturique

Tableau 05 : Catégorie de DFG dans l'IRC

Tableau 06 : Catégorie d'albuminurie dans l'IRC

Tableau 07 : Classification de l'IRC en fonction de la présence ou de l'absence d'une maladie systémique et de la localisation dans le rein des résultats pathologiques et anatomiques

Liste des figures :

Figure 01 : Vue d'ensemble et relations de l'appareil urinaire.

Figure 02 : La paroi abdominale postérieure et les relations topographiques des reins, des uretères et des surrénales

Figure 03 : Variations morphologiques des clichés d'urographie intraveineuse de face.

Figure 04 : Anatomie et vascularisation rénale.

Figure 05 : Schématisation d'un néphron.

Figure 06 : le glomérule incluant la capsule de Bowman.

Figure 07 : L'aorte abdominale et ses branches

Figure 08 : Anatomie et hétérogénéité de la vascularisation et lymphatique rénale

Figure 09 : Alimentation des nerfs rénaux

Figure 10 : Système rénine-angiotensine-aldostérone.

Figure 11 : La structure du néphron, segments tubulaires spécialisés

Figure 12 : l'autorégulation du débit sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire

Figure 13 : Mécanisme de transport épithélial du calcium

Figure 14 : Mécanisme de transport épithélial du calcium.

Figure 15 : Modèle d'absorption du calcium et du magnésium par le membre ascendant épais de Henle.

Figure 16 : Transport du phosphate rénal et intestinal.

Figure 17 : Représentation des différents compartiments de calcium (Ca) de l'organisme et des principales voies de régulation hormonale des flux (processus homéostatiques)

Figure 18 : Rôle de l'os dans l'homéostasie énergétique et phosphocalcique. FGF23 : facteur de croissance des fibroblastes 23

Figure 19 : schéma de l'hémostasie du calcium

Figure 20 : Résumé du métabolisme de la Vitamine D

Figure 21 : représentation schématique des actions endocrines de 1,25(OH) 2D

Figure 22 : régulation du métabolisme de la vitamine D3 par les hormones, les minéraux et les récepteurs

Figure 23 : mécanisme d'action des ostéoclastes

Figure 24 : Aperçu schématique de la régulation classique du FGF23

Figure 25 : relation hyperbolique entre le débit de filtration glomérulaire et la concentration de créatinine plasmatique

Figure 26 : (A) Proportion de la mortalité totale attribuée aux maladies rénales.

Figure 27 : (B) Prévalence de l'insuffisance rénale chronique. La définition de l'insuffisance rénale chronique varie selon les études de cohorte.

Figure 28 : arbre décisionnels pour traiter l'hypophosphatémie

Figure 29 : arbre décisionnels pour traiter l'hyperphosphatémie

Figure 30 : arbre décisionnels pour traiter l'hypercalcémie

Figure 31 : arbre décisionnels pour traiter l'hypocalcémie

Figure 32 : arbre décisionnels pour traiter la diminution de la PTH

Figure 33 : arbre décisionnels pour traiter la diminution de la Vit D

Figure 34 : Epuration extrarénale par hémodialyse. Interface patient/hémodialyseur/générateur d'hémodialyse. SIC : secteur intracellulaire ; SEC : secteur extracellulaire

Figure 35 : Moniteur-Générateur d'hémodialyse

Figure 36 : Echange transmembranaires au cours d'une épuration extra-rénale.

Figure 37 : Principe physique gouvernant les transferts de soluté dans un hémodialyseur

Figure 38 : Principe de la fistule artério-veineuse (FAV)

Figure 39 : BI-Cathéter Tunnelisé

Figure 40 : Dilatations Anévrismales

Figure 41 : Insertion du cathéter et connexion au système de double poche

Figure 42 : Centrifugeuse HUMAN HUMAX1

Figure 43 : Phase pré-analytique ; la centrifugation des prélèvements recueillis

Figure 44 : Phase pré-analytique : Décantation des sérums et Plasmas

Figure 45 : Automate SIEMENS DIMENSION EXL 200

Figure 46 : Automate SIEMENS IMMULITE 2000XPI

Figure 47 Principe schématique des dosages de parathormone de troisième génération par immunométrie à deux sites.

Figure 48 : Dosage de la vitamine D totale par RIA

Figure 49 : répartition de la population des hémodialysés selon les tranches d'âge

Figure 50 : Répartition de la population des hémodialysés selon le sexe

Figure 51 : Répartition de la population des hémodialysés selon le sexe et la tranche d'âge

Figure 52 : Répartition de la population des hémodialysés selon le poids

Figure 53 : Répartition selon le régime alimentaire

Figure 54 : Répartition des hémodialysés selon la date de début d'hémodialysé

Figure 55 : Répartition des hémodialysés selon le niveau socio-économique

Figure 56 : Répartition des hémodialysés selon les symptômes les plus gênants aux malades

Figure 57 : La répartition selon l'étiologie principale de insuffisance rénale

Figure 58 : Répartition de la population selon la maladie associée avec l'IRC

Figure 59 : Répartition des hémodialysés selon le traitement médicamenteux

Figure 60 : Répartition de la population selon la calcémie

Figure 61 : la répartition selon le taux de calcémie et le sexe

Figure 62 : Répartition de la population selon la phosphorémie

Figure 63 : Répartition de la population selon le taux sanguin de la phosphatémie, la calcémie

Figure 64 : Répartition de la population selon le taux sanguin de la PAL

Figure 65 : Répartition de la population selon le taux sanguin de PTH

Figure 66 : Répartition de la population selon le taux sanguin de la Vitamine D

Figure 67 : Répartition de la population selon l'état de la vitamine D et le traitement adjuvant

Figure 68 : Répartition de la population selon le taux sanguin de la vitamine D et la calcémie

Figure 69 : Répartition de la population selon la calcémie ; le taux sanguin de la parathormone et de la vitamine D

Figure 70 : Répartition de la population selon les taux sanguins de la phosphatase alcaline totale et la parathormone

Figure 71 : Répartition de la population selon les taux de la calcémie phosphatémie et la PTH

Introduction :

Le rein est un organe complexe avec des multiples composants anatomiques distincts et une variété de fonctions physiologiques, il est souvent exposé à des concentrations élevées de substances étrangères que d'autre organe/tissu en raison du volume relativement élevé du flux sanguin, (1). S'il arrive que la fonction rénale s'estompe la mort survient après une semaine chez la plupart des espèces en revanche la perte partielle de la fonction rénale entraîne des déviations de l'état normale en fonction de la quantité du tissu fonctionnel restant du à l'accumulation des déchets azotés dite azotémie. (2)

De nombreux troubles différents ont été décrits notamment des processus pré rénaux, intra rénaux et post-rénaux. L'évaluation complète du système rénal nécessite un hémogramme complet, une analyse biochimique du sérum et une analyse complète des urines. (3)

En Algérie au total, 23.527 dialysés, dont 22.667 hémodialysés, ont été recensés à la fin de 2018 dans près de 380 centres publics et privés de dialyse en Algérie.

Outre les 22.667 hémodialysés, l'Algérie compte 860 insuffisantes rénales chroniques, traitées par dialyse péritonéale. (4)

Les troubles du métabolisme minéral et osseux sont fréquemment observés au cours de la maladie rénale chronique. Leurs conséquences métaboliques, osseuses et surtout cardiovasculaires justifient une prévention et un traitement reposant sur des connaissances physiopathologiques ainsi que des recommandations internationales. Le diagnostic de ces troubles du métabolisme minéral et osseux est basé sur les dosages de l'hormone parathyroïdienne et des phosphatases alcalines qui permettent d'identifier l'hyperparathyroïdie ou l'ostéopathie adynamique, qui, à côté des anomalies du calcium et du phosphore, sont associées aux complications osseuses et cardiovasculaires. En effet, la maladie rénale chronique est associée à une fragilité osseuse et aux fractures. Les calcifications cardiovasculaires sont un facteur de risque cardiovasculaire majeur associé aux troubles du métabolisme minéral et osseux.

La prévention des complications osseuses et des calcifications cardiovasculaires passe par la normalisation de la calcémie, de la phosphatémie, par la correction de la carence en vitamine D, par le maintien d'un renouvellement osseux optimal.

L'arsenal thérapeutique disponible comporte la prescription diététique, les paramètres de la dialyse, les dérivés du calcium, les chélateurs du phosphore, les dérivés de la vitamine D, les calcimimétiques et la chirurgie parathyroïdienne. (5)

Peu de travaux en Algérie, en particulier à Tlemcen, se sont intéressés sur le métabolisme du phosphore et du calcium dans l'insuffisance rénale chronique terminale, ce qui nous a incités à mener une étude transversal observationnel dont l'objectif principal était d'étudier le statut du calcium, du phosphore, PAL, PTH et de la vit D au stade final de l'IRC dans le sang pour contribuer à la prise en charge de cette maladie.

I. Généralité : Anatomie et physiologie

I.1 Anatomie :

I.1.1 Appareil urinaire :

L'appareil urinaire dans son ensemble est responsable de la sécrétion de l'urine ainsi que son excrétion, se situant dans l'espace rétro et sous-péritonéal. Il se compose d'organe excréteur qui n'est d'autre que le rein(6), les voies urinaires internes les uretères ; ce sont des structures tubulaires bilatérales fines de 3 à 4 mm qui relient les reins à la vessie qui véhiculent les urines du bassin rénales vers la vessie(7), celle si vide est un organe pelvien entièrement extra péritonéal et sous la forme d'une pyramide à trois côtés à l'intérieur du bassin, la position de la vessie varie en fonction du volume d'urine qu'elle contient et de la distension qui en résulte, la vessie possède : un apex, une base, une surface supérieure et deux surfaces inféro-latérales et l'urètre la voie urinaire externe un conduit musculo-membraneux qui sort de la vessie et se diffère entre les deux sexes, plus court cher les femmes et se divisent en quatre segment cher l'homme forment ainsi les organes de la miction et aussi l'appareil urinaire bas (8)

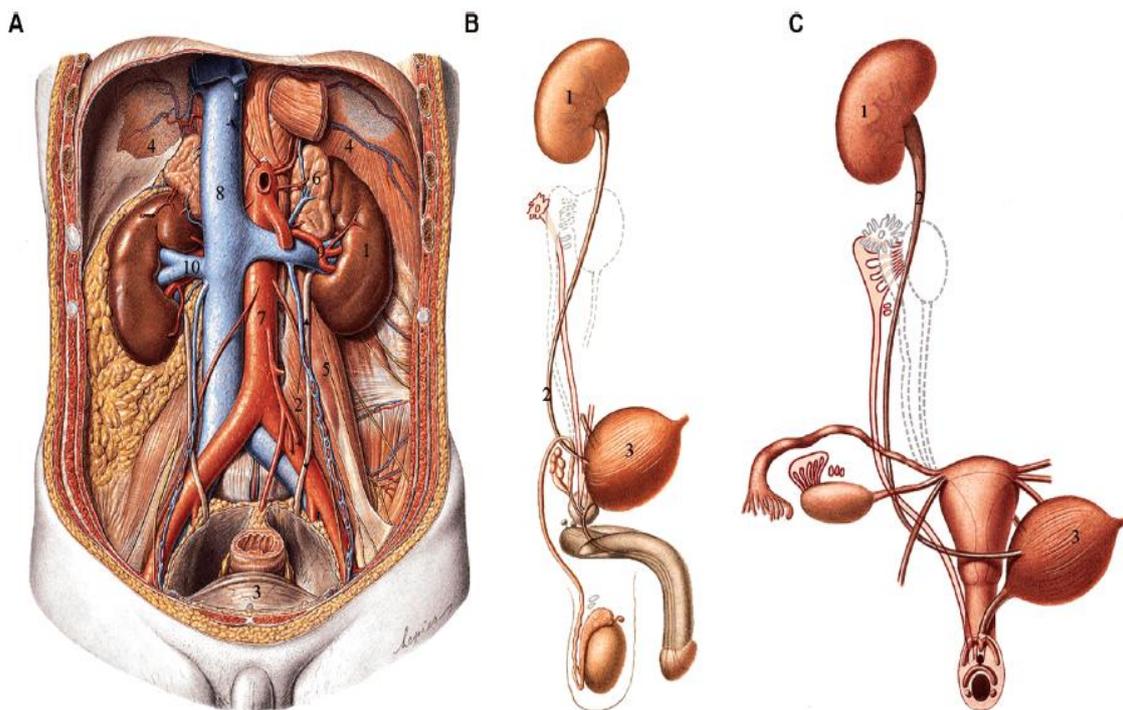


Figure01 : Vue d'ensemble et relations de l'appareil urinaire humain : (1) rein, (2) uretère, (3) vessie, (4) diaphragme, (5) muscle grand psoas, (6) glande surrénale, (7) aorte abdominale, (8) veine cave inférieure, (9) artère rénale, et (10) veine rénale. (7) aorte abdominale, (8) veine cave inférieure, (9) artère rénale, et (10) veine rénale (6)(9)

I.1.2 Le rein :

I.1.2.1 Anatomie externe

Les reins sont des organes en forme d'haricot avec une concavité médiane et une convexité latérale, entre l'homme et la femme une légère différence de poids de 150 à 200g chez les hommes et de 120 à 135g chez les femmes, avec des dimensions moyennes de 10 à 12 cm de longueur, 5 à 7 cm de largeur et une épaisseur de 3 à 5 cm. Situés en rétro-péritonéal sur la paroi abdominale postérieure et s'étendent de la 12^{ème} vertèbre dorsal à la 3^{ème} vertèbre lombaire chaque rein a la taille d'un poing fermé. Les deux pôles supérieurs sont généralement orientés légèrement médialement et postérieurement par rapport aux pôles inférieurs, de plus le rein droit est légèrement inférieur que le rein gauche probablement à cause de foie.

- Surmontant les deux reins et séparé par l'aponévrose rénale se situe les glandes supra-rénale. La glande surrénale pyramidale droite orientée apicalement sur le rein droit et pour la glande surrénale gauche orientée plus médialement sur le rein gauche.
- Le rein droit est postérieur au côlon ascendant, à la deuxième partie du duodénum en position médiane et au foie, séparés par la loge hépatorenale.
- Le rein gauche est postérieur au côlon descendant, son hile rénal est latéral à la queue du pancréas, sa face supérieure est adjacente à la grande courbure de l'estomac et son pôle supérieur gauche est adjacent à la rate et relié par les ligaments splénorénaux.

Postérieurement, le diaphragme repose sur le tiers supérieur de chaque rein, la 12^{ème} côte passant postérieurement sur le pôle supérieur. Les reins sont généralement situés au-dessus de la face médiale du muscle psoas et de la face latérale du quadrat lumborum. (10)

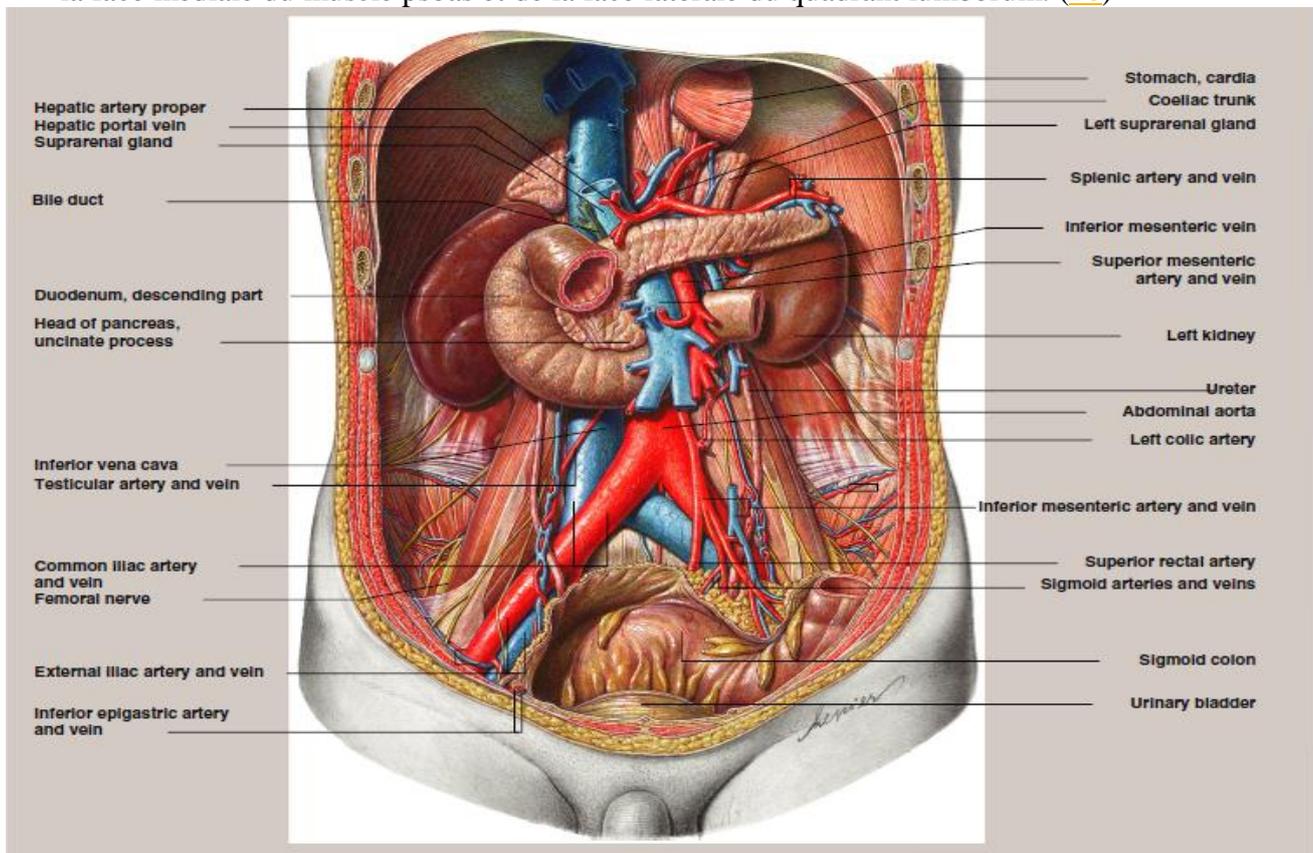


Figure 02 : La paroi abdominale postérieure et les relations topographiques des reins, des uretères et des surrénales. (11)

I.1.2.2 Anatomie interne :

Le parenchyme rénal est composé de deux zones, la zone corticale et la zone médullaire :

- **La zone corticale** : forme la couche externe du parenchyme et entoure la zone médullaire sur tout les faces sauf les sommets, le tissu corticale couvert les glomérules, les tubes contournés proximaux et distaux.
- **La zone médullaire** : formée de plusieurs cônes inversés encor appelé pyramide rénale et séparer par la colonne cortical de Berlin, le tissu médullaire couvert l'anse de Henle et les canaux collecteurs. (12)

Les voies excrétrices supérieures s'ouvrent sur les papilles rénales qui sont formé de calice et de pelvis rénal :

- **Les calices** : se divisent en calice mineurs et calice majeurs :
 - ✓ Les calices mineurs de nombre de huit à douze égale à celui de nombre des papilles rénales
 - ✓ La convergence de deux à quatre calices mineurs forme les calices majeurs « tiges calicelles» de longueur et de largeur variable mais ils confluent tous vers le pelvis rénal.
- **Le pelvis rénal** : à une forme triangulaire, la base du triangle reçoit les calices majeurs. La morphologie du pelvis rénal varie et dépend du nombre des calices majeurs qu'il reçoit et donne une forme bifide formé de deux calices majeurs, il est dit pyélique s'il reçoit trois calices majeurs, dans des cas rares il reçoit directement les calices mineurs et prend une forme globuleuse.

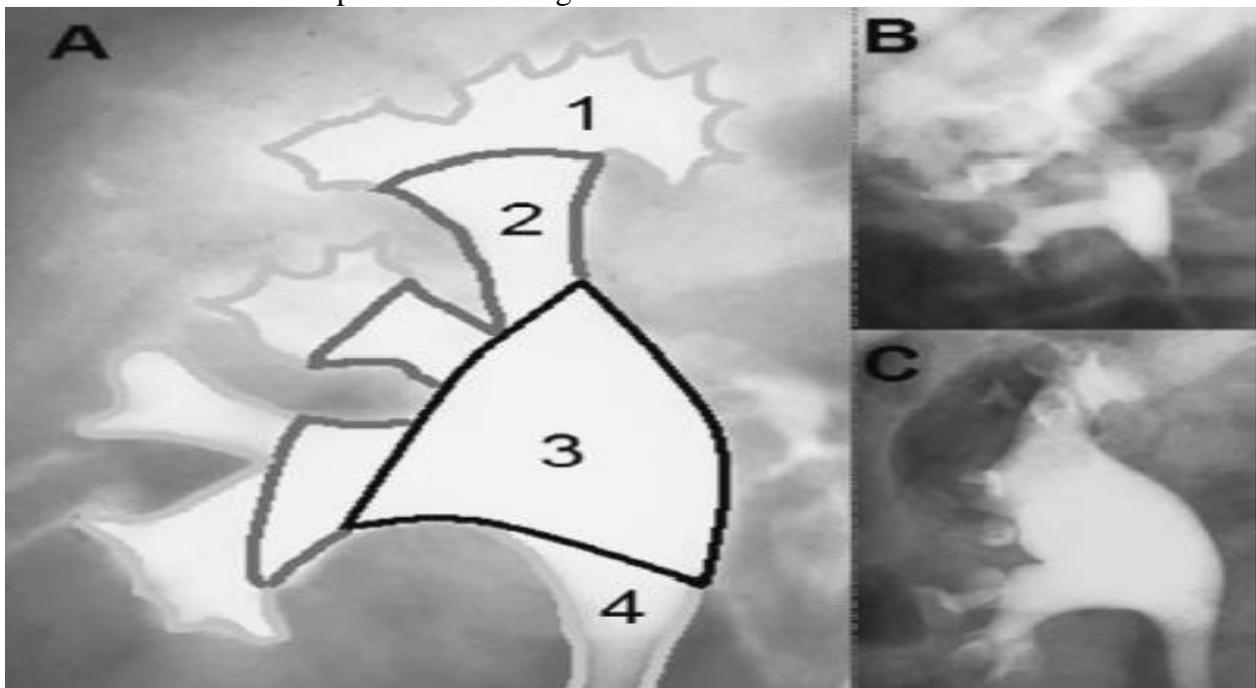


Figure 03 : Variations morphologiques des clichés d'urographie intraveineuse de face. A .Type pyélique : 1 : calices mineurs ; 2 : calices majeurs ; 3 : pelvis rénal ; 4 : uretère. B. Type bifide. C. Type globuleux. (13)

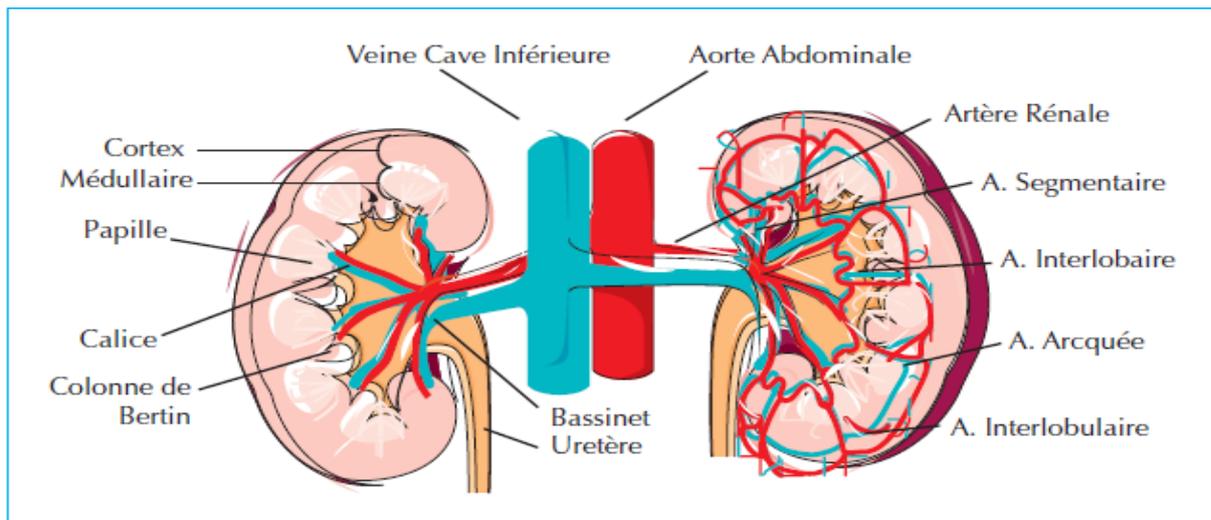


Figure 04 : Anatomie et vascularisation rénale.(14)

I.1.2.3 Néphron :

Le néphron constitue l'unité fonctionnelle du rein, est une structure hautement complexe responsable de la plus part des fonctions du rein, formé de plus de 20 types de cellules différentes qui se regroupent en cinq segments principaux, chacun ayant ses fonctions spécialisées.(15)

Le néphron est composé d'un glomérule et d'un système tubulaire complexe. Le glomérule et la première partie du système tubulaire, appelée tubule contourné proximal (TCP), sont situés dans le cortex rénal, après le TCP, l'anse de Henle, une structure en épingle à cheveux, pénètre dans la médulla et retourne au cortex pour se connecter au tubule contourné distal (TCD). Enfin, le néphron se draine dans le canal collecteur par l'intermédiaire de tubules de connexion. (16)

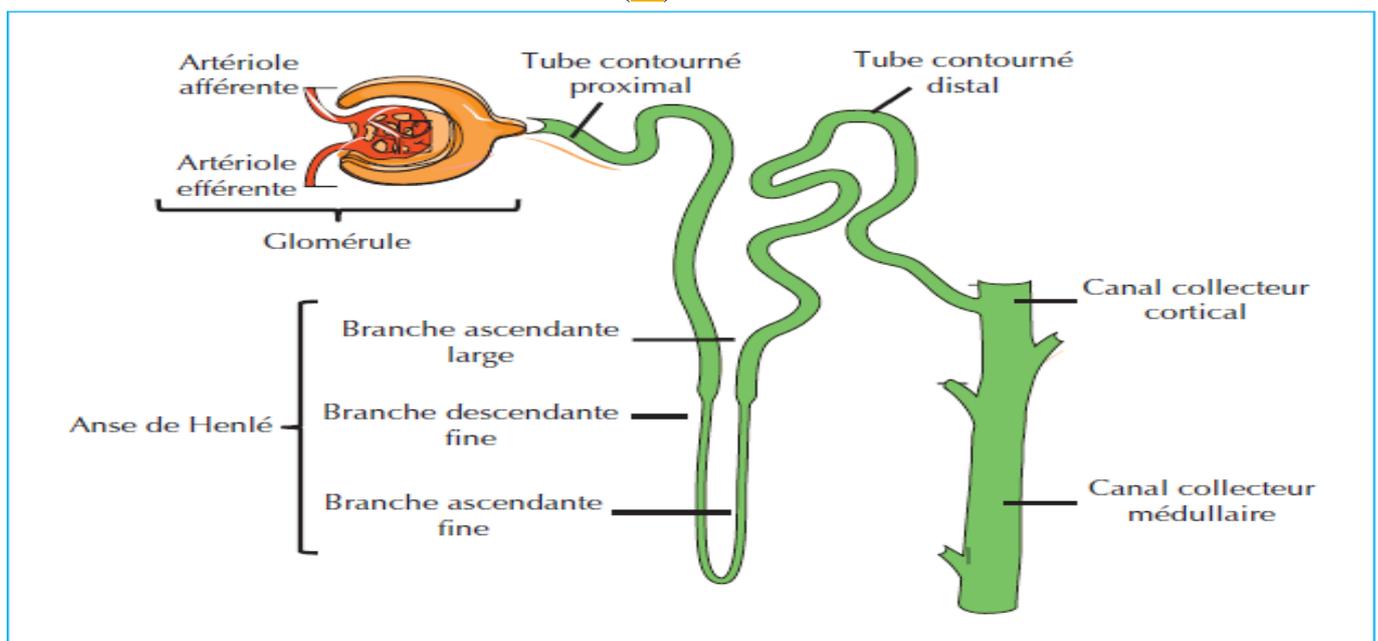


Figure 05 : Schématisation d'un néphron(14)

Les parties du néphron sont :

- **Le corpuscule rénal :**

Situé dans la partie corticale, le corpuscule rénal est constitué de plusieurs structures

- **Les capillaires de glomérule:** Constituent une boucle centrale de capillaires situés dans le centre du corpuscule rénal, optimisé pour la filtration ces capillaire acheminent le sang et crée une grande surface pour la filtration, du à leur emplacement unique qui se trouve entre deux artérioles (afférentes et efférentes).
- **Cellules mésangiales intra glomérulaires :** Sert de soutien physique pour les capillaires glomérulaires qui occupent les espaces intercellulaires situé dans la membrane basale.
- **Capsule de Bowman :** Formé de deux couches viscérale et pariétale. La couche viscérale interne entoure complètement les capillaires glomérulaires constitués de cellules spécialisés appelées les podocytes et la couche externe pariétale est une couche unique d'épithélium pavimenteux simple, c'est entre ces deux couches que l'urine est filtrés.
- **Podocytes :** Font partie de la barrière de filtration glomérulaires et aussi comme processus secondaire un support aux capillaires qui recouvrent en grande partie de ces capillaires et qui s'oppose à la distension des capillaires glomérulaires.
- **La membrane basale glomérulaire :** Elle vient suivant l'endothélium capillaire et les podocytes comme composant de la barrière de filtration, elle est fusionnée avec les cellules endothéliales et les podocytes et offre un certain soutien aux capillaires glomérulaires et constitue un tamis moléculaire ou une barrière avec ses charges négatives.
- **L'appareil juxta glomérulaire :** Formé d'un ensemble de structure à l'entré des capillaire dans le glomérule, exerce un mécanisme de rétroaction qui agit sur le débit sanguin glomérulaire et le taux de filtration, formé de la macula densa, les cellules granulaires et les cellules de Laci (17)

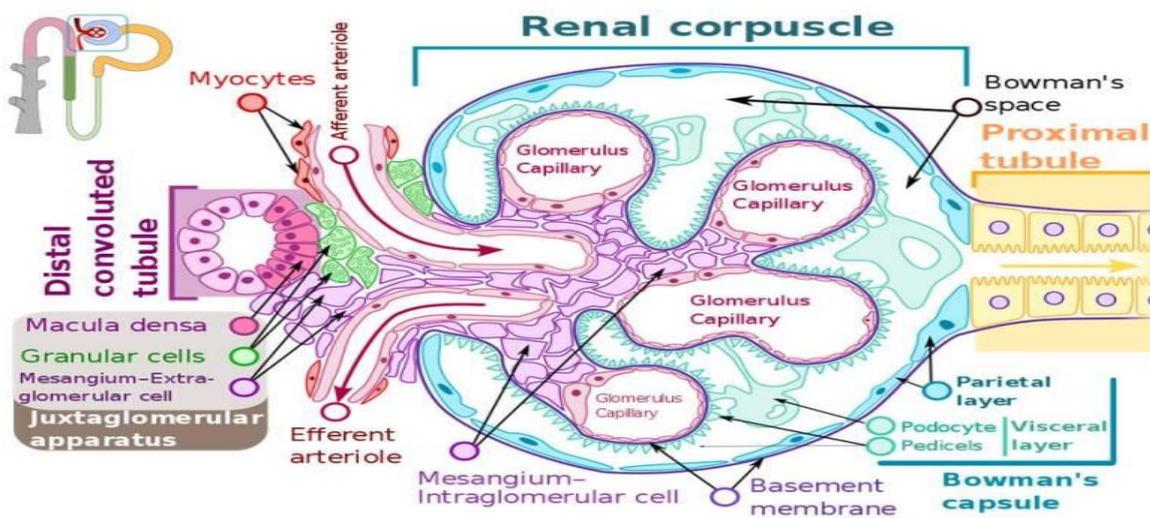


Figure 06 : le glomérule incluant la capsule de Bowman. (18)

- **Le tube proximal :**

Vient après la capsule de Bowman adjacente au glomérule dans le cortex rénal, il est formé à partir d'un épithélium cuboïde simple pour absorber et transporter de l'eau, des électrolytes et d'autres particules. Les cellules se caractérisent par une bordure en brosse de microvillosité qui augmente la surface de contact avec l'ultrafiltrat glomérulaire avec d'abondantes mitochondries longues et de nombreuses vésicules impliquées dans le transport transcellulaires de l'ultrafiltrat. (16)

- **L'anse de Henle :**

L'anse de Henle, se compose de la partie droite du tubule proximal, de la branche fine descendante (qui se termine en épingle à cheveux), de la branche fine ascendante (uniquement dans les néphrons dotés de longues boucles de Henle) et de la branche épaisse ascendante. Près de l'extrémité de la branche ascendante épaisse, le néphron passe entre les artéioles afférentes et efférentes du même néphron. Ce court segment du membre ascendant épais qui touche le glomérule s'appelle la macula densa.(19)

- **Le tube contourné distal (TCD) :**

Le tubule distal du rein désigne la région du néphron qui se prolonge en aval de la macula densa jusqu'à la confluence avec le système collecteur, il se divise en sous-segment morphologiquement et fonctionnellement distinct,(20)les sous-segments de TCD peuvent être distingués par leur réactivité différentielle au minéralocorticoïde. (21)

- **Les canaux collecteurs :**

Les canaux collecteurs peuvent être subdivisés en trois segments anatomiques : cortical, médullaire externe et médullaire interne. À chacun de ces segments, les canaux collecteurs se connectent aux aspects distaux des néphrons appelés tubules collecteurs. Un lobule est composé d'un canal collecteur et du groupe de néphrons qu'il draine. Les canaux collecteurs se drainent dans les canaux papillaires et les calices mineurs subséquents par l'intermédiaire de papilles situées à l'apogée des pyramides, la zone cribrosa. Une fois que le fluide tubulaire atteint un canal collecteur, trois types de cellules prédominent. Il s'agit des cellules principales, des cellules intercalaires de type A et type B. Chaque type de cellule possède des protéines de la membrane plasmique apicale et basolatérale distinctes de manière caractéristique.(22)

I.1.2.4 Vascularisation :

- **Artérielle :**

Le rein est alimenté en sang par l'artère rénale qui naissent de la face latérale de l'aorte abdominale et suivant la position du hile suit un parcours latérale et postérieur. Pour atteindre le rein droit il suit trajet inférieur derrière la veine cave inférieure et l'artère rénale gauche est née légèrement plus haut de l'aorte que du droit et suit un trajet plus court et horizontale vers le rein gauche.

Avant d'entrer dans le hile rénal, les artères rénales se divisent en divisions antérieure et postérieure :

- La division antérieure : se divise ensuite en artères segmentaires supérieure, moyenne, inférieure et apical.
- La division postérieure : forme l'artère segmentaire postérieure, et se divisent ensuite en artères lobaires, interlobaires, arquées et interlobulaires avant de former les artérioles afférentes qui alimentent les capillaires glomérulaires. (23)

- **Veineuse :**

Les deux reins sont vidés de leur sang par la veine rénale, leur trajet est parallèle à celui des artères rénales et la veine rénale gauche est plus longue que la veine rénale droite. Les veines rénales ne sont pas symétriques, car ils ont des trajets considérablement différents lorsqu'elles s'éloignent des reins, drainant le sang de chaque rein ainsi que d'autres systèmes organiques, notamment les gonades, les glandes surrénales et le diaphragme.

Le système veineux des reins commence par les veines stellaires dans le cortex rénal, ils se rejoignent en veines arquées situées près de la base des pyramides rénales, les veines arquées se drainent dans les veines interlobulaires à proximité des calices rénaux, les veines interlobulaires s'unifient en veines segmentaires qui s'unissent finalement pour former le début de la veine rénale dans le hile de chaque rein. La veine rénale est généralement située en avant et en dessous de l'artère rénale dans le hile du rein. (24)

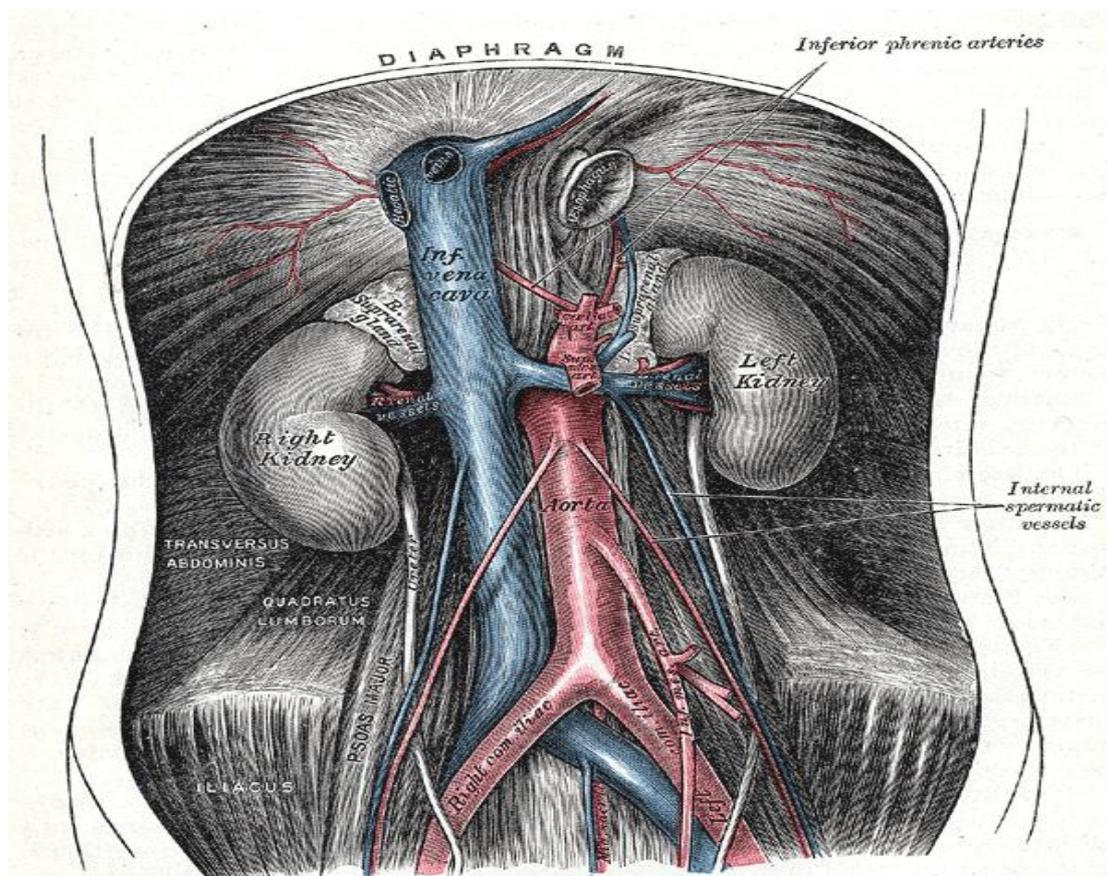


Figure 07 :L'aorte abdominale et ses branches. Diaphragme, artères phréniques inférieures, vaisseaux spermatiques internes, rein gauche et droit, veine cave inférieure, aorte, transverse de l'abdomen, iliaque droit et gauche.(25)

I.1.2.5 Système lymphatique :

Pour l'organisation lymphatique du rein, le cortex rénal est drainé par deux systèmes : Le premier système commence par des capillaires lymphatiques intralobulaires, qui sont adjacents aux tubules, aux artérioles, et aux vaisseaux sanguins et à proximité immédiate des glomérules. Ces capillaires se drainent en retour à travers un réseau hiérarchique de capillaires lymphatiques interlobulaires, de lymphatiques collecteurs interlobaires et arqués, avant de se déverser dans les lymphatiques hilaires.

Un deuxième système lymphatique plus superficiel existe à la surface de la capsule du rein qui a été montré pour drainer des parties du cortex. À l'intérieur du rein, les vaisseaux lymphatiques sont à proximité des artères du même nom. (26)

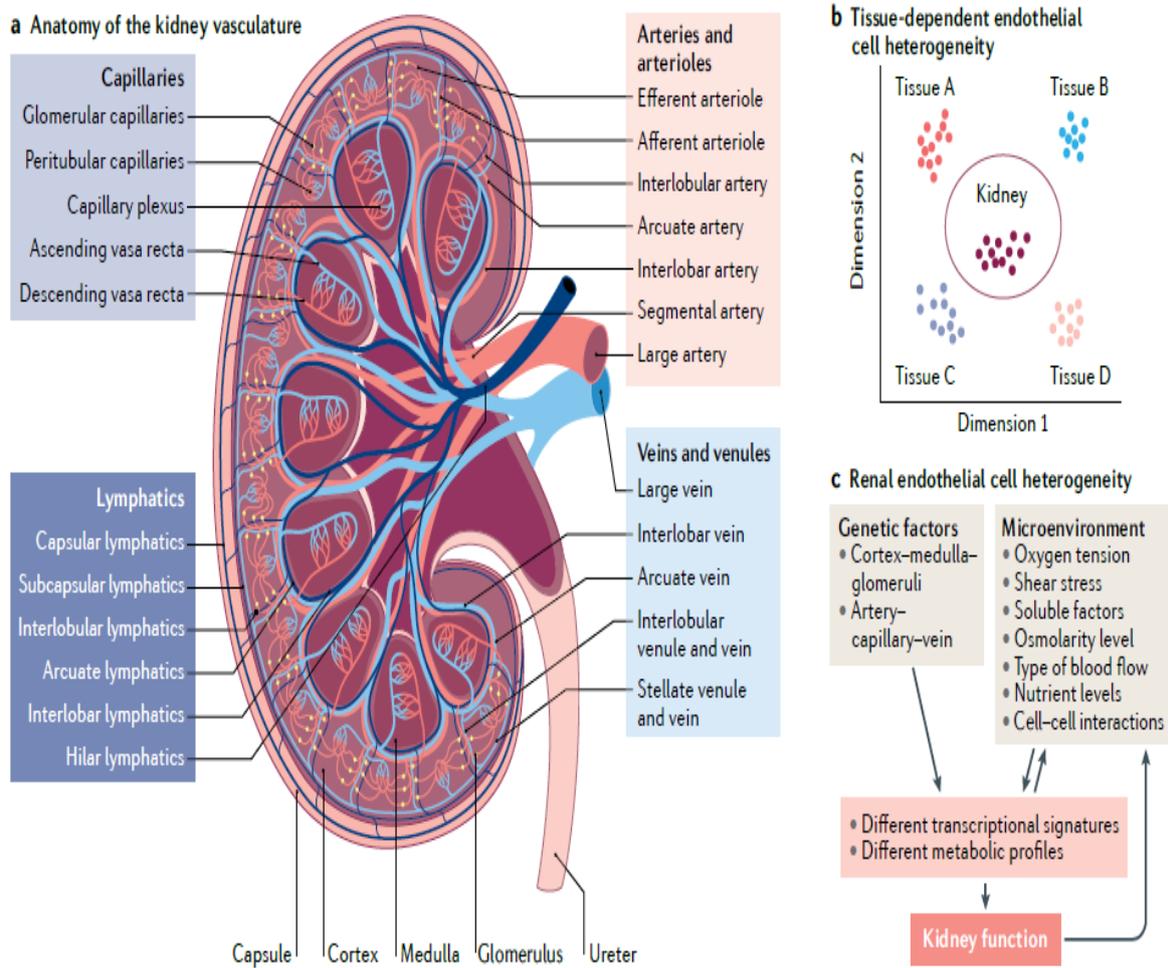


Figure 08 : Anatomie et hétérogénéité de la vascularisation et lymphatique rénale.(27)

I.1.2.6 Les nerfs rénaux :

Le rein est alimenté par des nerfs autonomes par l'intermédiaire du plexus rénal qui reçoit des entrées des systèmes nerveux sympathique et parasympathique. L'innervation nerveuse sympathique pré ganglionnaire provenant du niveau de la moelle épinière T12-L1 stimule la vasoconstriction et la réduction du flux sanguin qui en résulte. Le nerf vague contribue à l'innervation nerveuse parasympathique qui est responsables de la vasodilatation dans le rein. L'entrée sensorielle du rein se déplace vers les niveaux T10-11 de la moelle épinière et est ressentie dans les dermatomes correspondants dans le flanc et la paroi abdominale antérieure. (28)

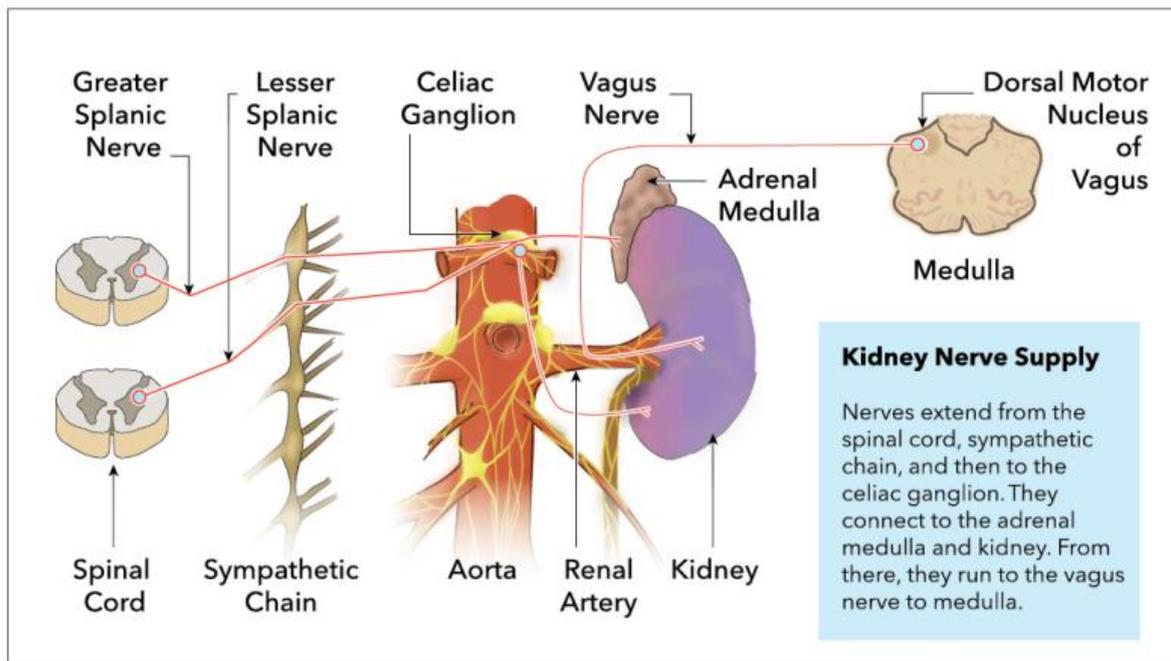
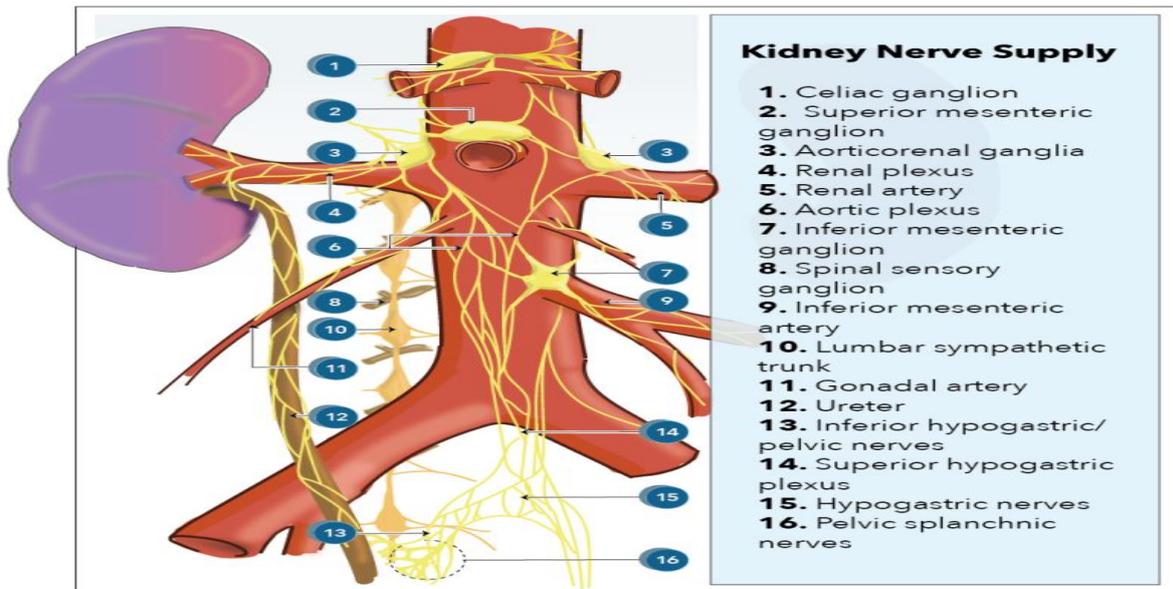


Figure 09 : Alimentation des nerfs rénaux(29)

I.2 Physiologie :

La complexité des reins et leur rôle important dans l'organisme leur confèrent la capacité d'assurer trois fonctions essentielles dans le maintien de l'hémostase ; une fonction d'élimination des déchets et d'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères, la fonction de maintien qui concerne la composition du milieu intérieur pour l'eau et l'électrolyte et leur rôle dans le maintien de l'hémostase et une fonction endocrine comme la synthèse de la rénine de l'érythropoïétine et du calcitriol. (30)

I.2.1 Filtration glomérulaire :

Le glomérule filtre environ 20 % du sang qui circule dans les reins, cette filtration est affectée par la taille, la forme et la charge des particules filtrées. La membrane capillaire est 100 fois plus perméable aux ions que les autres réseaux capillaires de l'organisme, Dans la membrane de filtration les molécules moins de 7 kDa sont librement filtrés mais celles qui sont supérieures à ce chiffre la taille, la forme et la charge deviennent importantes. Ainsi, l'ultrafiltrat glomérulaire est un filtrat du plasma exempt de protéines qui contient de l'eau, des électrolytes et d'autres solutés.(31)

La membrane de filtration comporte trois couches : l'endothélium fenêtré des capillaires glomérulaires qui laisse passer les composants du sang, à l'exception des cellules, la membrane basale, qui est une barrière physique chargée négativement qui empêche les protéines de passer ; et les processus podocytaires de la capsule glomérulaire qui créent une filtration plus sélective. La force d'entrée et de sortie des capillaires détermine la quantité d'eau et de solutés qui traverse la membrane de filtration

- La pression hydrostatique des capillaires glomérulaires est la principale force de filtration avec une pression de 55 mmHg.
- la pression osmotique colloïdale de l'espace capsulaire, mais elle est nulle car les protéines ne sont généralement pas présentes dans l'espace capsulaire.

La pression hydrostatique de l'espace capsulaire et la pression osmotique colloïdale dans les capillaires glomérulaires annulent la force de filtration de la pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires, créant ainsi une pression de filtration nette qui joue un rôle important dans le taux de filtration glomérulaire (DFG). (32)

I.2.2 Débit de filtration glomérulaire :

Le DFG est la mesure du volume filtré par les capillaires glomérulaires et dans la capsule de Bowman par unité de temps. La filtration dans le rein dépend de la différence de pression artérielle haute et basse créée par les artérioles afférentes et efférentes respectivement. (33)

I.2.3 Les fonctions tubulaires :

I.2.3.1 Le tube proximal :

Le tubule proximal est le cheval de bataille du néphron humain, responsable de la récupération de la majorité des 160-170 L de filtrat glomérulaire produit chaque jour. Plus précisément 60 à 70 % du NaCl et de l'eau filtrés, et la totalité du NaHCO_3 sont réabsorbés dans ce segment du néphron. C'est également le site de réabsorption du glucose, des acides aminés et de plusieurs anions importants (dont le phosphate et le citrate), a également une fonction métabolique ; il est responsable de la 1-alpha hydroxylation de la vitamine D en sa forme active et l'inactivation de cette hormone par la réaction de la 24-hydroxylase. Parmi les solutés récupérés dans le tube proximal, le phosphate est l'un des plus importants par rapport au risque de néphrolithiase. (31)

I.2.3.2 L'anse de Henle :

L'anse de Henle est une véritable épingle à cheveux située dans les pyramides de Malpighi. Elle conduit l'urine isosmotique au plasma qui sort du tubule proximal, depuis le cortex jusque dans la médullaire par sa branche descendante fine et la fait revenir dans le cortex par sa branche ascendante d'abord grêle, puis large. L'urine traverse donc la partie médullaire dont l'osmolarité va en augmentant au fur et à mesure que l'on se dirige vers la papille, puisqu'il existe un gradient osmolaire corticopapillaire.

La branche descendante de l'anse de Henlé est naturellement perméable à l'eau. Donc plus elle s'enfonce profondément dans la médullaire rénale et plus l'urine qu'elle contient va se trouver face à un interstitium hypertonique, donc plus la quantité d'eau réabsorbée par osmose sera importante. Ainsi, l'urine est très hypertonique par rapport au plasma en bas de l'anse, puisque les solutés ne sont pas réabsorbés en parallèle avec l'eau dans cette branche.

En revanche, la branche ascendante de l'anse de Henlé est imperméable à l'eau, mais perméable aux solutés qui sont réabsorbés activement lorsque l'urine chemine dans cette branche pour gagner le cortex. On a donc une « réabsorption de NaCl sans eau » qui est à la base de la constitution du gradient osmolaire corticopapillaire. Il est donc plus intense en bas de la branche ascendante de l'anse lorsque la concentration de NaCl dans l'urine tubulaire est très élevée et il diminue au fur et à mesure que l'on remonte vers le cortex puisqu'il y a de moins en moins de NaCl dans la lumière tubulaire. La branche ascendante assure aussi la réabsorption des autres cations, en particulier du Ca^{2+} et surtout du Mg^{2+} .

À ce niveau du tubule, la réabsorption du Ca^{2+} et du Mg^{2+} est contrôlée par l'activité des récepteurs au calcium exprimés dans la membrane basale des cellules. Ces récepteurs sont sensibles aux moindres variations de la concentration du Ca^{2+} extracellulaire, toute augmentation locale du Ca^{2+} extracellulaire diminuant la réabsorption paracellulaire du Ca^{2+} et du Mg^{2+} . La branche ascendante de l'anse de Henlé permet aussi de réabsorber les 15% de bicarbonates qui restaient à la fin du tubule proximal.

Finalement, à la fin de l'anse de Henlé, les processus de réabsorption des solutés ont été tels que l'urine est devenue hypotonique par rapport au plasma. Le passage dans l'anse de Henlé a permis de réabsorber environ 20 % de la quantité de l'eau et des ions initialement filtrés à l'exception du Mg^{2+} .(30)

I.2.3.3 Le tubule contourné distal :

Le TCD permet une réabsorption supplémentaire de Na^+ d'environ 5 %. Cette quantité est donc nettement inférieure à celle observée dans le TCP ou l'anse de Henlé. Néanmoins, cela favorise une régulation très fine de l'homéostasie sodique le Na^+ , le K^+ et le Ca^{2+} sont réabsorbés au niveau des cellules dites principales. La réabsorption du Na^+ devient possible grâce à un Co-transport Na^+/Cl^- et à des canaux sodiques spécifiques. Le Ca^{2+} est réabsorbé via des canaux calciques spécifiques appelés vanilloïde à potentiel de récepteur transitoire de type 5. D'autres cellules, intercalaires A et B, sont responsables de la régulation du pH par ajustement de l'équilibre entre les H^+ et les HCO_3^- . Les cellules de type A sont actives, surtout en acidose en éliminant les protons, et les cellules de type B fonctionnent surtout en alcalose pour éliminer les bicarbonates. (34)

I.2.3.4 Le canal collecteur :

C'est le site d'acidification et de concentration de l'urine. La première partie du canal collecteur est identique au tubule distal, puis les cellules P disparaissent progressivement et seules restent les cellules intercalaires, en particulier les cellules intercalaires A qui sont responsables de l'acidification de l'urine. Les mouvements de réabsorption ne peuvent avoir lieu que par la présence de l'hormone antidiurétique ou ADH ainsi il est possible de retenir la quantité d'eau dont l'organisme a besoin, via l'ajustement de la sécrétion de vasopressine.

La régulation fine de la balance acide-base de l'organisme est assurée en fonction des besoins par les mouvements des ions H^+ ou HCO_3^- dans les 2 types de cellules intercalaires A et B en début de canal collecteur. Les cellules intercalaires A sont capables de sécréter une grande quantité d'ions H^+ tout en générant la même quantité d'ions HCO_3^- . À ce niveau du tubule, les ions H^+ sont pris en charge dans l'urine par les ions phosphates mono-acides HPO_4^- qui se transforment en ions phosphates di-acides H_2PO_4^- et concourent à former l'acidité titrable de l'urine, sans que le pH urinaire ne varie. Ces cellules sont surtout actives en cas d'acidose. Les cellules intercalaires B au contraire sont capables de sécréter une grande quantité d'ions HCO_3^- dans les urines, tout en générant une quantité équivalente d'ions H^+ qui passent dans le plasma afin de faire revenir le pH sanguin à la normale. Ces cellules sont surtout actives dans les cas d'alcalose. L'ensemble de ces modifications sont toute fois lentes à se mettre en place et nécessitent un délai d'à peu près 24 à 48 h pour être pleinement actives. Dans le canal collecteur médullaire, une importante réabsorption d'urée a lieu. Elle est facilitée par la présence des canaux AQ3, qui permettent à l'urée de diffuser librement depuis la lumière du canal collecteur où elle est très concentrée vers l'interstitium. (30, 31)

I.2.4 Fonction endocrine :**I.2.4.1 Activation de la vitamine D :**

La vitamine D3 est une pro hormone synthétisée à partir de l'interaction entre les rayons ultraviolets de la lumière solaire et le 7-déhydrocholestérol dans la peau. Une fois synthétisée, la vitamine D3 est hydroxylée dans le foie pour produire de la 25(OH) D3, qui à son tour est

Hydroxylée par la 1-alpha hydroxylase (produite par le tubule proximal des reins) en 1-alpha25(OH) 2D3, la forme active de la vitamine D.

La vitamine D activée joue un rôle important dans l'homéostasie du calcium et du phosphore en interagissant avec les glandes parathyroïdes, les os et les reins, elle joue également un rôle dans la sécrétion d'insuline (en régulant les systèmes immunitaires adaptatifs et inné), et dans la régulation de la pression artérielle, chez patients atteints d'une maladie rénale chronique, la capacité des reins à hydroxylation de la 25(OH)D3 est réduite, ce qui conduit à une hyperparathyroïdie secondaire dans le but de maintenir l'homéostasie du calcium et du phosphore.(35)

I.2.4.2 Production d'érythropoïétine :

L'érythropoïétine endogène (EPO) est une hormone glycoprotéique naturellement produite par les cellules péri-tubulaires du rein qui stimule la production de globules rouges. Les cellules péri-tubulaires du cortex rénal produisent la plupart de l'EPO dans le corps humain,. La pression partielle de l'oxygène (pO2) régule directement la production d'EPO. Plus la pO2 est faible, plus la production d'EPO est importante. Indirectement, un faible taux d'hémoglobine stimule la production d'EPO.(36)

I.2.4.3 Production de rénine :

La rénine est une enzyme synthétisée par les cellules juxtaglomérulaires en réponse à l'hypotension de l'artère rénale, à l'innervation sympathique et au TGF (la diminution des concentrations de Na⁺ dans le néphron distal stimule la libération de rénine). La rénine clive l'angiotensinogène hépatique en angiotensine I, qui est converti en angiotensine II dans les poumons par une enzyme de conversion de l'angiotensine, l'angiotensine II provoque vasoconstriction systémique et la libération de l'aldostérone et de la vasopressine pour augmenter la réabsorption rénale de Na⁺ et d'eau. Elle stimule également la soif, renforce la fonction adrénergique sympathique en facilitant la libération de norépinéphrine, inhibe l'activité cardiaque vagale pour produire de la tachycardie, et augmente la réabsorption de Na⁺ dans les tubules rénaux. L'aldostérone augmente la réabsorption tubulaire de Na⁺ et la sécrétion de K⁺.(31)

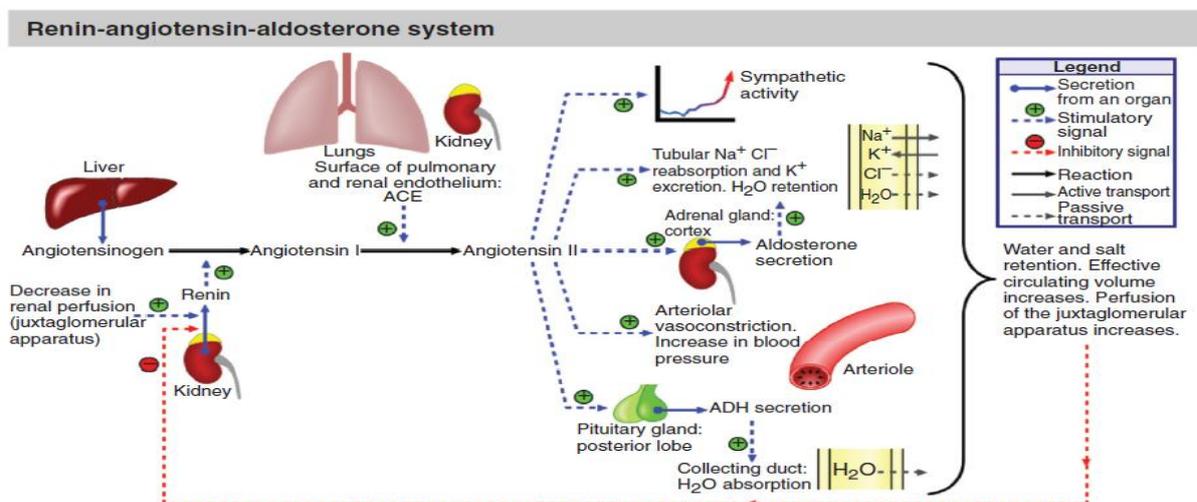


Figure 10 : Système rénine-angiotensine-aldostérone(37)

I.2.4.4 Les autres molécules produites par le rein :

- **Métabolisme des Prostaglandines :**

Prostaglandine E2 (PGE2) et de la prostacycline (PGI2) sont responsables de l'augmentation du flux sanguin rénal malgré une diminution du volume circulant efficace. La cyclooxygénase (COX) est une enzyme qui est responsable de l'étape limitant la vitesse de la synthèse des PG. Ainsi, les inhibiteurs de la COX exercent leur néphrotoxicité en diminuant la production de PGE2. La production de PGE2. En outre, la PGE2 s'oppose les conditions de réabsorption excessive du sodium et de l'eau en inhibant le Co-transporteur Na⁺K⁺-2Cl⁻ dans la boucle épaisse ascendante de l'anse de Henle. (35)

- **Métabolisme de l'insuline :**

Le rein est le principal site de clairance de l'insuline de la circulation systémique. Cette clairance se produit par deux mécanismes principaux : la réabsorption tubulaire proximale (99 %) et la filtration glomérulaire. Après la réabsorption tubulaire proximale, l'insuline est endocytosée dans des endosomes et commence à se dégrader. Les fragments d'insuline sont acheminés vers les lysosomes, où la dégradation est terminée. (35)

- **Gluconéogenèse :**

Bien que nous pensions généralement que le foie comme le principal site de cette réaction, le rein a également la capacité de réaliser la gluconéogenèse. La médulla rénale est le site de la phosphorylation du glucose et de l'activité enzymatique glycolytique. Les cellules du cortex rénal possèdent la glucose-6-phosphatase, ce qui leur permet de libérer du glucose dans la circulation.

L'acidose augmente la gluconéogenèse rénale mais diminue la gluconéogenèse hépatique, ce qui met en évidence l'importance de la génération et de la libération de glucose libre par les reins dans l'acidocétose diabétique. (35)

- **Urodilatine :**

Le rein produit un type spécifique d'ANP appelé urodilatine qui est synthétisé dans les cellules tubulaires. L'urodilatine inhibe la réabsorption du sodium et détend les muscles lisses de l'artère rénale, ce qui entraîne une diurèse et une vasodilatation des vaisseaux rénaux, des coronaires et des vaisseaux sanguins et pulmonaires. L'urodilatine, également connue sous le nom de peptide natriurétique rénal, est essentielle au maintien de l'homéostasie du sodium et de l'eau. (35)

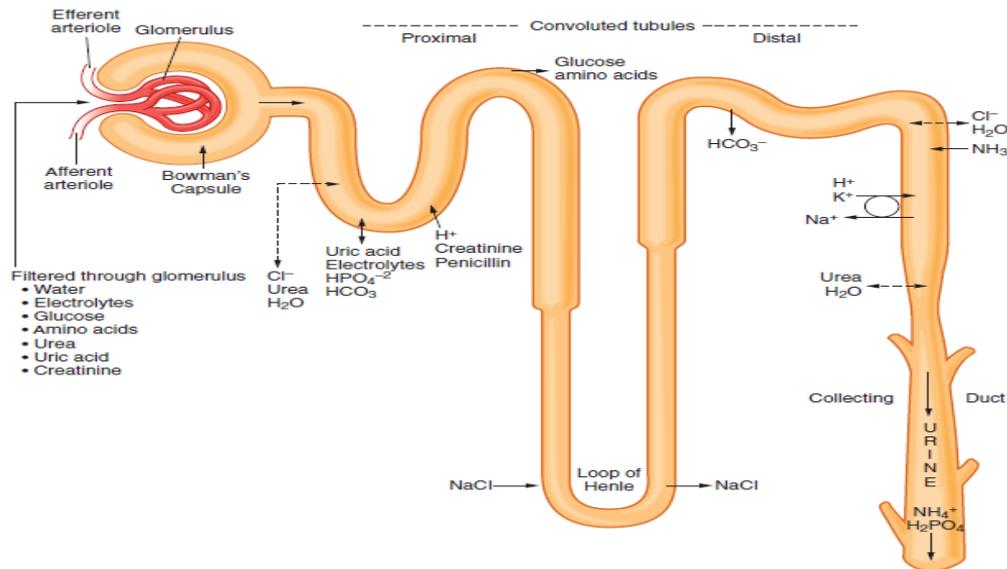


Figure 11 : La structure du néphron, segments tubulaires spécialisés(37)

I.2.5 Autorégulation : rétroaction tubuloglomérulaire et contrôle hormonal :

Bien que les fonctions des parties du néphron aient été décrites individuellement, il est important de noter que, *in vivo*, le néphron fonctionne comme une seule entité. Il a également la capacité de réguler finement le DFG et par conséquent le volume d'urine produit en fonction des besoins physiologiques.

Le DFG est dépendant de la pression artérielle, la relation entre le DFG et la pression sanguine n'est pas linéaire, comme elle le serait dans un système de filtration purement mécanique et par conséquent, le DFG est remarquablement constant sur une large gamme de pressions artérielles moyennes; ce n'est qu'à des niveaux extrêmes d'hypo- ou d'hypertension que le DFG se modifie

Le mécanisme par lequel cela se produit dans le néphron dépend de nombreux facteurs voies neurales, hormonales et paracrines.

Les cellules musculaires lisses des artérioles adjacentes à la macula densa sont également spécialisées et ont un aspect granuleux en raison des nombreuses vésicules intracellulaires qui contiennent de la rénine. L'artériole afférente est relativement vasodilatée et l'artériole efférente est relativement vasoconstricte, ce qui provoque un différentiel de pression hydrostatique. La filtration glomérulaire se produit en raison de cette pression différentielle. Il est essentiel que les changements de ce différentiel de pression en réponse aux changements de la pression systémique soient minimisés afin de maintenir le DFG. Il existe deux mécanismes par lesquels le néphron peut répondre rapidement aux changements de la pression sanguine, et tous deux agissent principalement sur l'artériole afférente.

Tout d'abord, il existe un réflexe myogénique par lequel l'artériole afférente se contracte lorsque la perfusion rénale augmente, réduisant ainsi le DFG (l'inverse se produit quand la perfusion rénale baisse de la perfusion rénale).

Le second mécanisme est connu sous le nom de rétroaction tubuloglomérulaire (TG) est médié par la macula densa. La macula densa détecte la concentration de Cl^- dans le filtrat dans l'anse de Henle. Lorsque le DFG augmente, davantage de Cl^- est plus de Cl^- est délivrée à la macula densa. En réponse, la macula densa sécrète une substance (éventuellement modulée par l'adénosine ou l'adénosine triphosphate) qui provoque une vasoconstriction de l'artériole afférente réduisant ainsi le DFG.

Ces mécanismes entraînent des ajustements assez rapides du DFG et peuvent être utilisés pour expliquer comment le néphron peut maintenir un DFG stable pendant quelques secondes ou minutes. L'axe RAA est inextricablement lié à la rétroaction de la TG, et son activation provoque une augmentation de la pression sanguine systémique et, par conséquent, du DFG. Ces effets durent plusieurs heures. , la macula densa et la JGA sont sensibles à la concentration de chlorure, Un faible taux entraîne la libération de rénine dans le sang à partir des cellules juxtaglomérulaires.

La rénine est une enzyme qui décompose l'angiotensinogène (sécrété par le foie) en angiotensine 1 (A1). L'A1 est à son tour clivée en angiotensine 2 (A2) par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).

L'angiotensine A2 est l'hormone active et constitue un puissant vasoconstricteur, qui augmente la pression artérielle systémique. Elle provoque également une vasoconstriction de l'artériole efférente, ce qui maintient la différence de pression dans le glomérule et maintient ainsi le DFG. Un autre effet de l'A2 est de stimuler les glandes surrénales pour qu'elles libèrent de l'aldostérone à son tour, stimule la réabsorption du sodium et de l'eau dans le tubule distal et la réabsorption de l'eau du tubule distal et du canal collecteur. Cette rétention de sodium entraîne une augmentation du volume plasmatique, une augmentation du débit sanguin et une augmentation du DFG.(38)

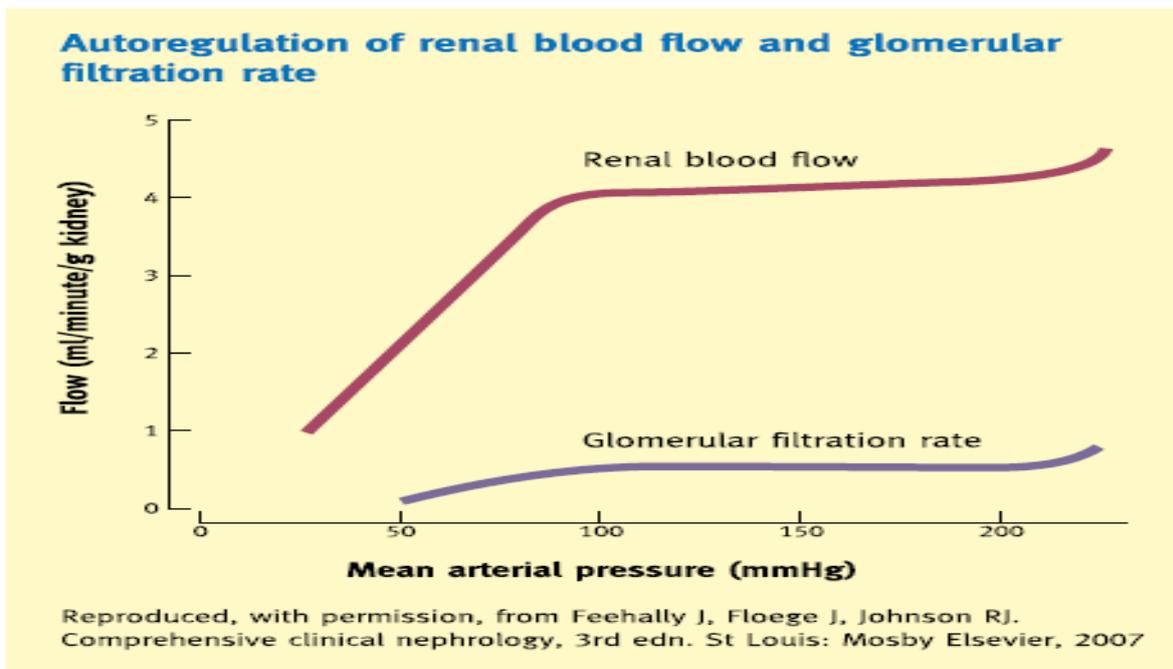


Figure 12 : l'autorégulation du débit sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire(38)

II. Le métabolisme phosphocalcique :

Le métabolisme du calcium et celui du phosphore sont étroitement liés et régulé par la PTH, le calcitriol et la calcitonine.

II.1 Les normes et la répartition dans l'organisme

II.1.1 La répartition du calcium

- **Le calcium osseux** : représente près de 99,9 % du calcium total du corps humain adulte (1 kg soit 25 moles). Environ 99 % de ce calcium est déposé autour de la trame osseuse protéique sous forme de cristaux d'hydroxyapatite [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$] qui confèrent à l'os ses propriétés de résistance mécanique. Cette masse cristalline représente aussi une abondante réserve, lentement mobilisable, dans les situations où la balance métabolique du calcium demeure durablement négative.

Le reste du calcium osseux ($\approx 5-10$ g) est déposé sous forme de phosphate de calcium complexé et constitue le « pool calcique échangeable ».

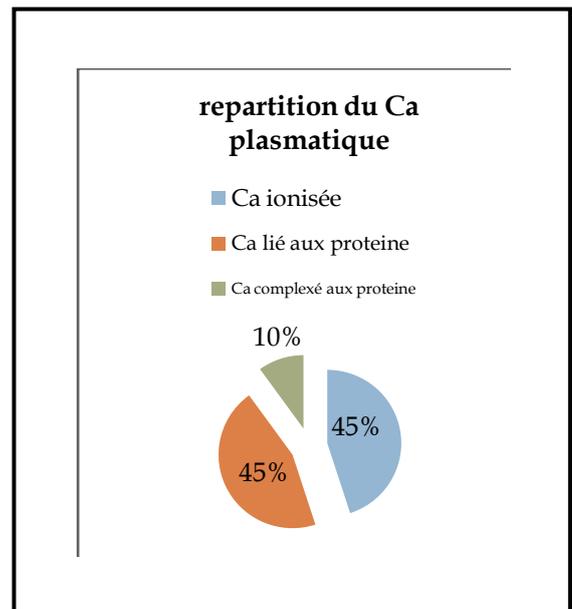
Ce pool est capable de compenser rapidement (quelques dizaines de minutes) une variation brutale du bilan calcique, soit en stockant un excès soit en libérant du calcium en cas de déficit.

- **- Le calcium extracellulaire** : représente seulement 0,1 % du calcium de l'organisme.

Ce calcium est réparti en :

- ✓ Une phase ionisée (45 %), la seule physiologiquement active
- ✓ Une phase liée aux protéines du plasma (45 %) essentiellement à l'albumine,
- ✓ Et une phase liée à de petits anions (10 %) tels que phosphates, citrates et sulfates.

Donc l'interprétation de la calcémie totale doit prendre en compte la concentration de l'albumine sérique. Une hypo albuminémie conduit à une baisse de la calcémie sans que la calcémie ionisée, seule physiologiquement active, soit modifiée. La correction la plus régulièrement proposée est issue des travaux de Payne et al. en 1973,



$$[\text{Ca} \ll \text{corrigé} \gg (\text{mmol/L}) = \text{Ca mesuré} (\text{mmol/L}) + 0,020 \text{ ou } 0,025 (40 - \text{albumine} (\text{g/L}))]$$

Pour la fraction ionisée du calcium est dépendante du pH sanguin nécessitant la mesure conjointe du calcium ionisé et du pH sérique

Le dosage de la calcémie ionisée par méthode électrochimique est le plus pertinent

Le maintien à l'état stable du calcium ionisé correspond à la fonction d'homéostasie rapide du calcium, cruciale pour la survie car le calcium ionisé contribue à la régulation de l'excitabilité neuromusculaire et à la fonction de coagulation.

- **- Le calcium intracellulaire** : représente environ un millionième du calcium total, le fort gradient de concentration transmembranaire (1/1000) favorise l'entrée cellulaire de calcium.

Le calcium intra-cytosolique se comporte comme un puissant second messager. Le secteur intracellulaire est cliniquement inabordable et il n'existe pas de proportionnalité entre la calcémie et le calcium intracellulaire.(39, 40)

II.1.2 La répartition du phosphate

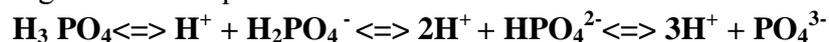
Le phosphore est un élément important mais peu abondant de notre organisme dont il représente 1 % de la masse, soit environ 700 g. Il est présent sous forme complexée, principalement à l'oxygène et au calcium, aussi parle-t-on de phosphates plutôt que de phosphore.

Sa répartition est inhomogène avec 85,5 % dans les os et les dents, 14 % dans les tissus mous, 0,4 % dans les hématies et seulement 0,1 % dans le secteur extracellulaire.

- **Les phosphates osseux** : sont des composants essentiels des cristaux d'hydroxyapatite. De fait, une balance négative prolongée en phosphates impacte la minéralisation osseuse provoquant des tableaux d'ostéoporose et d'ostéomalacie, parfois rapidement progressive (formes oncogènes et syndromes de Fanconi).

- **Le phosphate des tissus mous** : Il est essentiellement cellulaire mais on le retrouve aussi, complexé au calcium, au niveau des matrices extracellulaires où ses dépôts s'accroissent avec l'âge. Le phosphore est présent dans les membranes cellulaires et dans le cytosol où il forme les liaisons pyrophosphates de haute énergie de l'ATP et contribue à la signalisation par phénomène de phosphorylation des protéines. Au sein du noyau, les phosphates participent à la structuration et à la stabilisation des acides nucléiques.

- **Les phosphates extracellulaires** : Les phosphates extracellulaires sont présents sous forme organique, au sein des phospholipides circulants, et sous forme inorganique(Pi), Le Pi circule sous forme de composés de l'acide ortho phosphorique (H₃ PO₄) dont l'équilibre est régi par le pH sanguin selon l'équation :



A pH 7,4, le rapport de H₂PO₄⁻ /HPO₄²⁻ est de 1,4. Par ailleurs, rappelons que chaque milli mole de PO₄ contient 31 mg de Pi élément. Dans la plupart des laboratoires, seul Pi est mesuré. Il est peu lié aux protéines (moins de 12 %) mais peut être complexé au calcium et au magnésium. La valeur normale plasmatique du Pi est de 25 à 45 mg/L (ou 0,85 à 1,45 mmol/L) chez l'adulte. Ces valeurs sont plus élevées chez l'enfant (40 à 60 mg/L) et il existe, par ailleurs, une variation circadienne (taux maximal de Pi à 4h00 du matin et minimal 7h plus tard, la différence entre les deux extrêmes pouvant atteindre 10 mg/L).

Les phosphates se comportent comme un système tampon présent sous deux formes à pH physiologique :

- ✓ 20 % sous forme acide, monovalente (H₂PO₄⁻)
- ✓ 80 % sous forme bivalente (HPO₄²⁻), accepteuse de protons si le pH diminue.(41, 42)

II.2 L'homéostasie Phosphocalcique :

II.2.1 Les sites de régulation

Le maintien de l'équilibre du Ca corporel est d'une importance cruciale pour de nombreuses fonctions physiologiques vitales, notamment l'excitabilité neuronale, la contraction musculaire et la formation osseuse. L'homéostasie totale du Ca corporel est étroitement contrôlée par une action concertée de l'intestin, du rein et de l'os.

II.2.1.1 Le tube digestif :

- **Le calcium :**

L'apport alimentaire de calcium varie largement en fonction des habitudes alimentaires et des régions du monde. Les produits laitiers sont la source principale de calcium, mais certaines eaux (embouteillées ou de réseau) peuvent apporter une fraction notable de la ration quotidienne de calcium

Tableau 1 :Principaux aliments riches/pauvres en calcium.(43)

Aliments riches en calcium	
Produits laitiers	Lait : 100–120 mg/100 ml
	Yaourt : 150 mg/yaourt ou/100 g
	fromage blanc
	Fromage pâte dure : 1000 mg/100 g
	Fromage pâte molle : 400 mg/100 g
	Noisettes, amandes, figes sèches :200 mg/100 g
	Cresson, choux, persil : 150–180 mg/100 g
	Haricots secs : 100 mg/100 g
	Talians : 600 mg/L
	Vittel Hépar : 590 mg/L
Eaux, boissons	Contrexéville : 510 mg/L
	Perrier : 140 mg/L
	Cidre : 120 mg/L
	Eau du robinet : 40–120 mg/L
Aliments pauvres en calcium	
Protéines animales	Viande < 40 mg/100 g
	Poisson < 60 mg/100 g
Végétaux	Blé, riz, pomme de terre épluchée < 40 mg/100 g
	Laitue, carottes, tomates, avocats < 40 mg/100 g
Eaux	Bananes, raisin, agrumes < 50 mg/100 g
	Volvic, Mont Roucoux : 10 mg/L

Seule une fraction (20 à 60 %) de la quantité de calcium ingérée est absorbée dans le tube digestif.

L'absorption « nette » du calcium correspond à la quantité absorbée moins la quantité sécrétée par les anthérocytes vers la lumière intestinale.

Si les apports alimentaires sont très faibles (200 mg ou moins), l'absorption nette de calcium est négative.

Si l'absorption « nette » de calcium est inférieure à la quantité de calcium éliminée par le rein, la « balance calcique » est négative.

Lorsque la quantité de calcium de la diète augmente, L'absorption digestive du calcium est limitée à l'intestin grêle et comme entre le sang et la lumière intestinale Les épithéliums qui sont constitués d'une couche continue de cellules individuelles Comporte deux mécanismes intriqués(43)

- **Un processus passif paracellulaire :**

Dépend du gradient de concentration et du gradient électrochimique entre la lumière intestinale et le plasma.

Les espaces intercellulaires entre les cellules épithéliales sont très étroits, mais permettent néanmoins la diffusion de petites molécules et des ions qui doit être régulée pour que l'épithélium reste sélectivement perméable, La jonction serrée constitue la barrière au passage des ions et des molécules par la voie paracellulaire. (44)

Certains ont émis l'hypothèse que les jonctions serrées se comportent comme des canaux ioniques classiques, tandis que d'autres ont suggéré une fonction de canaux remplis d'eau sans sélectivité ionique (44-46)

Récemment, l'application d'une nouvelle technologie a montré que le complexe de jonction serré présente les propriétés biophysiques des canaux ioniques, notamment la sélectivité ionique et de taille, la perméabilité ionique dépendant de la concentration, la compétition entre les molécules perméables, le comportement anormal de la fraction molaire et la sensibilité au pH.(47)

Cette dernière étude suggère que des canaux ioniques discrets sont insérés dans la jonction serrée pour faciliter le transport ionique paracellulaire.

Les jonctions serrées sont modulées par des facteurs de croissance, des cytokines, des toxines bactériennes, des hormones et d'autres facteurs (43)

- **Un processus actif trans-cellulaire :**

Saturable médié par la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ (calcitriol) ; et reste le seul site cible pour la régulation spécifique du (ré) absorption du Ca dans le rein et l'intestin(48, 49) (50)

Le transport transcellulaire du Ca peut être divisé en trois étapes séquentielles.

- ✓ Tout d'abord, le Ca pénètre dans la cellule à partir de la lumière apicale par une protéine TRPV6 crée un canal calcium à la bordure en brosse luminale de la cellule intestinale. Ils appartiennent à la sous-famille TRPV (vanilloïde),
- ✓ La deuxième étape est la diffusion intracellulaire vers le côté basolatérale de la cellule. Au cours de ce processus, le Ca est étroitement lié aux protéines de liaison au Ca, la calbindine-D9K et/ou la calbindine-D28K.
- ✓ Enfin, le Ca est extrudé du côté basolatérale de la cellule par deux voies d'extrusion du Ca :
 - L'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX1) de faible affinité, mais de forte capacité (trois ions Na^+ entrent dans la cellule quand un ion calcium en sort)
 - l'intermédiaire d'une Ca^{2+} ATPase PMCA1b limitée au rein de haute affinité , mais de faible capacité (43) présent dans le rein et l'intestin(51)

L'influx apical de Ca est l'étape qui limite la vitesse de l'ensemble du processus et constitue donc la cible la plus efficace pour la régulation. TRPV5 semble être l'isoforme la plus

Importante dans le rein, tandis que TRPV6 est exprimé de manière prééminente dans l'intestin grêle et la prostate.

Ce processus actif est prépondérant lorsque les apports calciques sont faibles ou dans des conditions physiologiques (croissance, grossesse, lactation) ou pathologiques (granulomatoses, hyperparathyroïdies, etc.) durant lesquelles la concentration plasmatique de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ est élevée. Il permet d'augmenter significativement la fraction de calcium absorbé par rapport à la quantité ingérée.

Au contraire, le processus passif est prépondérant lorsque les apports calciques sont élevés. Il est non saturable, c'est à-dire que, même si les apports calciques sont élevés (comme dans le syndrome dit « des buveurs de lait » ou (*milk alkali syndrom*), une fraction (5 à 10 %) de la quantité de calcium de la diète est absorbée, pouvant ainsi être responsable d'une hypercalcémie. (43, 54)

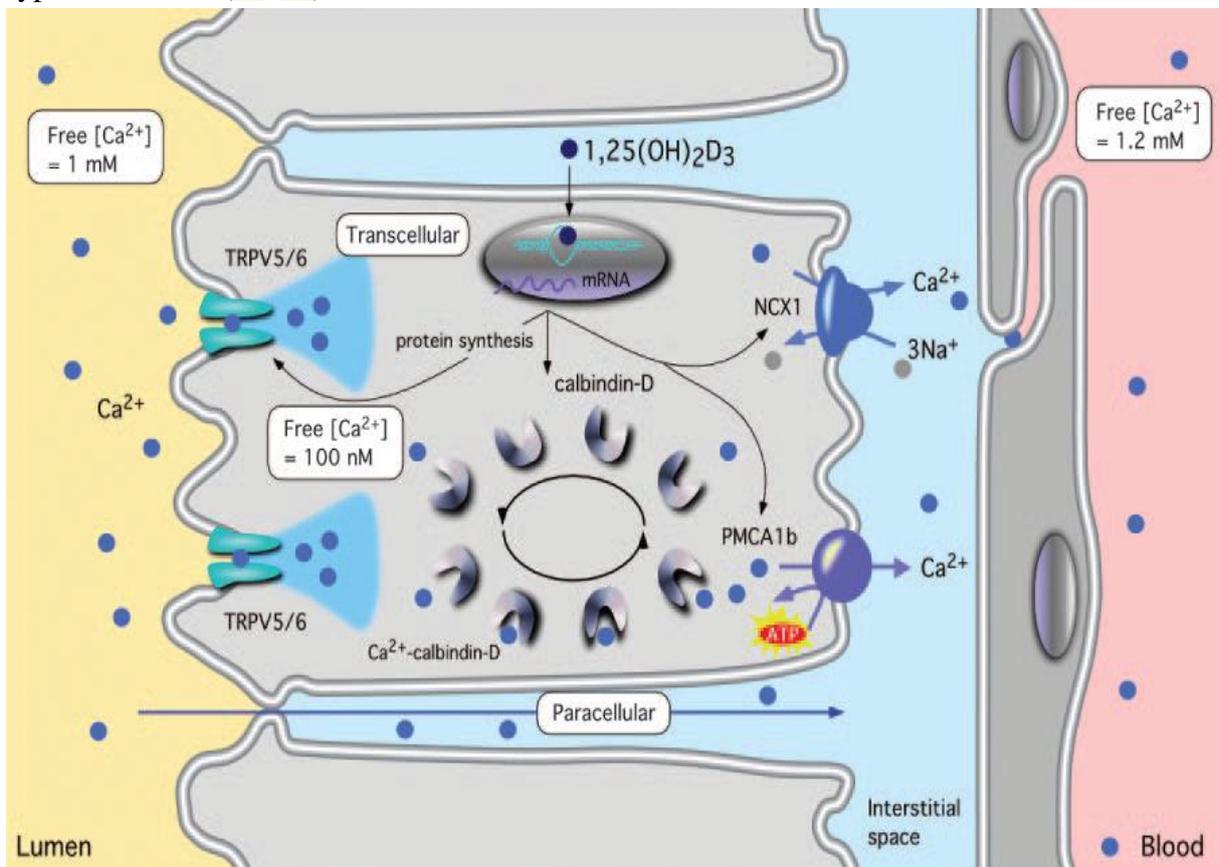


Figure 13 : Mécanisme de transport épithélial du calcium (55)

• **Le Phosphore :**

Le phosphore est un sel minéral abondant dans l'organisme humain ; le corps d'un adulte en contient environ 700 g. Il se trouve principalement sous forme de phosphates de calcium, de sodium ou de potassium.

IL y a du phosphore dans presque tous les aliments, mais les fromages, les abats (foies, rognons), les fruits à coque, les poissons, les viandes et volailles, les œufs, en sont particulièrement riches. La levure de bière et le germe de blé peuvent le cas échéant compléter les apports.

Tableau 02 : Les sources alimentaires du phosphore.

[HTTPS://WWW.DOCTISSIMO.FR/HTML/NUTRITION/VITAMINES_MINERAUX/PHOSPHORE.HTM](https://www.doctissimo.fr/html/nutrition/vitamines_mineraux/phosphore.htm) 09/01/2022

LES NUTRIMENT	Teneur en phosphore en mg pour 100 g d'aliment
Levure de bière	1300
Fourme d'Ambert	1040
Germe de blé	1030
Emmental, Comté, Beaufort, Parmesan	625 à 810
Graine de sésame	605
Sardine à l'huile en boîte	530
Gouda, Mimolette, Morbier	500 à 520
Foie d'agneau ou de génisse cuit	425 à 485
Blanc de poulet cuit	480
Noix, amande, pistache, noix de cajou, noisette	385 à 460
Jambon blanc	425
Crabe ou tourteau cuit	345
Müesli floconneux aux fruits secs	315
Fromage de chèvre en crottin	280
Maquereau, thon ou saumon cuit	270
Pain complet	255
Cabillaud cuit	240
Riz complet	235
Porc, veau ou agneau cuit	220 à 235
Bœuf cuit	200
Œuf cuit	200
Lait, yaourt nature ou fromage blanc	95 à 115

L'absorption intestinale du phosphate alimentaire est d'environ 60 à 80 % et reste relativement constante sur une large gamme d'apports en phosphate.

L'intestin grêle est le site primaire de l'absorption du phosphate dans lequel l'absorption se fait à la fois par des processus transcellulaires actifs et par des processus paracellulaire passifs

Le principal signal permettant de déclencher les mécanismes homéostatiques du phosphore est une altération du phosphore sérique, qui représente une petite fraction du phosphore corporel total.

Les connaissances actuelles sur l'absorption du phosphore ont été précédées par la découverte d'un transport actif du phosphore dans les tubules proximaux du rein. Le rein exprime des transporteurs de phosphate sodium-dépendants de type II, NaPiIIa et NaPiIIc,

L'intestin exprime à la fois des transporteurs de phosphate sodium-dépendants de type II et de type III et se produit via des voies sodium-dépendantes (transcellulaires).

Tableau 03 : Caractéristique des différents cotransporteurs sodium-phosphore.(56)

Nom	Nombre d'acides aminés	Gène	Localisation	Rôle principal	Régulation
Type 1	465	6	rein foie cerveau	canal anionique	aucune
Type 2a (Npt2a)	637 à 653	5	rein	régulation renal du Pi	PTH , Pi dans l'alimentation pH
Type 2b (Npt2b)	637 à 690	4	poumon intestin pancréas glandes	régulation intestinal du Pi	Ph
Type 2c (Npt2c)	637 à 690	?	rein	rôle lors de la croissance	pH
Type 3 (pit 1)	648 à 681	2	Ubiquitaire	Transport transcellulaire de Pi, minéralisation	?
Type 3 (pit 2)	648 à 681	8	Ubiquitaire	idem	?
Type 4	?	?	cerveau	?	?

Analogue au transporteur rénal NaPiIIa, est le seul transporteur de type II exprimé dans l'intestin. NaPiIIb a la plus grande affinité pour le phosphate divalent (HPO_4^{2-}), et transporte le sodium et le phosphore dans un rapport 3:1 à travers la membrane.

Ce transport est rendu possible par l'efflux de sodium sur le côté basolatérale de la cellule, laissant une plus faible concentration de sodium intracellulaire.

Le transport transcellulaire produit finalement une charge positive nette dans l'espace intracellulaire

Les transporteurs PiT Co-transportent le phosphate monovalent ($H_2PO_4^-$) dans un rapport 2:1 de sodium: phosphate.

L'intestin transporte également le phosphore de manière paracellulaire et indépendante du sodium (également appelée absorption passive).

Ceci est en contraste avec le rein où le transport du phosphore est complètement annulé lorsque le sodium n'est pas présent dans les tubules. Cela indique qu'aucun transport paracellulaire de phosphore ne se produit dans les tubules rénaux. Le transport de phosphate paracellulaire est insaturable et directement lié à la charge en phosphate dans la lumière intestinale et est traditionnellement considéré comme non régulé. Cependant, une régulation pourrait exister et impliquer notamment des protéines de jonction serrée telles que les claudines. D'autre part, il existe plusieurs régulateurs connus du transport transcellulaires du phosphate dépendant du sodium dans l'intestin, à savoir la 1,25D et l'apport alimentaire en phosphore.⁽⁵⁷⁾

II.2.1.2 Le rein

- **Le calcium :**

Le calcium sérique total se compose de fractions ionisées 48 %, liées aux protéines 46 % et complexées 7 %. Le calcium ultrafiltrable est égal au total des fractions ionisées et complexées.

Le calcium peut être lié à l'albumine et aux globulines. Pour chaque diminution de 1,0 g/dl d'albumine sérique, le calcium sérique total diminue de 0,8 mg/dl. Pour chaque diminution de 1,0 g/dl de la fraction de globuline sérique, le calcium sérique total diminue de 0,12 mg/dl. L'alcalose aiguë diminue le calcium ionisé. Comme les ions hydrogène et le calcium sont liés à l'albumine sérique, en présence d'une alcalose métabolique, les ions hydrogène liés se dissocient de l'albumine, libérant l'albumine pour qu'elle se lie à davantage de calcium et diminuant ainsi la partie librement ionisée du calcium sérique total. Pour chaque changement de 0,1 du pH, le calcium ionisé change de 0,12 mg/dl.

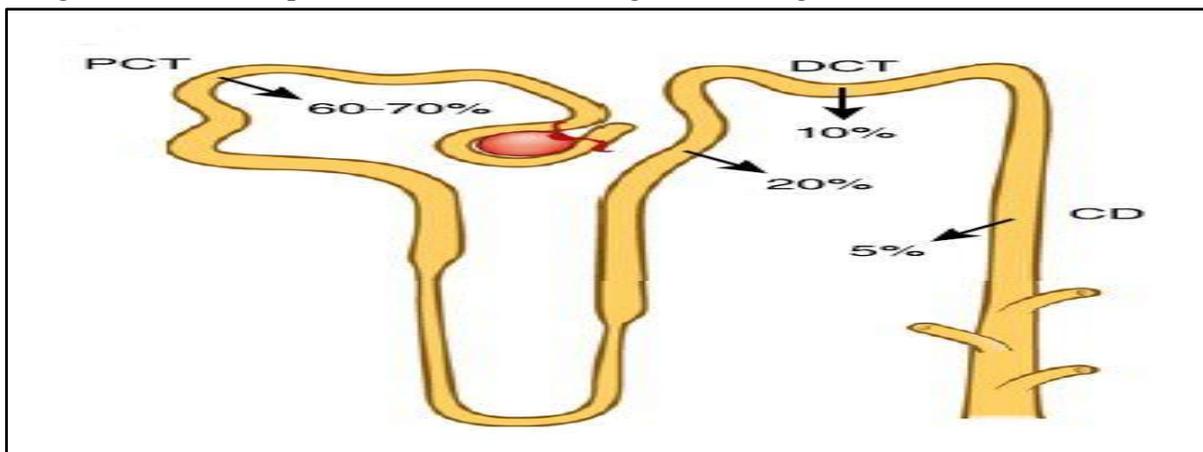


Figure 14 : Illustration schématique de la réabsorption de calcium par différents segment du néphron.

Chez les humains qui ont un DFG de 170 litres par 24 heures, environ 10 g de calcium sont filtrés par jour. La quantité de calcium excrétée dans l'urine est généralement comprise entre 100 et 200 mg par 24 heures ; par conséquent, 98 % à 99 % de la charge de calcium filtrée est réabsorbée par les tubules rénaux. Environ 60 à 70 % du calcium filtré est réabsorbé par le tubule contourné proximal, 20 % par l'anse de Henle, 10 % par le tubule contourné

distal et 5 % par le collecteur. Le néphron terminal, bien qu'il ne soit responsable de l'absorption que de 5 à 10 % de la charge calcique filtrée, est le principal site de régulation de l'excrétion du calcium

La réabsorption du calcium dans le tubule contourné proximal est parallèle à celle du sodium et de l'eau. On pense que la réabsorption du calcium dans les tubules proximaux se produit principalement par diffusion passive et entraînement par le solvant.

Les voies paracellulaires passives représentent environ 80 % de la réabsorption du calcium dans ce segment du néphron.

Une composante faible mais significative du transport actif du calcium est observée dans les tubules proximaux. Il est principalement régulé par l'hormone parathyroïdienne (PTH) et la calcitonine.

Aucune réabsorption de calcium ne se produit dans le segment fin de l'anse de Henle,

Dans la branche ascendante épaisse de l'anse de Henle, 20 % du calcium filtré est réabsorbé en grande partie par la branche ascendante épaisse corticale, par des voies transcellulaires et paracellulaire. Le Cotransporteur apical Na-K-2Cl NKCC2 et le canal K1 (ROMK) du potassium médullaire externe du rein génèrent la "force motrice" pour le transport paracellulaire des cations.

Alors que la réabsorption du NaCl par la NKCC2 est électroneutre (la NKCC2 transfère un ion Na, un ion K⁺ et deux ions Cl⁻ de la lumière vers la cellule),

Le potassium apical représente l'étape limitant la vitesse de ce processus et les ions potassium rétrodiffusent dans la lumière par les canaux ROMK.

Le Na⁺ et le Cl⁻ accumulés à l'intérieur de la cellule sont ensuite transportés dans la circulation sanguine par la Na-K-ATPase basolatérale et les canaux Cl⁻, respectivement. Dans l'ensemble, ces processus aboutissent à une réabsorption cellulaire nette de NaCl et à la génération d'une différence de potentiel transépithéliale lumenpositive, qui entraîne une réabsorption non sélective du calcium par la voie paracellulaire

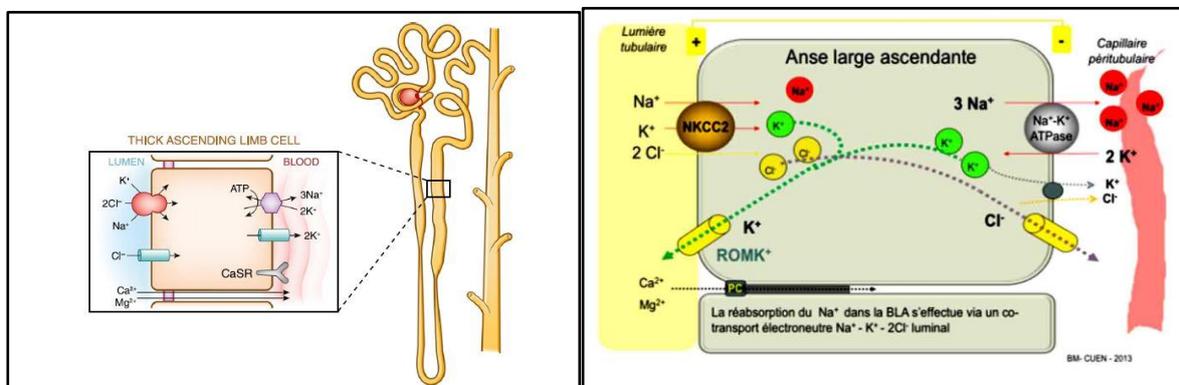


Figure 15 : Modèle d'absorption du calcium et du magnésium par le membre ascendant épais de Henle (58)

Le transport du calcium dans la branche épaisse de la boucle de Henle est également influencé par le récepteur de détection du calcium (CaSR), qui est localisé dans la membrane basolatérale. La manière dont le CaSR contrôle la réabsorption du calcium dans la branche ascendante épaisse est maintenant mieux comprise.

Les hormones calciotropes, telles que la PTH et la calcitonine, stimulent l'absorption cellulaire active du calcium dans le membre cortical épais ascendant. Contrairement au tubule proximal et à la membrane épais ascendant de la boucle de Henle, le tubule distal réabsorbe le calcium exclusivement par voie transcellulaires.

Le tubule contourné distal absorbe 5 à 10 % du calcium filtré. L'absorption du calcium dans ce segment est active car elle se déroule contre un gradient chimique et électrique. Ce processus actif peut être divisé en trois étapes. (58, 59)

- **Le Phosphore :**

Le rein est le principal site de régulation fine de la concentration plasmatique de Pi. La quantité de Pi excrétée au niveau rénal se situe normalement aux alentours de 20 à 30 mmol/24 heures (soit de 600 à 900 mg) (clairance de phosphate < 15 ml/min fraction excrétée de Pi de 10 à 20 %).

Le tube proximal est le principal site de réabsorption du Pi: 60 % sont réabsorbés au niveau de sa partie contournée et 15 % au niveau de la partie droite. Les 10 à 15 % restants sont réabsorbés dans les parties plus distales du néphron, mais les mécanismes et la régulation à ce niveau restent peu connus .Il n'y a pas de sécrétion tubulaire de Pi.

Au niveau de la partie apicale de la cellule les transporteurs de type 1 (15 %), de type 2 (84 %) et de type 3 (1 %) sont retrouvés. Les cotransporteurs de type 3, bien que minoritaires, sont présents tout le long du néphron alors que les cotransporteurs de type 1 et 2 sont principalement concentrés au niveau du tube proximal, c'est le cotransporteur de type 2A (Npt2A) qui est le principal lieu de régulation de la phosphatémie. Les cotransporteurs de type 1 et 3 ne peuvent d'ailleurs pas compenser l'absence du récepteur Npt2A, même si un processus d'adaptation semble exister (augmentation avec l'âge de l'expression des transporteurs de type 1 et 3 chez la souris mutée pour Npt2A).

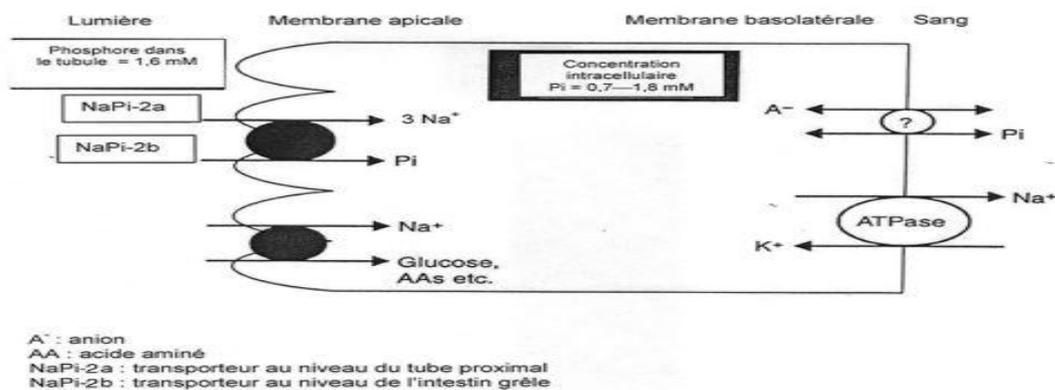


Figure 16 : Transport du phosphate rénal et intestinal.

○ **Principaux régulateurs de l'absorption de phosphates au niveau rénal :**

Ce sont le contenu en phosphate du régime et la PTH qui régissent cette absorption :

1) Un régime pauvre en phosphate entraîne une réelle diminution de l'excrétion rénale du phosphate, et ce indépendamment des influences hormonales, et c'est le cotransporteur Npt2A au niveau du tube contourné proximal qui est impliqué. En cas d'une diminution aiguë du contenu en phosphate dans le régime, les cotransporteurs présents sous les membranes apicales (sous forme d'endosomes) sont mobilisés et les récepteurs déjà présents voient leur activité rendue plus efficace (on suppose par une modification du pH). En cas de privation prolongée en phosphate, on constatera également une augmentation de la synthèse de nouveaux Npt2A (augmentation de la synthèse et de la stabilité de l'ARN messager).

2) La régulation de la réabsorption du phosphate au niveau rénal est également sous l'influence de différentes hormones parmi lesquelles la PTH qui joue un rôle prépondérant. La PTH a un effet phosphaturique rapide et durable. Elle provoque une internalisation du récepteur Npt2A, puis une dégradation au niveau du lysosome. Une fois l'effet de la PTH dissipé, de nouveaux transporteurs devront être synthétisés pour assurer la réabsorption du Pi

3) Le rôle de la vitamine D sur l'excrétion rénale du phosphate reste mal compris et controversé (stimulation de la transcription du gène Npt2A ?)

4) D'autres hormones sont impliquées dans la réabsorption rénale du phosphate sans que l'importance respective de ces différents facteurs soit précisée. Récemment, a été évoqué l'effet antiphosphaturique d'une nouvelle protéine, la stanniocalcine (protéine impliquée dans le métabolisme phosphocalcique chez le poisson), qui a la particularité chez l'homme d'être présente au niveau des tubes contournés distaux et collecteurs. Son mode d'action et sa régulation restent inconnus à ce jour

Tableau 04 : Liste des protéines à effet antiphosphaturique et phosphaturique.

Effet phosphaturique	Effet antiphosphaturique
PTH et PTH related peptide	Prostaglandines
Corticoïdes	Agonistes dopaminergiques
Peptide atrial natriurétique	Insuline
Facteur de croissance épidermique	T3, T4 (hormones thyroïdiennes)
Vasopressine	IGF1 (insuline growth factor)
Glucagon	GH (hormone de croissance)
TGF α et β	Stanniocalcine
Calcitonine	NO
AMP cyclique, adénosine	Sérotonine
Dopamine	
Phosphatonine (FGF 23, FRP4)	

5) Il existe également une régulation autocrine/paracrines de la phosphaturie. L'AMP cyclique luminale produite par les cellules du tube proximal sous l'influence de la PTH est dégradée en adénosine. L'adénosine est ensuite capturée par les cellules tubulaires et, par un

mécanisme inconnu, inhibera la réabsorption de phosphate. Ainsi, le dipyridamole qui inhibe ce passage d'adénosine dans les cellules tubulaires a un effet antiphosphaturique qui peut être utile en pratique clinique. La PTH stimule, via la protéine kinase C, l'enzyme clé (la 5-nucléotidase) de la catabolisation de l'AMP cyclique en adénosine. Deux amines, à savoir la dopamine et la sérotonine, sont également synthétisées par les cellules tubulaires proximales et influencent la résorption des phosphates par un mécanisme paracrines mal compris

6) Comme nous l'avons déjà signalé, le fonctionnement du transporteur Na/Pi est extrêmement sensible aux modifications environnementales, notamment au pH mais aussi au contenu lipidique des membranes. C'est via cette atteinte de la viscosité des membranes que l'effet phosphaturique des corticoïdes est en partie expliqué (64-66). De même, une acidification du fluide tubulaire entraîne une diminution très nette de l'activité de cotransporteur Npt2A.(56)

II.2.1.3 L'Os

Après avoir été considéré uniquement comme un réservoir de calcium, le squelette est maintenant reconnu comme un organe endocrine régulant un nombre croissant de processus physiologiques. Sa fonction endocrinienne apparaît multiple puisque l'os sécrète entre autres l'ostéocalcine qui régule le métabolisme énergétique et glucidique, et le facteur de croissance des fibroblastes 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) qui intervient dans l'homéostasie phosphocalcique. Des recherches récentes mettent également en évidence un rôle de l'os sur la régulation de l'appétit.

L'os a cinq principales fonctions :

- ✓ le soutien des muscles et de l'eau
- ✓ la protection des organes vitaux
- ✓ le mouvement
- ✓ le stockage des minéraux (calcium et phosphore)
- ✓ la formation des cellules sanguines hématopoïétiques.

L'os a deux types de structures :

- ✓ L'os spongieux ou trabéculaire organisé ;Il s'agit des vertèbres, des os plats et des extrémités des os longs.
- ✓ L'os cortical, compact, Il est présent dans la diaphyse des os longs.
- ✓ L'os est composé de différents types cellulaires :
- ✓ L'ostéoclaste est une cellule multinucléée, issue de la lignée monocyte-macrophage, spécialisée dans la destruction osseuse.
- ✓ L'ostéoblaste est une cellule issue des cellules mésenchymateuses, qui ont pour rôle la formation de la matrice osseuse et la régulation de l'activité de l'ostéoclaste
- ✓ Les ostéocytes sont des cellules étoilées qui représentent 95 % des cellules osseuses. Ils régulent le remodelage osseux grâce à leurs dendrites sensibles aux stimulations mécaniques, pour donner le signal aux ostéocytes et aux ostéoblastes de sécréter différents facteurs hormonaux.
- ✓ Enfin, les cellules bourdantes sont des ostéoblastes devenus aplatis pour former une couche cellulaire attachée et alignée le long des surfaces osseuses dites inactives.(60)

• **Phosphore :**

Ces dernières années ont été marqués par la découverte d'une nouvelle hormone, le FGF23, produit exclusivement par l'os et qui régule l'homéostasie du phosphore. Le FGF23, synthétisé par les ostéoblastes et les ostéocytes, inhibe la réabsorption du phosphate dans les tubules rénaux proximal et distal et régule négativement la production de 1,25-dihydroxy-vitamine D3 (1,25-OH-vitamine D3) en inhibant la 1-alpha-hydroxylase rénale. Le FGF23 régule la réabsorption du phosphate en se liant à un complexe *Fibroblast Growth Factor Receptor* (FGFR1) (récepteur du FGF) et son corécepteur Klotho. La liaison de Klotho au récepteur FGF1 est essentielle pour que le récepteur soit sensible au FGF23. La parathyroïde est également un organe cible au FGF23 car le FGF23 inhibe la synthèse et la sécrétion de parathormone (PTH).

Lorsque la phosphorémie et la 1,25-OH-vitamine D augmentent, l'os sécrète le FGF23. Le FGF23 inhibe la production de PTH par la parathyroïde, inhibe la production de 1,25-OH-vitamine D par le rein et son absorption intestinale, et enfin augmente l'excrétion rénale de phosphore. La conséquence est une balance phosphatée négative. Le FGF23 apparaît également comme une hormone de contre-régulation. Elle permet en effet d'éliminer un excédent de phosphore secondaire à l'augmentation de la PTH en réponse à une hypocalcémie ou lors de la résorption osseuse. En pratique clinique, le rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant (ADHR) est une maladie résultant d'une mutation du gène (*Phosphate-regulating gene with Homologies to Endopeptidases on the X chromosome*)(*PHEX*) codant pour une protéine qui inhibe l'activité de FGF23. Sans cette régulation, le FGF23 s'accumule, ce qui entraîne une perte urinaire de phosphore. Sa prévalence est de 1 cas pour 20 000 naissances. Les enfants atteints de ce syndrome présentent des déformations osseuses et une petite taille. On trouve également des concentrations élevées de FGF23 dans de rares cas de syndrome paranéoplasique avec ostéomalacie, lorsque la tumeur produit de la FGF23, avec les mêmes conséquences osseuses que dans l'ADHR (60)

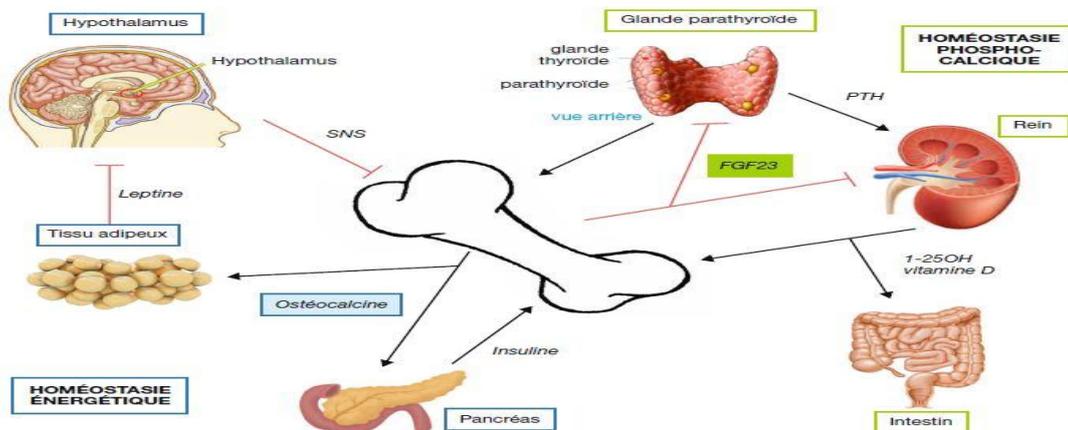


Figure 18 : Rôle de l'os dans l'homéostasie énergétique et phosphocalcique. FGF23 : facteur de croissance des fibroblastes 23(60)

II.2.2 Les hormones régulatrices

II.2.2.1 Parathormone :

PTH L'hormone parathyroïdienne(PTH) est généralement perçue comme un modulateur du métabolisme du calcium. Pourtant, son rôle dans l'homéostasie du phosphate inorganique est indéniable et celui-ci pourrait avoir un effet de rétroaction sur les mécanismes de synthèse, de maturation et de sécrétion de l'hormone.

- **Rappel Histologique :**

On peut distinguer trois catégories de cellules dans les glandes parathyroïde:

- ✓ Les cellules principales sont les plus nombreuses, leur taille va de 5 à 12 μm de diamètre.

L'immunofluorescence permet de caractériser, dans ces cellules, la présence de parathormone. Elles peuvent se transformer en cellules claires, par transformation vacuolaire.

Des cellules oxyphiles, riches en mitochondries, paraissent très actives. Leur rôle est encore inconnu. Ces cellules manquent chez les rongeurs de laboratoire. La vascularisation provient d'artères terminales, branches des artères

L'innervation est assurée par :

- des rameaux du nerf récurrent issu du pneumogastrique
- des rameaux du sympathique cervical.

C'est une innervation purement vaso-motrice.

- **Synthèse de la PTH**

La PTH est une hormone polypeptidique constituée de 84 acides aminés est dérivée d'un polypeptide de 115 acides aminés appelé pré-pro-PTH ; Elle est synthétisée dans les cellules principales des glandes parathyroïdiennes le gène humain codant pour la PTH est situé sur le chromosome 11. Clivée en pro-PTH au niveau du réticulum endoplasmique puis en PTH lors du stockage dans des vésicules de sécrétion. La sécrétion de PTH dépend directement de la concentration du calcium extracellulaire détectée par le CaSR. Son dosage est rendu délicat par la circulation de plusieurs formes dégradées

- **Principales cibles**

La PTH agit sur le rein et l'os, en se liant à son récepteur (PTH1R), qui appartient à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Lorsqu'elle est sécrétée, par exemple en cas d'hypocalcémie, la PTH augmente la libération de calcium osseux et stimule la réabsorption rénale du calcium, ce qui tend à normaliser la calcémie. La PTH stimule aussi l'expression et l'activité de la 1-alpha hydroxylase dans le tubule proximal, augmentant la synthèse de calcitriol et donc indirectement l'absorption intestinale de calcium. Au-delà de son action sur le métabolisme minéral, la PTH stimule, via son récepteur exprimé dans les ostéoblastes, la synthèse protéique osseuse et, dans certaines conditions, la différenciation et l'activité ostéoclastiques contribuant ainsi fortement à la régulation du turn-over osseux. Cette action explique le bénéfice osseux de la PTH 1-34 humanisée dans le traitement des ostéoporoses fracturaires.

- **PTH-related protein**

L'existence d'un facteur capable de mimer l'action de la PTH sur le métabolisme minéral a été évoquée il y a 60 ans dans le cadre d'hypercalcémies malignes. La structure protéique de la PTH related protein (PTH-rp) a depuis été identifiée et ses multiples actions physiologiques, majoritairement paracrines, ont été décrites au cours de l'embryogenèse, de la croissance mais aussi de la grossesse et de la lactation

- **Origine cellulaire**

La PTH-rp est issue de la transcription d'un gène partiellement homologue à celui de la PTH. Ses trois isoformes sont exprimées par de nombreux types cellulaires, plus particulièrement par les cellules épithéliales ce qui rend compte des principaux types de cancers responsables de sa sécrétion paranéoplasique

- **Actions hormonales**

La PTH-rp est une poly-hormone dont la maturation aboutit à trois fragments clivés. Seul le fragment N-terminal 1-36 présente une homologie notable avec le fragment 1-34 de la PTH, ce qui lui confère la capacité de se lier au récepteur de la PTH (PTH1R) et de mimer l'action de cette hormone. Le syndrome paranéoplasique d'hypersécrétion de PTHrp produit un tableau d'hyperparathyroïdie : hypercalcémie – hypercalciurie – hypophosphatémie – hyperphosphaturie associé à une PTH freinée (généralement ≤ 15 pg/mL). Physiologiquement, la concentration circulante de PTH-rp est trop faible pour mimer l'action de la PTH. Toutefois, à la fin de la grossesse, sa forte sécrétion par les cellules épithéliales des glandes mammaires (régulée par le CaSR) permet à la PTH-rp d'atteindre une concentration circulante suffisante pour agir comme une hormone. La PTH-rp permet alors la mobilisation du calcium osseux nécessaire à l'allaitement, parallèlement au verrouillage de la calciurie. (62)

- **Métabolisme du PTH**

La PTH peut être sécrétée par exocytose dans les secondes qui suivent l'induction d'un état hypocalcémique. Une fois sécrétée, la PTH est rapidement éliminée du plasma par absorption principalement par le foie et le rein, où la PTH 1-84 est scindée en fragments amino- et carboxyl-terminaux qui sont ensuite éliminés par le rein. La PTH 1-84 intacte a une demi-vie plasmatique de 2 à 4 minutes. Chez les sujets normaux, dans des conditions d'hypocalcémie, de normocalcémie et d'hypercalcémie, environ 33 %, 20 % et 4 % du total des molécules de PTH en circulation sont des PTH 1-84 respectivement, le reste étant constitué de fragments C-terminaux (70 % à 95 %) et de fragments N-terminaux (un très faible pourcentage) .

Un fragment de PTH long, amino-terminal tronqué (7-84) peut agir pour diminuer la concentration de calcium, réduire l'excrétion urinaire de phosphate et inhiber la résorption osseuse par l'intermédiaire d'un récepteur différent. Il exerce des effets opposés à ceux de la PTH 1-84 et contribue à la résistance à la PTH souvent observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale et les patients urémiques.

Les fragments C-terminaux sont éliminés principalement par le rein avec des demi-vies 5 à 10 fois supérieures à celles de la PTH intacte. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le pourcentage de fragments C-terminaux de la PTH augmente à mesure que le taux de filtration des glomérules diminue. (63)

La quasi-totalité de l'activité biologique réside dans son domaine amino-terminal (NH₂), de sorte qu'un peptide synthétique composé des 34 résidus NH₂-terminaux (PTH 1-34) semble récapituler toute l'activité biologique de la molécule entière. Dans le tissu cible, le domaine NH₂-terminal interagit avec un récepteur classique couplé aux protéines G (RCPG) de la famille B (classe II) appelé PTH1R (64)

II.2.2.2 Régulation du calcium

Le calcium libre est la forme biologiquement active, sa concentration dans le plasma est étroitement régulée par l'action concertée de la réabsorption du calcium dans le rein, de son échange à partir de l'os et de son absorption dans l'intestin. Toutes ces fonctions sont sous le contrôle de la parathormone (PTH) et de la 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D). La régulation minute par minute du calcium libre sérique est exclusivement assurée par la PTH, qui maintient la concentration de ce cation dans une fourchette étroite. La PTH exerce son action sur les os et les reins par l'interaction avec les récepteurs PTH de type 1 (PTH1R). Lorsque la PTH se lie au PTH1R, elle stimule l'adénylyl cyclase, augmentant les concentrations d'AMP cyclique (AMPC) et activant la phospholipase C de la voie de transduction du signal. Dans les cellules tubulaires rénales, la PTH1R stimule la réabsorption du calcium à partir du liquide tubulaire rénal tout en augmentant l'excrétion du phosphate dans l'urine. Une autre fonction importante de la PTH est l'activation de la 25-hydroxyvitamine D 1 α -hydroxylase dans les tubules proximaux du rein, qui convertit la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) en son métabolite le plus actif, la 1,25(OH)₂D, qui facilite ensuite l'absorption du calcium et du phosphate dans les intestins .

Les effets de la PTH sur les os dépendent de la concentration de PTH et de la durée de l'exposition. L'exposition chronique à une concentration élevée de PTH entraîne une augmentation de la résorption osseuse et donc une augmentation de la concentration plasmatique de calcium et de phosphate. Comme l'illustre la figure, lorsque le calcium libre est diminué, la PTH est libérée par la glande parathyroïde, ce qui stimule la réabsorption du calcium par les reins, l'excrétion du phosphate et la résorption osseuse, et la production de 1,25(OH)₂D Elle entraîne également la résorption du calcium et du phosphate des os.

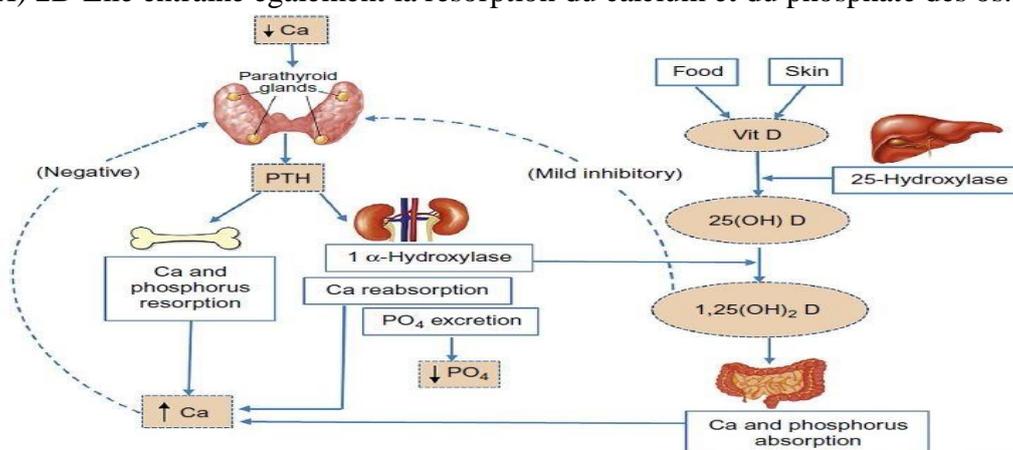


Figure 19 : schéma de l'hémostase du calcium :

La ligne pleine représente une interaction stimulante,

La ligne pointillée indique une rétroaction négative.(63)

Les concentrations de calcium libre sont surveillées par des récepteurs sensibles au calcium (CaSR) situés sur les surfaces cellulaires des glandes parathyroïdes et dans l'anse de Henle dans les reins. Le CaSR est un membre de la sous-famille C des récepteurs couplés aux protéines G. Une augmentation de la concentration de calcium libre est activée par une augmentation de la concentration de calcium dans le sang. Une augmentation de la concentration de calcium libre va activer le CaSR, entraînant une concentration élevée de calcium intracellulaire, inhibant à la fois la sécrétion de PTH et la prolifération des cellules parathyroïdiennes, et diminuant la réabsorption du calcium par les tubules rénaux. Inversement, une diminution du calcium libre désactive le récepteur CaSR, ce qui stimule la sécrétion de PTH. Une fois activé, le CaSR contrôle également l'expression du gène de la PTH par un mécanisme post-transcriptionnel.

Lorsque le CaSR est activé par un taux élevé de calcium plasmatique, d'avantage de molécules de PTH sont dégradées ce qui entraîne la sécrétion de fragments carboxyl-terminaux de PTH (PTH-C), pour la plupart biologiquement inactifs. Lorsque le CaSR est inactivé par un faible taux de calcium plasmatique, la dégradation intracellulaire de la PTH diminue, conduisant à la sécrétion de la PTH 1-84 biologiquement active. (63)

(CaSR) entraîne une signalisation dans la glande parathyroïde, qui inhibe la sécrétion de la PTH. Cette inhibition se produit de manière curviligne, caractérisée par une courbe sigmoïdale inverse abrupte. L'inhibition semi-maximale de la sécrétion de PTH, appelée point de consigne, peut se produire à une concentration de Ca^{2+} d'environ 1 mmol/l. Dans le tissu parathyroïdien humain *in vitro*, l'inhibition maximale de la sécrétion de PTH induite par le Ca^{2+} , avec une sécrétion continue et non supprimée de PTH, se produit généralement à des concentrations de Ca^{2+} d'environ 2 mmol/L ou plus et la sécrétion maximale de PTH se produit généralement à des concentrations de Ca^{2+} d'environ 0,5 mmol/L ou moins. Cependant, les concentrations réelles de Ca^{2+} régulant ces paramètres de sécrétion varient en fonction des circonstances physiologiques et pathologiques. La vitesse à laquelle le Ca^{2+} chute peut également déterminer l'ampleur de la réponse sécrétoire, une chute rapide du Ca^{2+} du liquide extra-cellulaire stimulant une réponse plus robuste. (64)

II.2.2.3 Régulation du Phosphore :

Une action importante de la PTH dans le rein est l'inhibition de la réabsorption du Pi. Le transport rénal du Pi est essentiellement limité aux tubules proximaux, où 2 cotransporteur sodium-dépendants, NaPi-IIa (NPT2a, SLC34A1) et NaPi-IIc (NPT2c SLC34A3), sont exclusivement exprimés dans la membrane de la bordure en brosse et médient l'absorption du Pi à partir du fluide lumenale. Les tubules proximaux expriment le PTH1R à la fois sur les membranes apicales et basolatérale et l'activation par la PTH du PTH1R apical entraîne une stimulation PLC-PKC médié par NHERF (*Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factor*) alors que l'activation du PTH1R basolatérale utilise la voie AC et PKA. La liaison de la PTH à l'un ou l'autre site entraîne la régulation négative de NaPi-IIa et NaPi-IIc de la membrane de la bordure en brosse dans laquelle le transporteur est retiré de la membrane de la bordure en brosse par des puits recouverts de clathrine. Après endocytose, NaPi-II est transporté vers les lysosomes pour être dégradé. La formation d'AMPC médié par la PTH s'échappe des cellules et apparaît en grande partie dans l'urine. Ainsi, l'AMPC urinaire, ou néphrogène, est un reflet

de l'action de la PTH1R dans les tubules proximaux, et l'AMPc néphrogène est considéré comme un indice fiable de la fonction de la PTH.(64)

Englobant tous ça L'impact de la PTH est d'augmenter le calcium tout en diminuant les concentrations de phosphate dans le plasma.

II.2.2.4 Vitamine D

La vitamine D est très importante pour la croissance et la santé osseuse. À côté de ses effets classiques bien connus sur le métabolisme phosphocalcique et osseux, la vitamine D a des effets de mieux en mieux documentés sur bien d'autres fonctions de l'organisme. Quand on parle de vitamine D, on considère indifféremment la vitamine D3 ou cholécalciférol, d'origine humaine ou animale et la vitamine D2 ou ergocalciférol d'origine végétale.

Le terme « vitamine », c'est-à-dire un produit « vital » que l'organisme ne peut pas produire, est très largement inapproprié pour la vitamine D.

En effet, bien qu'il existe quelques rares sources alimentaires de vitamine D3, principalement les poissons gras marin, et certains végétaux comme les champignons ou les céréales (vitamine D2).

- **Biosynthèse de la vitamine D :**

La peau peut synthétiser de la vitamine D3 sous l'action des rayonnements UVB à partir du 7-déhydrocholestérol pour former la pré-vitamine D3 et il s'agit là de la source naturelle principale de vitamine D la capacité à synthétiser de la vitamine D3 est toutefois dépendante de différents facteurs :

- ✓ Elle est diminuée chez les sujets âgés (du fait d'un appauvrissement cutané en 7-déhydrocholestérol),
- ✓ chez les sujets à peau pigmentée (la pigmentation agissant comme un filtre pour les UVB),
- ✓ en cas de pollution atmosphérique ou de couverture nuageuse (du fait d'une moindre disponibilité des UVB).
- ✓ l'utilisation de crème solaires empêche la synthèse de vitamine D.

La vitamine D (D2 ou D3) doit être transformée au niveau hépatique puis au niveau rénal pour devenir pleinement active en se liant à un récepteur présent dans des tissus cibles qu'elle atteint via la circulation sanguine.

Elle peut donc être considérée plutôt comme une « pré-pro-hormone » que comme une vitamine.

La vitamine D (D2 ou D3) est transportée dans le sang par la (*vitamin D binding protein*) (DBP) et est hydroxylée dans le foie par un cytochromeP450 (++) la CYP27A1) pour former la 25-hydroxyvitamine D (25OHD ou calcifédiol). Cette hydroxylation hépatique est très peu régulée et plus on ingère ou plus on synthétise de la vitamine D, plus on fait de la 25OHD. La demi-vie de la 25OHD est de l'ordre de trois semaines c'est la forme de réserve de la vitamine D3 et sa concentration sérique représente le statut vitaminique D d'un individu. Cela est un consensus.

La 25(OH)D3 est ensuite prise en charge par la protéine plasmatique DBP (*vitamin D binding protein*) ou bien les chylomicrons afin d'être véhiculée jusqu'au rein. L'endocytose du

complexe 25(OH)D₃/DBP via la mégaline est l'une des voies d'entrée dans la cellule rénale du tube contourné proximal Cette 25-OH-D est de nouveau hydroxylée sous l'action d'une enzyme mitochondriale (CYP27B1) la 1 α -hydroxylase, pour faire de la 1,25 dihydroxy vitamine D (1,25OH₂D) ou calcitriol, le métabolite actif de la vitamine D dont la demi-vie est courte (environ quatre heures). Cette seconde hydroxylation se fait classiquement dans les cellules du tubule proximal rénal, (65, 66)

À côté de cette production rénale majeure, des sites mineurs de production de 1,25(OH)₂D₃ ont été identifiés dans le placenta, le cerveau, la prostate, les kératinocytes, les ostéoblastes et les macrophages qui expriment CYP27B1. Cependant, cette production extrarénale ne contribue pas habituellement à la formation de 1,25(OH)₂D₃ plasmatique (66)

L'hydroxylation par la 1 α -hydroxylase rénale est très étroitement régulée par les hormones du métabolisme phosphocalcique. Elle est stimulée en particulier par la PTH et inhibée par le FGF23 et le calcitriol lui-même. Elle permet de produire la 1,25OH₂D « hormone » qui va passer dans le sang et aller agir sur des tissus cibles où elle se lie au récepteur de la vitamine D (VDR) situé dans le cytosol de ces cellules.

Ce mécanisme hormonal est la base des effets « classiques » phosphocalciques et osseux de la vitamine D.

Il s'agit d'effets génomiques où une fois qu'il a lié le calcitriol, le VDR s'associe à une autre protéine, le récepteur de l'acide rétinoïque (RXR) et se lie ensuite à l'ADN en des sites spécifiques appelés éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), stimulant (ou inhibant) ainsi la synthèse de protéines. Les principaux tissus cible du calcitriol circulant sont :

- ✓ La cellule intestinale où il stimule l'absorption du calcium et du phosphate,
- ✓ L'ostéoblaste où il stimule la synthèse du RANKL, une cytokine dont le rôle dans la résorption osseuse est fondamental,
- ✓ Le rein où il contrôle l'expression dans le tubule distal de la protéine TRPV5 nécessaire à la réabsorption du calcium,
- ✓ Les parathyroïdes où il contrôle la sécrétion de PTH. (65)

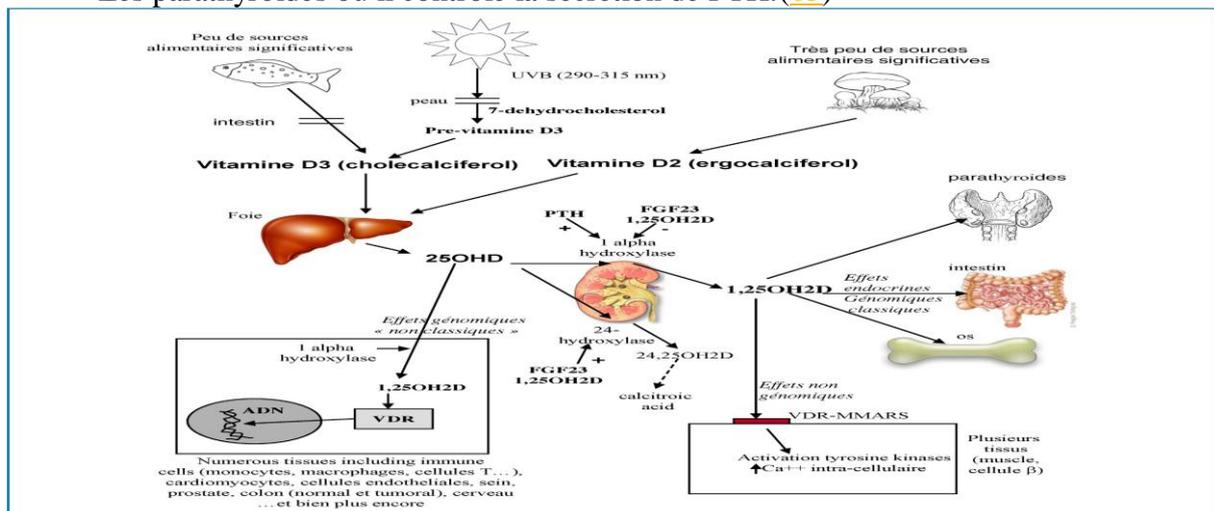


Figure 20 : Résumé du métabolisme de la Vitamine. (67)

Les principaux tissus cible du calcitriol circulant sont la cellule intestinale où il stimule la synthèse de différentes protéines (TRPV6, calbindine 9K, Ca-ATPase, NPT2b. . .) impliquées dans l'absorption active du calcium et du phosphate

Cet effet inducteur ou répresseur est un phénomène complexe qui implique le recrutement de coactivateurs ou de corépresseurs lors de la fixation du ligand au VDR, ce qui rend difficile l'établissement d'un schéma de régulation unique. Enfin, le VDR a également la capacité de réguler l'expression génique indépendamment de la présence de ligand, en s'hétérodimérisant avec RXR sur des régions promotrices. On voit donc que le mode de régulation génique par le VDR et la vitamine D est largement multifactoriel et fait intervenir de nombreux cofacteurs de transcription. Récemment, il a été mis en évidence, via la régulation génique médié par le VDR que la vitamine D pouvait avoir des effets épigénétiques. (65, 66)

L'ostéoblaste où il stimule la synthèse du RANKL, une cytokine dont le rôle dans la résorption osseuse est fondamental, mais également de l'ostéocalcine, de l'ostéopontine et de LRP5 ;

Le rein où il contrôle l'expression dans le tubule distal de la protéine TRPV5, nécessaire à la réabsorption du calcium ; et les parathyroïdes où il contrôle la sécrétion de PTH.(68).

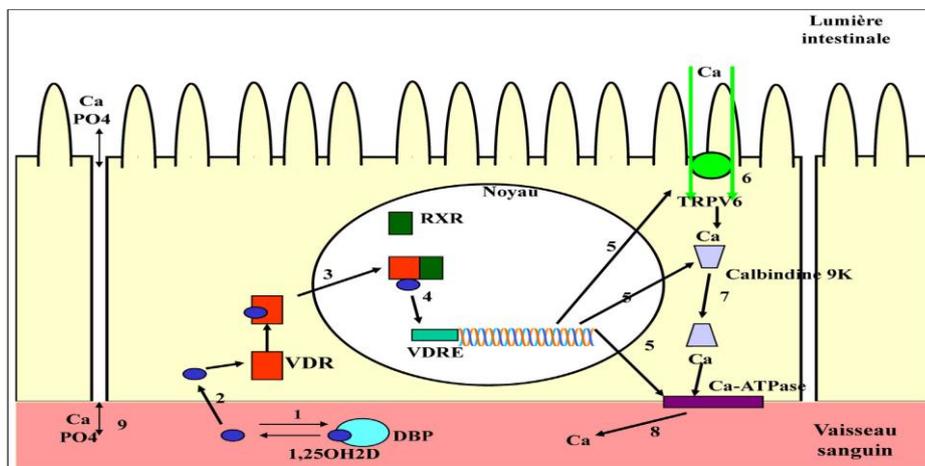


Figure 21 : représentation schématique des actions endocrines de 1,25(OH)2D (68)

On peut noter qu'il existe par ailleurs une voie d'inactivation de la vitamine D via la formation de composés hydroxylés sur le carbone 24 grâce à une 24-hydroxylase. L'expression de la 24-hydroxylase dans le tubule proximal est stimulée par le FGF23 et le calcitriol. Son importance a été récemment mise en exergue avec la démonstration que des mutations inactivatrices du gène codant pour cette enzyme (CYP24A1) étaient responsables d'une « hypersensibilité à la vitamine D » avec hypercalcémie néonatale sévère.

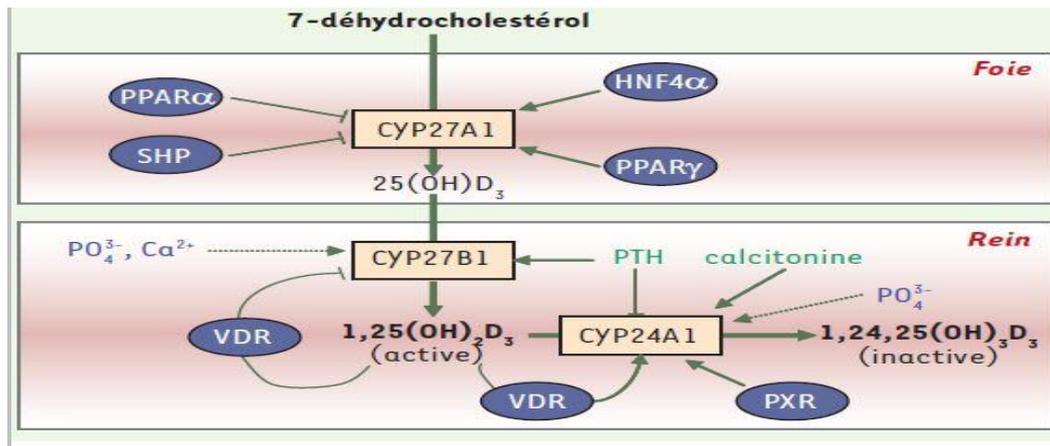


Figure 22 : régulation du métabolisme de la vitamine D3 par les hormones, les minéraux et les récepteurs

De très nombreux tissus n'ayant rien à voir avec le métabolisme phosphocalcique et osseux expriment le VDR, la 1-alpha-hydroxylase et la 24-hydroxylase. La 25OHD pénètre dans ces tissus où elle est transformée en calcitriol qui stimule la transcription de CYP24A1 via sa fixation sur l'hétérodimère formé par VDR et RXR (*retinoic X receptor*), le récepteur de l'acide rétinoïque 9-*cis*, qui reconnaît des séquences spécifiques (séquences VDRE, *vitamin D réponse élément*) dans le promoteur du gène. Ce calcitriol produit localement ne ressort pas de la cellule et ne participe donc pas au métabolisme phosphocalcique. Cette production « périphérique » de calcitriol ne semble pas régulée par les hormones calcitropes (la PTH, le FGF23. . .) mais dépend d'une concentration suffisante de 25OHD dans le liquide extracellulaire de ces tissus. C'est la base des effets génomiques « non-classiques » de la vitamine D qu'on peut qualifier d'intracrines, par opposition aux effets classiques endocrine. On sait maintenant que le calcitriol circulant peut exercer aussi des effets non génomiques sur certains tissus (activation de tyrosines kinases, modification du flux de calcium intracellulaire) après liaison à des protéines membranaires mal identifiées, probablement un (ou des) variant(s) du VDR.

Par ailleurs, VDR aurait un rôle direct dans l'inhibition de l'expression de la CYP27B1 dans les reins, la 1,25(OH)2D3 peut exercer un contrôle sur sa propre synthèse et son propre catabolisme. Un autre récepteur nucléaire, PXR (*pregnane X receptor*), impliqué dans la régulation du métabolisme des xénobiotiques et des médicaments, permettrait l'induction du gène codant CYP24A1 grâce à son interaction avec les séquences VDRE. Ainsi, les médicaments antiépileptiques ou anticonvulsifs, activateurs de PXR, de même que les corticostéroïdes, peuvent conduire à une carence en vitamine D. Lorsque ce type de médicament est prescrit à long terme, comme c'est le cas pour les personnes épileptiques ou souffrant d'arthrite, un apport supplémentaire en vitamine D peut s'avérer nécessaire.(65, 66, 68)

Remarque: De nombreux experts considèrent qu'une concentration inférieure à 20 ng/mL (soit 50 nmol/L) correspond à un déficit en vitamine D et qu'une concentration de 20 à moins 30 ng/mL (soit 50—75 nmol/L) correspond à une insuffisance en vitamine D Cette valeur seuil de 30 ng/mL était basée initialement sur la relation entre la 25OHD et la PTH retrouvée

dans des populations en bonne santé apparente (concentration de 25OHD au-dessous de laquelle la PTH peut s'élever). En effet, la sécrétion de PTH est avant tout influencée par la calcémie ionisée et, si elle est bien dépendante du statut en vitamine D, elle dépend également de nombreux autres facteurs comme les apports calciques, l'absorption digestive du calcium, le statut en magnésium ou la fonction rénale. Il faut reconnaître que cette concentration minimale de 30 ng/mL ne fait pas l'objet d'un consensus absolu et que certains auteurs comme les membres du groupe de l'Institute of *Medicine nord-américain* (IOM) considèrent qu'une concentration de 20 ng/mL (50 nmol/L) est largement suffisante en population générale alors que d'autres militent pour une valeur minimale de 40 ng/mL (100 nmol/L)

- **Effets « classiques » et « non-classiques » de la vitamine D**

- **Effets « classiques »** : Les différents effets endocrins de la vitamine D sont nécessaires à la minéralisation osseuse.
- ✓ Un déficit profond en vitamine D peut causer des pathologies caractérisées par un défaut de minéralisation osseuse, le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte.

Un déficit moins profond n'entraînera pas de défaut de minéralisation évident mais pourra favoriser une ostéoporose, surtout au niveau de l'os cortical.

La supplémentation en vitamine D (le plus souvent associée à du calcium) réduit le risque de fractures non vertébrales chez les sujets de plus de 65 ans à condition que les doses de vitamine D soient d'au moins 800 UI/j

- **Effets « non-classiques »** : De très nombreuses études ont rapporté une association entre déficit en vitamine D et de nombreuses maladies ou anomalies :
- ✓ Le déficit en vitamine D est associé à la sarcopénie chez le sujet âgé
- ✓ UN déficit en vitamine D est associé à une augmentation du risque relatif de développer différents cancers surtout colorectaux et du sein
- ✓ UN déficit en vitamine D est associé à un risque accru d'évènements cardiovasculaires mais aussi de mortalité cardiovasculaire.

Les mécanismes sont complexes et concernent des effets directs de la vitamine D sur les cellules endothéliales vasculaires, mais aussi des effets indirects car la vitamine D contrôle

- ✓ la sécrétion de l'insuline et la sensibilité à l'insuline,
- ✓ diminue l'inflammation,
- ✓ contrôle des protéines impliquées dans la formation de calcifications vasculaires,
- ✓ réduit la sécrétion d'hormone parathyroïdienne,
- ✓ contrôle le gène de la rénine ce qui lui confère des propriétés anti hypertensives
- ✓ la vitamine D est un immunomodulateur.
- ✓ le déficit en vitamine D en début de grossesse a été associé à un risque accru de pré éclampsie et de diabète gestationnel
- ✓ chez l'insuffisant rénal non dialysé, le déficit en vitamine D est associé à une progression plus rapide de la maladie rénale.

Plus globalement, le déficit en vitamine D est associé à une mortalité plus précoce dans différentes études observationnelles prospectives, mais aussi interventionnelles. Ces effets classiques et non-classiques de la vitamine D dépendent en partie des spécificités génétiques

des individus. Il existe en effet différents polymorphismes du VDR et de la 1-alpha hydroxylase ayant potentiellement des conséquences sur les actions du calcitriol ou la capacité à synthétiser ce métabolite.(68)

« Association » ne veut toutefois pas dire « causalité »(67)

- **Maladies associées au métabolisme de la vitamine D(66)**

Les maladies liées au statut vitaminique D sont très souvent le résultat d'une carence en vitamine D. Cette carence entraîne un rachitisme chez le jeune en croissance. Chez l'adulte, un trouble de la minéralisation osseuse, appelé ostéomalacie, peut entraîner une hypersécrétion de PTH. Chez la personne âgée, cette carence constitue un terrain favorable à l'ostéoporose, maladie caractérisée par une masse minérale basse et des altérations de la microarchitecture osseuse. Les fractures sont la complication la plus fréquente et s'accompagnent d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité.

Il est intéressant de noter que l'ostéomalacie peut résulter de la prise prolongée de médicaments tels que le phénobarbital, qui après activation du récepteur nucléaire PXR, induit l'expression de CYP24A1, ce qui conduit à la dégradation incontrôlée de la vitamine D active entraînant une altération de l'homéostasie phosphocalcique.

Il existe également des maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine D à transmission autosomique récessive :

- Le rachitisme pseudo-carentiel de type I résulte d'une anomalie de l'expression du gène codant CYP27B1. Le taux de 25(OH) D3 est normal alors que le taux de 1,25(OH)2D3 s'effondre. Des déformations et douleurs osseuses, un retard de croissance et une myasthénie caractérisent la maladie. L'administration de 1,25(OH) 2D3 est nécessaire pendant toute la vie des personnes atteintes de cette affection.

- Le rachitisme pseudo-carentiel de type II résulte d'une anomalie de l'expression du gène codant VDR. Il se caractérise donc par une résistance des organes cibles à l'action de 1,25(OH) 2D3 dont le taux est élevé, se manifeste par un tableau de rachitisme sévère et précoce, associé à une alopecie dans 80 % des cas. Le traitement consiste en l'administration de doses massives de tous les dérivés de la vitamine D3 et de calcium.

- À côté de ces états de carence, de déficit ou d'insuffisance en vitamine D, un apport excessif (intoxication) peut entraîner une hypervitaminose qui provoque une hypercalcémie par augmentation de l'absorption intestinale et de la résorption osseuse. Cette hypercalcémie peut conduire à des atteintes rénales (lithiases et néphrocalcinose). Les cas d'hypervitaminose endogène sont rares sauf dans certaines maladies telles que les granulomatoses qui se caractérisent par une production non contrôlée de 1,25(OH) 2D3

II.2.2.5 La calcitonine

La calcitonine est une hormone polypeptidique à chaîne unique composée de 32 acides aminés. Un pont disulfure N-terminal entre les résidus de cystéine aux positions 1 et 7 crée une structure cyclique de 7 acides aminés et il y a également une proline amidé C-terminale.

Le gène de la calcitonine, situé non loin du gène de la parathormone, est susceptible de produire, suivant la cellule, soit de la calcitonine, soit une autre hormone appelée CGRP (*calcitonin gene related peptide*) dont l'action se manifeste surtout sur l'appareil cardiovasculaire, soit les. Chez l'homme, la calcitonine est sécrétée dans le sang veineux efférent thyroïdien par les cellules para-folliculaires ou C de la glande thyroïde en réponse à une augmentation de la concentration de calcium sérique

Les effets physiologiques de la calcitonine sont connus pour se produire par le biais de processus médié par les récepteurs, et les interactions impliquant l'anneau N-terminal et l'extrémité C-terminale semblent être impliquée dans la liaison des récepteurs et la transduction du signal.

Une sécrétion de calcitonine apparaît également dans trois types de tumeurs thyroïdiennes : une tumeur bénigne, l'adénome à cellules C, et deux tumeurs malignes : le cancer trabéculaire, et surtout le carcinome médullaire du stroma amyloïde(69)

- **Mécanisme d action :**

- **Dans L'Os**

La calcitonine joue un rôle d'épargne calcique et favorise la formation d'os nouveau où elle inhibe profondément l'action des ostéoclastes et la résorption osseuse

✓ **Les ostéoclastes matures :** dégradent la matrice extracellulaire osseuse par un mécanisme spécialisé, qui a été étudié en détail. Lorsque des ostéoclastes entièrement différenciés entrent en contact avec la matrice osseuse minéralisée, ils forment une "zone de scellement", une structure annulaire riche en F-actine qui entoure l'espace clos de la lacune de résorption. La membrane de l'ostéoclaste à l'intérieur de la zone de scellement est pliée et forme une bordure ébouriffée à travers laquelle les protons et les enzymes de dégradation de la matrice sont libérés dans le processus de résorption osseuse. Des études menées peu après la découverte de la calcitonine ont établi que l'inhibition de la résorption osseuse est le principal mécanisme à l'origine de la chute rapide du taux de calcium circulant induite par la calcitonine. Au cours des années suivantes, l'activité de la calcitonine dans les ostéoclastes a été décrite en détail et, avec la découverte des autres membres de la famille de la calcitonine,

La calcitonine favorise l'internalisation des protéines des bordures ébouriffées des ostéoclastes dans des vésicules intracellulaires, empêchant ainsi la libération d'acide et la déminéralisation de la matrice osseuse, alors que l'ostéogénèse n'est pas modifiée expliquent l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie provoquées par l'hormone.(69, 70)

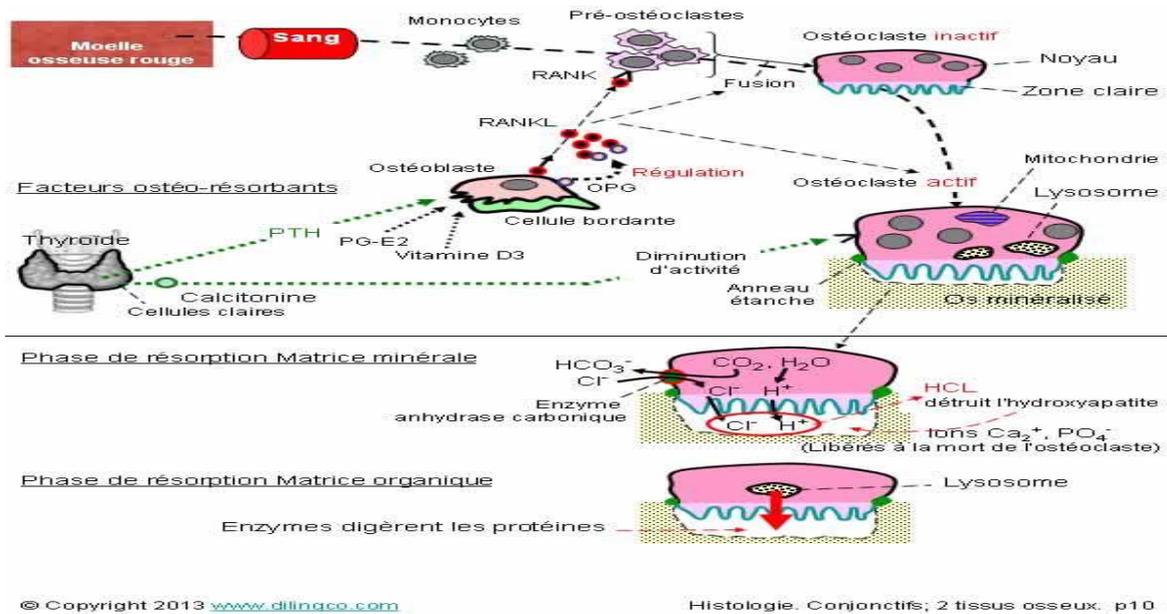


Figure 23 : mécanisme d'action des ostéoclastes

○ **Dans les reins :**

La calcitonine agit également via les reins, où elle Elle inhibe la 1 α -hydroxylase rénale réduit la réabsorption du calcium, ainsi que du sodium, du potassium, du chlorure et du phosphate.(69)

○ **Dans SNC :**

En outre, l'hormone agit sur le système nerveux central pour induire une analgésie, une sécrétion d'acide gastrique et une anorexie. Le mécanisme exact derrière les effets analgésiques de la calcitonine reste insaisissable, mais plusieurs théories ont été proposées. Une étude réalisée en 2016 sur des rats a découvert que la calcitonine diminue le nombre de transporteurs de sérotonine, tout en augmentant l'expression des récepteurs sérotoninergiques thalamiques. D'autres études ont proposé que les lésions nerveuses activent un signal dépendant de la calcitonine, qui réduit la transcription du canal sodique dans les neurones du ganglion de la racine dorsale.

La calcitonine a été étudiée chez de nombreuses espèces. De subtiles différences structurelles affectent massivement leurs affinités respectives pour les récepteurs de la calcitonine. Par exemple, la calcitonine de saumon a une plus grande affinité pour les récepteurs de calcitonine de toutes les espèces, par rapport à la calcitonine de mammifère et par conséquent, sa plus grande puissance associée à sa demi-vie plus longue a fait de la calcitonine de saumon la forme standard utilisée pour traiter les troubles osseux. Bien qu'une résistance clinique due aux anticorps circulants puisse se former contre la calcitonine non humaine, l'utilisation de la calcitonine humaine est limitée en raison de sa susceptibilité à précipiter sous forme de fibrilles insolubles. (69)

II.2.2.6 Fibroblast growth factor-23(71)

Le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) a été décrit comme un important régulateur de l'homéostasie minérale, mais il a aussi été récemment associé à la carence en fer, à l'inflammation et à l'érythropoïèse.

Le FGF23 principalement sécrétée par l'os (ostéocytes, ostéoblastes et ostéoprogéniteurs) et agit sur les transferts rénaux de phosphates et la synthèse du calcitriol et essentiel au maintien des mutations activatrices dans le gène lui-même ou des mutations inactivatrices dans ses régulateurs en amont peuvent entraîner une hypophosphatémie chronique sévère, où un déséquilibre de l'homéostasie minérale conduit souvent au rachitisme chez les enfants et à l'ostéomalacie chez les adultes.

Ces dernières années, il est devenu évident que la carence en fer et l'inflammation régulent le FGF23 d'une manière qui n'est pas associée à son rôle classique dans le métabolisme minéral. Ces conditions entraînent non seulement une augmentation de la transcription du FGF23, mais aussi une augmentation de son clivage, laissant les niveaux de FGF23 actif intact inchangés. Les mécanismes exacts et la fonction de ce processus ne sont toujours pas clairs.

L'action phosphaturies tubulaire proximale du FGF23 est synergique avec celle de la PTH. En revanche, le FGF-23 inhibe la synthèse du calcitriol contrairement à la PTH qui la stimule. En conditions normales, la sécrétion de FGF-23 est stimulée par les phosphates (après un repas, par exemple) et l'administration de calcitriol. Elle est inhibée par l'hypophosphatémie, comme celle induite par la prise de chélateur des phosphates.

PHEX Les mutations de l'homologue X-lié de l'Endopeptidases régulatrice du phosphate (PHEX) entraînent la forme la plus courante d'hypophosphatémie chronique, appelée hypophosphatémie liée à l'X (XLH)

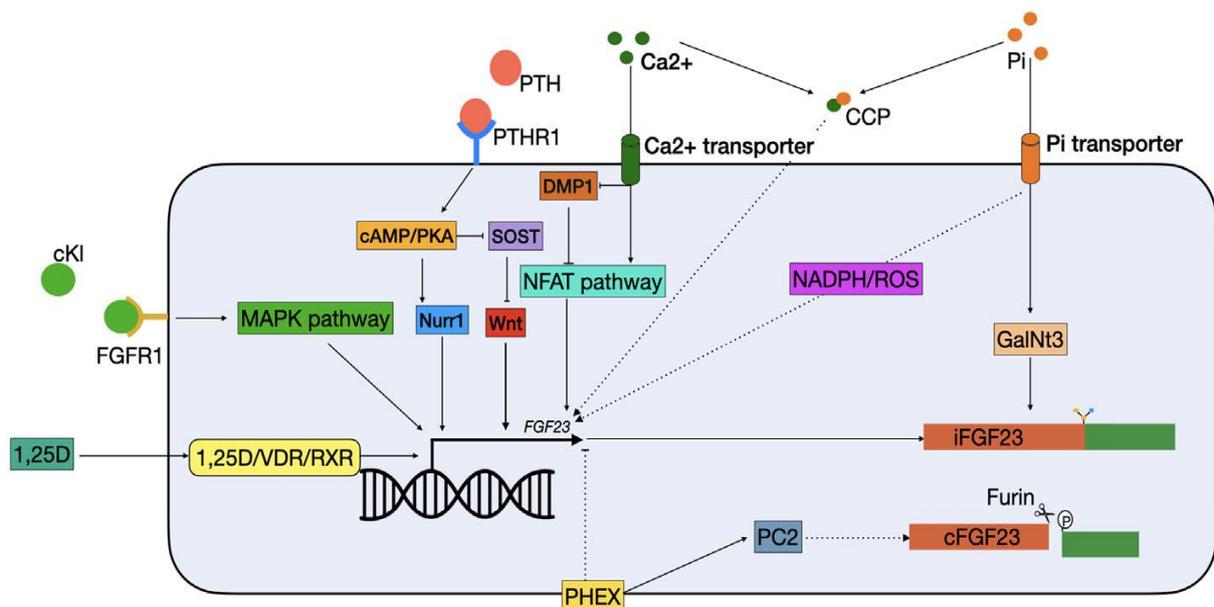


Figure 24 : Aperçu schématique de la régulation classique du FGF23

Le FGF-23 se lie avec le corécepteur Klotho pour interagir avec une série de récepteurs transmembranaires. La présence de ces récepteurs dans le rein ailleurs qu'au niveau du tubule contourné proximal indique que d'autres propriétés de cette hormone restent à découvrir. Une sécrétion excédentaire de FGF-23 au cours des ostéomalacies oncogènes et des rachitismes vitamino résistants, lié à l'X ou autosomique dominant, entraîne un tableau d'ostéomalacie sévère avec déficit en calcitriol.

La fixation du FGF23 dans le rein a plusieurs effets :

- ✓ l'expression du cotransporteur de sodium phosphate de type II NaPi-2a (codé par SLC34A1), présent à la surface cellulaire des tubules proximaux rénaux, est régulée à la baisse, ce qui entraîne une diminution de la réabsorption du phosphate.
- ✓ le FGF23 inhibe la 1 α -hydroxylase dans le rein, l'enzyme clé pour la conversion de la 25-hydroxyvitamine D (25(OH) D) inactive en 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (1,25(OH) 2D₃) active. Des niveaux réduits de 1,25(OH) 2D₃ entraînent une expression plus faible de NaPi-2b (SLC34A2) dans l'intestin grêle, et donc une absorption moindre du phosphate alimentaire.
- ✓ La glande parathyroïde est une autre cible importante du FGF23, où il est capable de réguler à la baisse la synthèse et la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (PTH) d'une manière α -Klotho-dépendante.

II.2.2.7 Autres hormones

- **Stéroïdes sexuels(62)**

Si le rôle critique des stéroïdes sexuels, estradiol chez la femme et testostérone chez l'homme, sur le statut minéral osseux et le turn-over osseux est aujourd'hui bien connu, leur impact physiologique sur le métabolisme phosphocalcique reste imprécis. Des tendances émergent toutefois pour les deux principaux stéroïdes sexuels :

- ✓ Les estrogènes exercent un effet globalement phosphaturiant qui disparaît à la ménopause et qui est restauré par une substitution en estradiol ; par ailleurs, si les estrogènes endogènes ou exogènes à dose physiologique ne modifient pas la calcémie, leur action calciotropes est démontré. Les estrogènes stimulent l'absorption intestinale du calcium de façon indépendante du calcitriol mais également sa réabsorption tubulaire distale. L'effet des estrogènes sur son excrétion urinaire est paradoxal : une carence en estradiol (au cours de la ménopause, par exemple) augmente la calciurie via une diminution de l'anabolisme osseux et de la réabsorption rénale, toutefois, un apport pharmacologique d'estrogènes majeure également la calciurie en stimulant l'absorption intestinale du calcium et en augmentant le turn-over osseux.

- ✓ Les androgènes, et plus particulièrement la testostérone, exercent un effet modulateur hormonal (augmentation parallèle de la calcitonine et de la PTH) modéré, sans impact apparent sur les concentrations circulantes de calcium et de phosphates.

- **Hormones somatotropes : GH et Insulin-like Growth Factor-1(62)**

L'axe somatotrope joue un rôle clé dans la croissance et la maturation osseuse. L'essentiel des actions osseuses, en particulier durant la phase de croissance, est rattaché à l'IGF-1 (insuline like growth factor-1). L'IGF-1 stimule l'absorption intestinale des phosphates et du calcium de façon calcitriol-dépendante. Parallèlement, l'IGF-1 stimule nettement et de façon durable

la réabsorption tubulaire proximale des phosphates filtrés ce qui augmente la phosphatémie, comme au cours de la puberté mais aussi des acromégalies. En revanche, l'IGF-1 n'exerce pas d'effet notable sur la réabsorption tubulaire du calcium. Il en résulte que le surcroît de calcium absorbé est en partie capté, particulièrement lors de l'accrétion osseuse de la croissance, mais aussi en partie éliminé par excrétion rénale, particulièrement chez l'adulte acromégalie.

- **Hormones thyroïdiennes(62)**

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle dans la croissance et la maturation du squelette mais aussi sur le remodelage osseux, chez l'adulte. Il existe des récepteurs à ces hormones dans les chondrocytes des cartilages de croissance, les ostéoblastes et les ostéoclastes. Si une concentration physiologique d'hormones thyroïdiennes ne modifie pas l'équilibre phosphocalcique, les hyperthyroïdies augmentent la résorption osseuse nette, libérant du calcium et des phosphates osseux ce qui génère une hypercalciurie modeste et détermine un bilan calcique négatif. Les hyperthyroïdies sévères entraînent une hypercalcémie modérée à PTH freinée et une hypercalciurie abondante. Enfin, la prise en charge chirurgicale des thyrotoxicoses sévères s'accompagne parfois d'un impressionnant tableau de « *hungry bone syndrome* », qui associe hypocalcémie et hypocalciurie, que l'on distingue aisément d'une simple hyperparathyroïdie post chirurgicale où la PTH est effondrée et la calciurie non verrouillée.

III. L'insuffisance rénale chronique :

III.1 Définition :

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie comme la présence de lésions rénales ou d'un débit de filtration glomérulaire estimé (DFG) inférieur à 60 ml/min/1,73 m², ou des marqueurs de lésion rénales ou les deux persistant pendant 3 mois ou plus, quelle qu'en soit la cause. C'est un état de perte progressive de la fonction rénale entraînant finalement la nécessité d'un traitement de substitution rénale (dialyse ou transplantation). (72)

III.2 Circonstances de découverte :

Le diabète et l'hypertension sont les principales causes d'IRC, de nombreuses personnes sont asymptomatiques ou présentent des symptômes non spécifiques tels que la léthargie, les démangeaisons ou la perte d'appétit. Le diagnostic est généralement posé après les résultats aléatoires de tests de dépistage (bandelettes urinaires ou analyses de sang), ou lorsque les symptômes deviennent graves. Le meilleur indicateur disponible de la fonction rénale globale est le DFG, qui est mesuré soit par des marqueurs exogènes (par exemple, DTPA, iohexol), soit estimé à l'aide d'équations d'estimation du débit de filtration glomérulaire (La formule de Cockcroft et Gault, Formule CKD-EPI et Formule MDRD). La présence d'une protéinurie est associée à un risque accru de progression de l'IRC et de décès. Les biopsies rénales peuvent montrer des preuves définitives de l'IRC, par le biais de changements courants tels que la sclérose glomérulaire, l'atrophie tubulaire, et la fibrose interstitielle.(73)

III.3 Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) :

Les fonctions homéostatiques et excrétrices du rein reposent sur trois facteurs :

1. Un apport sanguin rénal adéquat.
2. Une production efficace d'ultrafiltrat plasmatique.
3. Modification de la composition de l'ultrafiltrat par réabsorption tubulaire et par réabsorption tubulaire et la sécrétion active.

Le rein reçoit 20 à 25 % du débit cardiaque, soit plus d'un litre de sang par minute plus d'un litre de sang par minute. Plus de 90 % de ce volume alimente le cortex rénal, le reste alimentant la médulla. Le débit plasmatique rénal est d'environ 600 à 650 ml/min, dont 20 % sont filtrés à travers les glomérules dans l'espace de Bowman. Cela donne le taux de filtration glomérulaire (GFR) qui est de 100e140 ml/min chez une personne en bonne santé. (74)

Il existe un consensus sur le fait que le débit de filtration glomérulaire (DFG) est la meilleure approximation de la fonction rénale globale. Disposer d'une estimation de la fonction rénale est d'une grande importance dans la pratique clinique, car elle permet la détection et la stadification de l'insuffisance rénale chronique (IRC), dosage des médicaments, la possibilité de réaliser certains examens radiologiques, détermination du potentiel de don rénal et la décision d'initier une thérapie par la greffe rénal.

Pour obtenir une valeur approximative du DFG, on peut mesurer la clairance d'une substance exogène ou d'estimer la clairance d'une substance endogène. (75)

III.3.1 Notion de clairance :

La mesure du débit de filtration glomérulaire fait appel au concept de clairance rénale, qui entend que pour une substance dont la filtration glomérulaire est libre (c'est-à-dire dont la concentration dans le filtrat glomérulaire est égale à la concentration plasmatique, condition remplie pour les substances de petite taille et non liées aux protéines), et qui, dans son transit tubulaire, ne subit ni réabsorption, ni sécrétion nette, ni métabolisme, la quantité excrétée dans l'urine par unité de temps est égale au débit de cette substance filtrée par le glomérule.

La clairance urinaire de ces substances est par conséquent égale au débit de filtration glomérulaire.

Il n'y a pas de substance endogène qui réponde parfaitement à ces critères. La mesure du débit de filtration glomérulaire fait donc appel à des substances exogènes possédant ces caractéristiques. Par ailleurs, si cette substance exogène est de distribution extracellulaire exclusive (condition nécessaire à l'application des modèles bicompartimentaux) ; la clairance plasmatique.

La clairance urinaire représente la méthode de référence, car elle n'est pas du tout influencée par l'existence d'une clairance extrarénale. La clairance plasmatique est une alternative intéressante à la clairance urinaire, en particulier en cas de troubles de la vidange vésicale. En outre, l'infrastructure nécessaire à sa mise en place est moins lourde. (76)

III.3.2 Estimation du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG)

La créatinine est un produit métabolique non enzymatique de la créatine et de la phosphocréatine, qui, dans des conditions normales, est produit à un taux constant à partir du tissu musculaire squelettique (environ 2% par jour du pool total de créatine). Il s'agit d'une petite molécule (113 Daltons) et ne circule pas lié à des protéines plasmatiques, il est librement filtré au niveau glomérulaire, elle n'est pas réabsorbée, mais elle est sécrétée par le tubule proximal de manière variable, qui augmente avec l'insuffisance rénale, ce qui détermine que la clairance de la créatinine surestime la valeur réelle de la GFR et que cette situation augmente au fur et à mesure que l'insuffisance rénale progresse.

Dans des conditions normales, l'excrétion extrarénale de créatinine est minime, cependant, lorsque le DFG diminue, son excrétion augmente, mais on observe une augmentation de son excrétion intestinale, qui est favorisée par la prolifération d'une flore intestinale capable de dégrader la créatinine.

Une autre limite de la créatinine comme biomarqueur est qu'elle est déterminée par des facteurs indépendants du DFG, tels que la masse musculaire, l'apport en protéines, l'exercice et l'utilisation de médicaments qui peuvent bloquer la sécrétion tubulaire, comme la cimétidine et la triméthoprim. En outre, les fibrates peuvent augmenter la production de créatinine musculaire.

Enfin, il faut considérer que le rapport entre la créatinine et le DFG n'est pas linéaire, mais plutôt exponentiel, ce qui peut conduire à une sous-estimation l'importance des petites variations à de faibles niveaux de créatinine et surestiment l'importance des variations plus importantes à des niveaux plus élevés.(75)

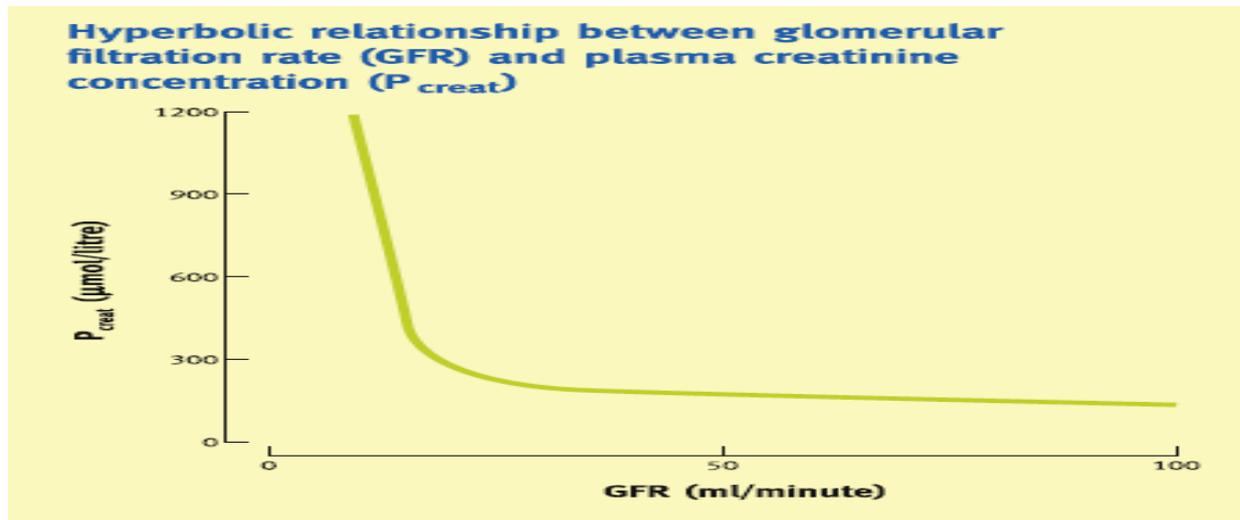


Figure 25 :relation hyperbolique entre le débit de filtration glomérulaire et la concentration de créatinine plasmatique(77)

III.3.3 Formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire :

III.3.3.1 La formule de Cockcroft et Gault :

Les limites de cette étude sont ;

- ✓ Qu'elle a été menée à une époque où les dosages de créatinine n'étaient pas standardisés,
- ✓ Elle est basée sur le poids comme indicateur de la masse musculaire (la validité externe serait donc limitée chez les amputés, les patients atteints de dystrophies musculaires et dans les populations où le poids peut être influencée dans une plus grande mesure par la masse grasseuse)
- ✓ Etablit arbitrairement que la masse musculaire des femmes représente 85% de celle des hommes, ce qui n'est pas nécessairement vrai.

En dépit de tout ce qui précède, la plupart des études pharmacologiques sont réalisées avec cette formule, elle est donc toujours utilisée pour l'ajustement des médicaments. En outre, sa simplicité mathématique et sa large diffusion l'ont perpétué dans la pratique clinique.(75)

$$\text{Clairance CG (ml.min}^{-1}\text{)} \sim K \times \frac{(140 - \text{âge(an)}) \times \text{poids (kg)}}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol.L}^{-1})}$$

$$K = 1,04 \text{ pour les femmes ; } 1,23 \text{ pour les hommes}$$

Formule d'estimation de la clairance de la créatinine de Cockcroft& Gault.(78)

III.3.3.2 Formule MDRD : La formule modification of diet in renal disease (MDRD)

Les limites de cette formule sont les suivantes :

- ✓ Il a été mis au point exclusivement pour les patients atteints de maladie rénale, de sorte que sa performance chez les patients ayant un DFG normal est plus faible.
- ✓ Les patients dont le DFG est normal sont moins nombreux. En outre, il excluait dans sa phase de formulation les patients dont le DFG était normal,
- ✓ Il excluait les patients âgés de moins de 18 ans et de plus de 70 ans, les diabétiques de type 1, les diabétiques nécessitant de l'insuline
- ✓ Les femmes enceintes et les transplantés.

Bien qu'elle ait été validée dans certains de ces groupes, sa principale limite semble être l'estimation des GFR chez les patients avec fonction rénale normale(75)

$$DFG \text{ aMDRD (mL/min/1,73m}^2) \sim 175 \times \text{créatininémie (mg/dL)}^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times K$$

$$K = 0,742 \text{ pour les femmes ; } 1 \text{ pour les hommes ; } 1,212 \text{ pour les personnes de couleur noire}$$

Formule d'estimation du DFG MDRD.(78)

III.3.3.3 Formule CKD-EPI: La formule chronic kidney disease epidemiology (CKD-EPI)

La formule CKD-EPI présente certaines limites :

- Pour être applicable, une méthode traçable de mesure de la créatinine doit être disponible.
- En outre, 87 % des patients du groupe de formulation étaient âgés de moins de 65 ans, de sorte que les groupes de formulation avaient moins de 65 ans, donc ses performances dans la population des personnes âgées peut être limitée.(75)

$$DFG = 141 \times \min(Scr, 1)^\alpha \times \max\left(\frac{Scr}{\kappa}, 1\right)^{-1,209} \times 0,993^{Age} \times 1,018(\text{si femme}) \times 1,159(\text{si couleur peau noire})$$

$$\kappa = 0,7 \text{ si sexe féminin ; } \kappa = 0,9 \text{ si sexe masculin}$$

$$\alpha = -0,329 \text{ si sexe féminin ; } \alpha = -0,411 \text{ si sexe masculin}$$

min = minimum de Scr/ κ ou 1

max = maximum de Scr/ κ ou 1

Scr = sérum créatinine (mg/dL)

Formule de calcul du DFG CKD-EPI.(78)

III.3.4 Stages de l'insuffisance rénale chronique :

Nous recommandons que l'IRC soit classée en fonction de la cause, la catégorie de DFG et la catégorie d'albuminurie :

III.3.4.1 Catégories de DFG dans l'IRC :

Catégorie de DFG	DFG (ml/min/1,73m ²)	Conditions
G1	>90	Normal ou élevé
G2	60-89	Légèrement diminué*.
G3a	45-59	Légèrement à modérément diminué
G3b	30-44	Modérément à sévèrement diminué
G4	15-29	Fortement diminué
G5	<15	Insuffisance rénale

*Relatif au niveau des jeunes adultes

Tableau 05 : Catégorie de DFG dans l'IRC

III.3.4.2 Catégories d'albuminurie dans l'IRC :

L'albuminurie est incluse comme expression supplémentaire de la gravité de la maladie non seulement parce qu'elle est un marqueur de la gravité des blessures mais aussi parce que l'albuminurie elle-même est fortement associée avec la progression de la maladie rénale. De nombreuses études ont identifié l'implication pronostique défavorable de l'albuminurie quel que soit le niveau de la fonction rénale.

Catégorie	TEA (mg/24heurs)	RAC (équivalent approximatif)		Conditions
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	<30	<3	<30	Normal à légèrement augmenté
A2	30-300	3-30	30-300	Modérément augmenté*
A3	>300	>30	>300	Fortement augmenté**

TEA : taux d'excrétion de l'albumine, RAC : rapport albumine-créatinine

*Relatif au niveau des jeunes adultes.

**Y compris le syndrome néphrotique (excrétion d'albumine habituellement 42200 mg/24 heures [RAC 42220 mg/g ; 4220 mg/mmol]).

Tableau 06 : Catégorie d'albuminurie dans l'IRC.

III.3.4.3 Classification de l'IRC en fonction de la présence ou de l'absence d'une maladie systémique et de la localisation dans le rein des résultats pathologiques et anatomiques :

	Exemples de maladies systémiques affectant le rein	Exemples de maladies rénales primaires (absence de maladies systémiques affectant le rein)
Maladies glomérulaires	Diabète, maladies auto-immunes systémiques, infections systémiques, médicaments, néoplasie (y compris amyloïdes)	GN proliférative diffuse, focale ou en croissant ; glomérulosclérose focale et segmentaire, néphropathie membraneuse, maladie à changement minimal
Maladies tubulo-interstitielles	Infections systémiques, auto-immunes, sarcoïdose, médicaments, urate, toxines environnementales (plomb, acide aristolochique), néoplasie (myélome)	Infections des voies urinaires, calculs, obstruction
Maladies vasculaires	Athérosclérose, hypertension, ischémie, cholestérol, vasculite systémique, microangiopathie thrombotique, sclérose systémique	Vascularite rénale limitée associée aux ANCA, dysplasie fibromusculaire, etc.
Maladies kystiques et congénitales	Maladie polykystique des reins, syndrome d'Alport, la maladie de Fabry	Dysplasie rénale, maladie kystique médullaire, podocytopathies.

Tableau 07 :Classification de l'IRC en fonction de la présence ou de l'absence d'une maladie systémique et de la localisation dans le rein des résultats pathologiques et anatomiques (30)

III.4 Epidémiologie :

L'incidence et la prévalence de l'insuffisance rénale terminale varient dans le monde. Les variations de l'incidence et de la prévalence de l'IRC sont moins claires car les données proviennent principalement d'études de cohorte, qui examinent des populations hétérogènes, estiment le DFG à l'aide de formules variables et mesurent la protéinurie à l'aide de méthodes variables. Malgré ces limites, la prévalence de l'IRC est régulièrement signalée comme étant d'environ 11 % dans les pays à revenu élevé, y compris les États-Unis et l'Australie. L'incidence, la prévalence et la progression de l'IRC varient également au sein des pays en fonction de l'ethnie et de la classe sociale. Les personnes appartenant au le quartile socio-économique le plus bas ont un risque de 60% plus élevé

Les Noirs et les Asiatiques au Royaume-Uni, les Hispaniques aux États-Unis, et les populations indigènes en Australie, en Nouvelle-Zélande et au Royaume-Uni. Canada ont un risque plus élevé de développer une IRC et de progression de la maladie.

Les causes de l'IRC varient dans le monde entier. Le diabète et l'hypertension sont les principales causes de l'IRC dans tous les pays à revenu élevé et intermédiaire, ainsi que dans de nombreux pays à faible revenu, l'ensemble des IRC et touche 285 millions (6-4%) d'adultes dans le monde,

En Asie, en Inde et en Afrique sub-saharienne, l'IRC due à la glomérulonéphrite et à l'absence de contrôle de la pression artérielle et les causes inconnues sont plus fréquentes.

- Les médicaments à base de plantes utilisés par les rurales d'Asie et d'Afrique ont des effets néphrotoxiques.
- La pollution environnementale de l'eau par les métaux lourds et du sol par des composés organiques (y compris les pesticides) a également été impliquée dans des épidémies géographiquement localisées d'IRC
- L'infection par le VIH est endémique en Afrique subsaharienne, l'atteinte rénale varie entre 5 et 83 %. (73)

En France plus de 2 millions de personnes souffrent d'insuffisance rénale chronique. Il est cependant très difficile d'établir un bilan exact, en raison de l'absence de registre national, et la maladie rénale étant silencieuse, sa prévalence et son incidence restent largement sous évaluées.

Le réseau REIN (Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie) estime, d'après une étude menée en 2010 sur 23 départements Français, que le stade terminal de la maladie touche 67 270 patients, dont 37 429 seraient traités par dialyse et le reste par greffe rénale. Deux tiers des patients seraient des hommes. (79)

En Algérie, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique est en constante augmentation. Plus de 3500 nouveaux cas sont enregistrés chaque année en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation des pathologies métaboliques qui endommagent les reins(80)

À Tlemcen, 551 individus sont mis en dialyse entre janvier 2011 et décembre 2014 avec une incidence calculée de 137,75 patients/an, l'âge moyen de découverte était de 55 ans avec un écart-type de 18 ans, le sex-ratio était de 1,04 hommes pour 1 femme(80)

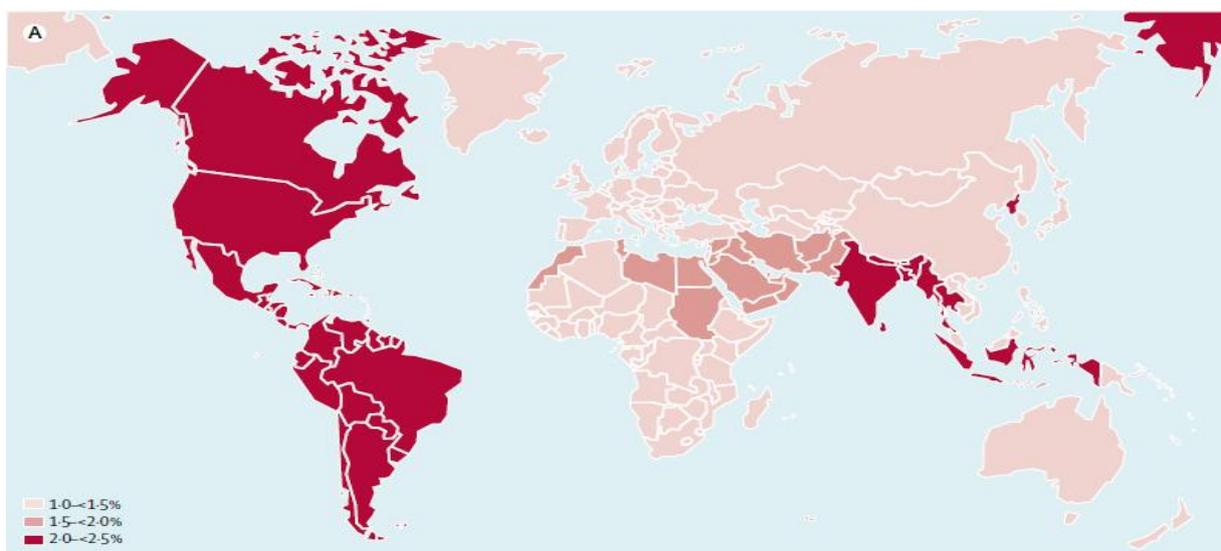


Figure 26 :(A) Proportion de la mortalité totale attribuée aux maladies rénales.

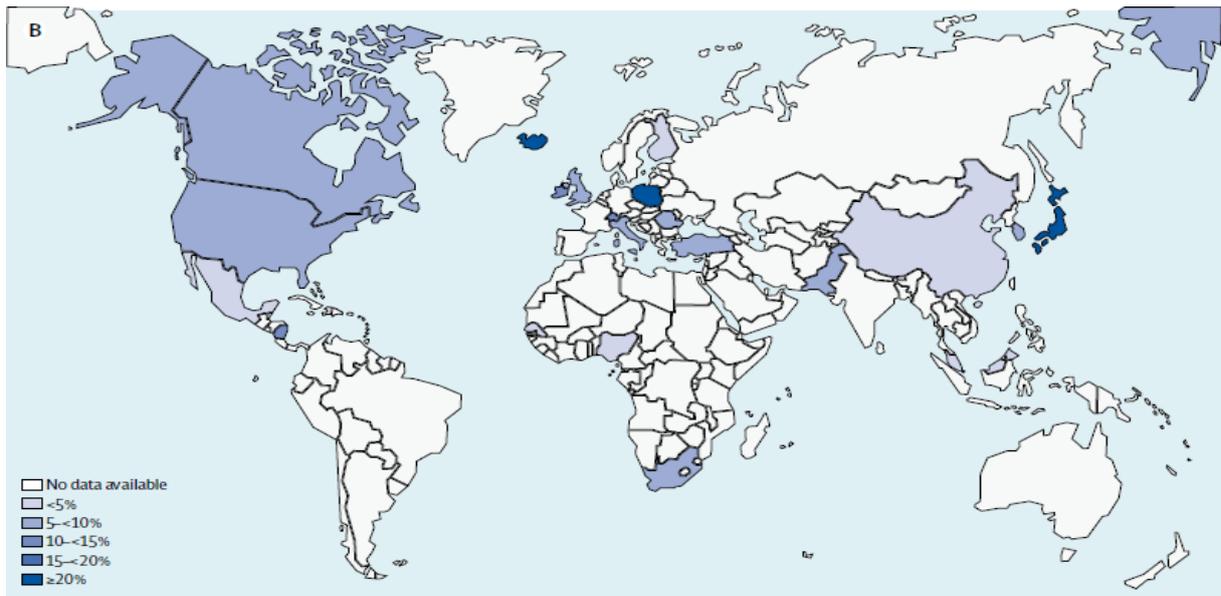


Figure 27 : (B) Prévalence de l'insuffisance rénale chronique. La définition de l'insuffisance rénale chronique varie selon les études de cohorte.

III.5 Etiologie de l'insuffisance rénale chronique :

III.5.1 Le diabète et l'hypertension artérielle :

L'insuffisance rénale chronique est secondaire dans presque un quart des cas à une hypertension artérielle et un autre quart à un diabète. Ces deux pathologies entraînent des lésions vasculaires qui altèrent la fonction des reins. L'atteinte par l'hyperglycémie (ou néphropathie diabétique) est une atteinte spécifique, portant sur les petits vaisseaux des glomérules du rein. Le lien entre hypertension artérielle et insuffisance rénale chronique est complexe. D'une part, l'hypertension artérielle est une cause potentielle, d'autre part, l'hypertension artérielle est une conséquence fréquente de l'insuffisance rénale chronique; Les glomérulonéphrites primaires (ou primitives) :

Il s'agit le plus souvent d'une maladie inflammatoire auto-immune du glomérule. L'hématurie et la protéinurie sont des signes cardinaux des glomérulonéphrites, certains types de glomérulonéphrites sont relativement bénins, d'autres ont une évolution lentement progressive et sont souvent associés à une hypertension artérielle et une insuffisance rénale chronique progressive. La réduction de la fonction rénale aboutit à une adaptation des néphrons restants qui contribue à son tour à l'installation d'une hyperfiltration avec hyperpression intragloméculaire. Cette dernière aboutit à la perte des néphrons restants et à la progression de l'IRC

III.5.2 La polykystose rénale :

La polykystose rénale, maladie génétique héréditaire, caractérisée par de nombreux kystes au niveau des reins, c'est la plus fréquente des néphropathies héréditaires, l'atteinte rénale est secondaire au développement progressif de multiples kystes dans les deux reins, l'insuffisance rénale chronique survient après l'apparition d'une HTA sans protéinurie ni hématurie.

III.5.3 La pyélonéphrite :

Les pyélonéphrites récidivantes (une cause infectieuse de néphropathie interstitielle chronique). La répétition dans le temps de ces accès infectieux entraîne au fil des années la destruction des reins et peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique. Un obstacle sur les voies excrétrices du rein peut aussi être en cause, par exemple des calculs, une tuberculose urinaire, une grosse prostate etc.

III.5.4 Autres causes de l'insuffisance rénale chronique :

Le syndrome d'Alport

Les néphropathies glomérulaires chroniques secondaires

Le Lupus Erythémateux Disséminé(81)

III.6 Complication de l'insuffisance rénale chronique terminale :

Au stade avancé de l'insuffisance rénale s'observe des manifestations cliniques et biologiques appelé syndrome urémique. Ces manifestations sont dues à l'accumulation de toxines avec des concentrations plasmatiques élevée et qui ont des répercussions sur l'ensemble du métabolisme de l'organisme.

L'IRC peut entraîner trois complications majeures : (1) l'anémie, (2) trouble minéral et osseux (MCR-MO) et (3) la maladie cardiovasculaire (MCV)

III.6.1 Anémie :

L'anémie est une complication fréquente rencontrée au cours de l'IRC et tend à s'aggraver avec l'évolution de la maladie. Le symptôme le plus courant de l'anémie est la fatigue chronique, ce qui a un impact négatif sur la qualité de vie du malade, sans traitement les patients présentent des signes suivants : la faiblesse, les étourdissements, les maux de tête, l'essoufflement pouvant aller aux douleurs thoraciques.

Chez les patients atteints d'IRC, l'anémie est deux fois plus probable que dans la population générale la diminution de la production d'EPO et les faibles taux de fer sont les causes les plus courantes de l'anémie pour ces patients. Les symptômes sont généralement observés lorsque le DFG atteint 60 ml/min/1,73 m² et continuent de s'aggraver à mesure que les fonctions rénales diminuent. Lorsque la maladie a atteint le stade 5, près de 90 % des patients souffrent d'anémie. Les processus pathologiques, tels que l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'insuffisance cardiaque et l'infarctus du myocarde, sont tous des conséquences potentielles d'une anémie non traitée chez les patients atteints d'IRC. (82)

III.6.2 Trouble du métabolisme minéral et osseux :

Ensemble pathologique a récemment été regroupé sous le terme de troubles du métabolisme minéral et osseux de la maladie rénale chronique, on observe fréquemment des anomalies phosphocalciques biologiques associées à une pathologie des glandes parathyroïdiennes, une atteinte osseuse communément nommée ostéodystrophie rénale et des calcifications cardiovasculaires. Ces perturbations sont constantes et se manifestent par des anomalies des concentrations sériques du phosphore, du calcium et des hormones régulatrices comme l'hormone parathyroïdienne (PTH), le calcitriol ou le fibroblast growth factor (FGF)-23.

Ces anomalies surviennent précocement dès le stade 3 de la maladie rénale chronique. En dehors de ces anomalies biologiques et endocriniennes, les complications sont principalement osseuses, avec un risque accru de fracture liée aux pathologies osseuses spécifiques : hyperparathyroïdie secondaire, ostéopathie adynamique, et non spécifique (ostéoporose et ostéomalacie).⁽⁵⁾

III.6.2.1 1 – Calcémie :

- **Hyper calcémie :**

Une hypercalcémie, favorise les calcifications extra-osseuses, et doit être corrigée avant de devenir symptomatique (asthénie, troubles digestifs, rénaux et neurologiques) et d'engager le pronostic vital. Des études observationnelles ont montré un risque de surmortalité associé à l'hypercalcémie.

- **Hypo calcémie :**

Une hypocalcémie, quelle qu'en soit la cause (carence en calcium, en vitamine D, utilisation de calcémiques ou de bisphosphonates, hyperparathyroïdie) peut être symptomatique (Asthénie, spasmes musculaires) et favoriser les troubles de la minéralisation osseuse (ostéomalacie).

III.6.2.2 2- Phosphore :

- **Hyper phosphatémie :**

L'hyperphosphatémie concerne surtout les patients aux stades 5 et 5D de la maladie rénale chronique. Elle témoigne de l'incapacité de la fonction rénale ou de la dialyse à épurer le phosphore alimentaire. Une ostéopathie adynamique, en raison de la diminution de la fixation osseuse des phosphates, ou, à l'inverse, une hyperparathyroïdie sévère augmentant leur relargage osseux, peuvent favoriser une hyperphosphatémie. C'est également le cas lors d'un excès de dérivés du calcitriol augmentant l'absorption digestive des phosphates. L'hyperphosphatémie est associée à la mortalité à tous les stades de la maladie rénale chronique. En dialyse, les seuils de phosphatémie associés à la mortalité varient de 1,8 à plus de 2,2 mmol/L.

- **Hypo phosphatémie :**

L'hypophosphatémie est le plus souvent en rapport avec un défaut d'apports en protéines animales et en laitages, ou plus rarement avec une dialyse trop efficace (longue ou fréquente). Comme l'hypocalcémie, elle favorise l'ostéomalacie et peut avoir des conséquences métaboliques, notamment musculaires (asthénie).⁽⁵⁾

III.6.2.3 L'ostéodystrophie rénale :

L'ostéodystrophie rénale est un terme général qui englobe toutes les anomalies biochimiques et les manifestations squelettiques chez les patients souffrant d'une maladie rénale chronique ou d'une insuffisance rénale terminale. Les dérèglements des taux sériques de calcium, de phosphore, de PTH et de vitamine D, ainsi que leurs effets sur le renouvellement des os, la minéralisation et les calcifications extra squelettiques, sont tous des éléments importants de cette affection. Les rapports suggèrent que ces anomalies sont plus susceptibles d'être observées lorsque le DFG est inférieur à 60 ml/min/1,73 m²

Les résultats histopathologiques de l'ostéodystrophie rénale sont généralement utilisés pour classer cette affection en plusieurs catégories :

- ✓ États à renouvellement osseux élevé ; comme l'ostéite fibrosée et l'hyperparathyroïdie.
- ✓ États de faible renouvellement osseux; tels que la maladie osseuse adynamique ou

l'ostéomalacie induite par les métaux lourds.

Bien que les processus pathologiques puissent différer selon les patients. D'un point de vue histologique, il existe une classification entre les états de renouvellement osseux élevé ou faible ;

✓ États de renouvellement osseux élevé : Ils entraînent une augmentation des taux de résorption et de formation osseuse. L'augmentation des taux de parathormone (PTH) joue un rôle majeur L'hyperparathyroïdie peut être primaire, secondaire ou tertiaire. Les néoplasmes des glandes parathyroïdes qui sécrètent la PTH de manière autonome, un exemple d'hyperparathyroïdie tertiaire, peuvent conduire à un état de rotation osseuse élevée.

L'hyperparathyroïdie secondaire est la cause prédominante de l'ostéodystrophie. Les différents facteurs impliqués dans la voie menant à l'hyperparathyroïdie secondaire sont :

- Rétention de phosphate : Un taux élevé de phosphate dans le sang peut stimuler la sécrétion de PTH de plus d'une façon. Elle peut soit augmenter directement les niveaux d'ARNm de la PTH, soit diminuer les niveaux de calcium et de calcitriol, provoquant indirectement une augmentation des niveaux de PTH
- Calcium : La relation entre le calcium et les niveaux de PTH est bien établie. Une diminution du calcium sérique stimulera également la sécrétion de PTH.
- Rôle du calcitriol : Le calcitriol et la PTH augmentent tous deux les taux de calcium sérique. En cas de diminution du calcitriol dans l'organisme, il s'ensuit une hyperparathyroïdie secondaire due à une diminution de l'absorption du calcium par l'intestin et à une augmentation réflexe de la PTH. Le calcitriol est également nécessaire pour supprimer la sécrétion de PTH par les glandes parathyroïdes.
- Le facteur de croissance des fibroblastes 23 : Le FGF-23 est responsable de la diminution des niveaux de phosphate dans l'organisme, et une diminution du FGF-23 peut entraîner une hyperparathyroïdie secondaire.(83)

III.6.2.4 Calcification des tissus vasculaire et mou dans l'IRC :

Dans l'IRC, la calcification vasculaire VC est présente au début de l'IRC, en raison de l'altération du métabolisme minéral osseux, deux types principaux :

La calcification intimale associée à l'athérosclérose et la calcification médiale qui implique des cellules musculaires lisses vasculaires (VSMC) endommagées, qui entraîne une augmentation de la rigidité vasculaire et une diminution de l'élasticité vasculaire, Les facteurs qui interviennent dans la physiopathologie du VC dans l'IRC incluent des taux anormaux de calcium et de phosphore sériques l'hyperparathyroïdie, l'augmentation de la dégradation de la matrice, apoptose des VSMC, diminution de la protéine glutamate dans la matrice et l'inflammation systémique. (84)

III.6.2.5 Acidose métabolique :

L'apparition de l'acidose métabolique est corrélée au niveau du DFG, se développant plus fréquemment lorsque le DFG est nettement réduit. Toutefois, l'acidose métabolique et l'acidémie qui l'accompagne sont généralement légères à modérée, Elle a souvent été définie comme un taux sérique de $[\text{HCO}_3^-] < 22 \text{ mEq/L}$

Une acidose métabolique sévère avec un taux sérique de $[\text{HCO}_3^-]$ sérique $< 12-14 \text{ mEq/L}$, est donc peu fréquente en l'absence d'une charge acide accrue ou d'une anomalie superposée de la réabsorption et/ou de la production de bicarbonate par les tubules rénaux.(85)

III.6.2.6 Désordre minéral :

- **Sodium :**

Le sodium reste pratiquement normal jusqu'à très tard dans l'évolution de l'IRC, car le rein peut augmenter considérablement la quantité de sodium excrétée par néphron en réduisant la réabsorption tubulaire du sodium. Bien que l'équilibre du sodium soit maintenu, le rein perd sa capacité à s'adapter à de grandes variations de l'apport en sel. En effet, l'apport de grandes quantités de sodium peut facilement dépasser la capacité d'excrétion du rein défaillant et entraînent rétention d'eau, des œdèmes et de l'hypertension.(86)

- **Potassium :**

Les patients souffrant d'une maladie rénale chronique (MRC) sont plus exposés à l'hyperkaliémie, qui contribue à accroître le risque accru d'arythmie et d'arrêt cardiaque. Les reins jouent un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie du potassium, l'excrétion rénale constitue le principal mécanisme de maintien de l'équilibre du potassium. Elle est principalement déterminée par la lumière dans le néphron distal, pour cette raison, les patients atteints d'IRC peuvent conserver une fonction normale d'excrétion du potassium jusqu'à ce que le débit de filtration glomérulaire estimé (DFG) soit gravement altéré,(87),jusqu'au stade 5, mais l'hyperkaliémie peut être une caractéristique d'une lésion rénale aiguë alors que la fonction rénale était auparavant préservée. L'hyperkaliémie chronique est généralement mieux tolérée que l'hyperkaliémie aiguë.(88)

- **Magnésium :**

Comme la filtration glomérulaire diminue dans l'évolution de l'IRC, une augmentation de l'excrétion fractionnelle du magnésium se produit pour compenser la diminution du magnésium filtré. Lorsque l'IRC se développe au-delà du stade 4, il y a une tendance à l'hypermagnésémie, qui se manifeste fréquemment observée lorsque la clairance de la créatinine tombe en dessous de 15 mL/min . Le degré d'absorption intestinale devient un facteur clé dans la détermination du magnésium sérique.(89)Les principaux symptômes sont la léthargie et la confusion, des arythmies et une faiblesse musculaire. (90)

III.6.2.7 Complications cardiovasculaires :

Les maladies cardiovasculaires et l'IRC représentent des épidémies de maladies chroniques concomitantes. Ces deux pathologies ont une incidence et une prévalence croissantes et la prévalence augmente dans les groupes d'âge plus élevés ainsi que chez les personnes souffrant d'hypertension, de diabète sucré ou d'autres facteurs de risque de maladies cardiovasculaires et rénales. La présence d'une affection semble accélérer la présentation et la progression de l'autre ; la présence des deux affections augmente le risque d'hospitalisation,

de ré hospitalisation, de nécessité de soins intensifs ou d'un traitement de substitution rénale, et de décès.

L'émergence des complications CV varie en fonction du degré d'IRC et de la modalité du traitement de substitution rénale, y compris la transplantation. Un DFG réduit est associé à un risque accru de mortalité toutes causes confondues,

En outre, les patients atteints de MCV et d'IRC peuvent ne pas répondre comme prévu aux thérapies conventionnelles ou subir une toxicité accrue conventionnels ou présenter une toxicité accrue à leur égard.

L'élévation de l'albumine urinaire est un facteur pronostique de l'évolution des maladies CV, bien que dans une moindre mesure que la réduction du DFG et l'albuminurie peuvent toutes deux se développer à la suite des MCV. Ainsi, ces deux affections sont bidirectionnelles et se chevauchent considérablement.(91)

III.7 Traitement :

III.7.1 Traitement d'anémie :

Le traitement de l'anémie associée à l'IRC doit être soigneusement considéré en fonction du stade de la maladie et de l'état de santé général du patient du stade et des comorbidités. Les traitements standards comprennent la supplémentation en fer, l'utilisation d'agents stimulant l'érythropoïétine (ASE), et les transfusions.

III.7.1.1 Traitement complémentaire en fer :

L'anémie peut être améliorée chez les patients atteints d'IRC par l'utilisation d'une thérapie de supplémentation en fer en utilisant plusieurs voies d'administration.

- ✓ Les suppléments de fer oraux peuvent être utilisés pour améliorer les taux d'HgB, il est souvent mal toléré pour les patients signalant des symptômes gastro-intestinaux.
- ✓ Le fer peut également être administré par voie parentérale
- ✓ Le fer administré par voie intraveineuse semble être plus efficace chez les patients qui sont dépendants de la dialyse

Le traitement avec des suppléments de fer en première ligne a le potentiel de rendre les autres traitements plus efficaces.

III.7.1.2 Transfusion sanguin:

Les transfusions de globules rouges peuvent être utilisées chez les patients atteints d'IRC qui souffrent d'anémie chronique; L'administration de transfusion d'érythrocytes comporte des risques inhérents de réaction transfusionnelle. Les transfusions de GR peuvent être indiquées dans les situations suivantes les personnes qui ne sont pas en mesure de recevoir un traitement ASE ou la nécessité de corriger une anémie aiguë en cas d'urgence.

III.7.1.3 Agents stimulant l'érythropoïétine :

La disponibilité de l'EPO a considérablement amélioré les options de traitement, il est administré par injection sous-cutanée ou pendant le processus d'hémodialyse. La supplémentation en fer et la correction de tout processus inflammatoire doivent être abordés avant l'administration d'un traitement par ASE. Malheureusement, on sait que le traitement par ASE potentialise le risque de lésions cardiovasculaires, de progression du cancer, voire de décès. D'autres recherches indiquent également que la correction partielle plutôt que complète de l'HgB donne de meilleurs résultats, car les conséquences cardiovasculaires défavorables sont minimisées. (82)

III.7.2 Traitement du désordre minéral :

Des arbres décisionnels sont proposés concernant l'hyperphosphatémie, l'hypophosphatémie, l'hypercalcémie, l'hypocalcémie, une concentration sérique de PTH basse, ou haute, une carence en vitamine D

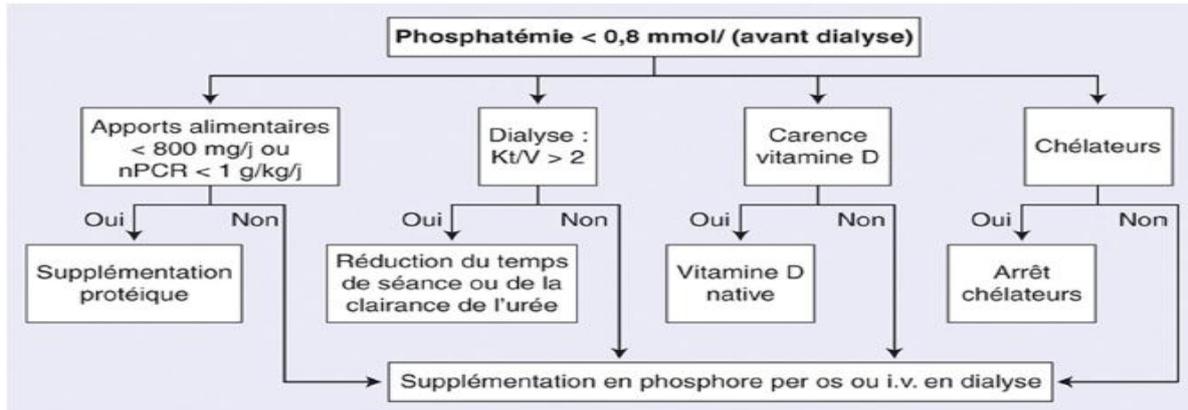


Figure 28 : arbre décisionnels pour traiter l'hypophosphatémie.(5)

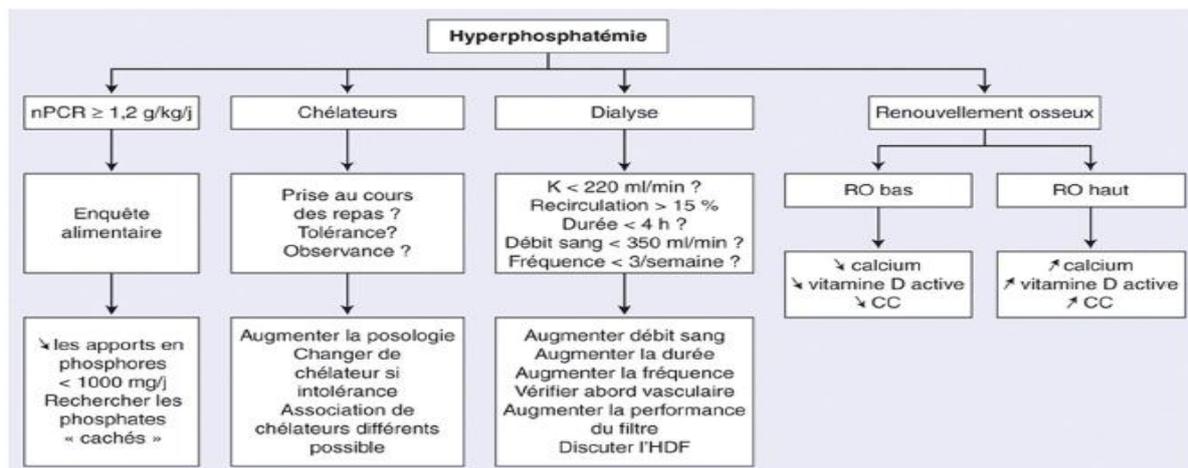


Figure 29 : arbre décisionnels pour traiter l'hyperphosphatémie. CC : Cinacalcet; RO : renouvellement osseux ; K : clairance de l'urée; nPCR : normalized protein catabolic rate ; HDF : hémodiafiltration ; PTX : parathyroïdectomie ; PTH : hormone parathyroïdienne ; HPT I : hyperparathyroïdie primaire ; HPT III : hyperparathyroïdie tertiaire(5)

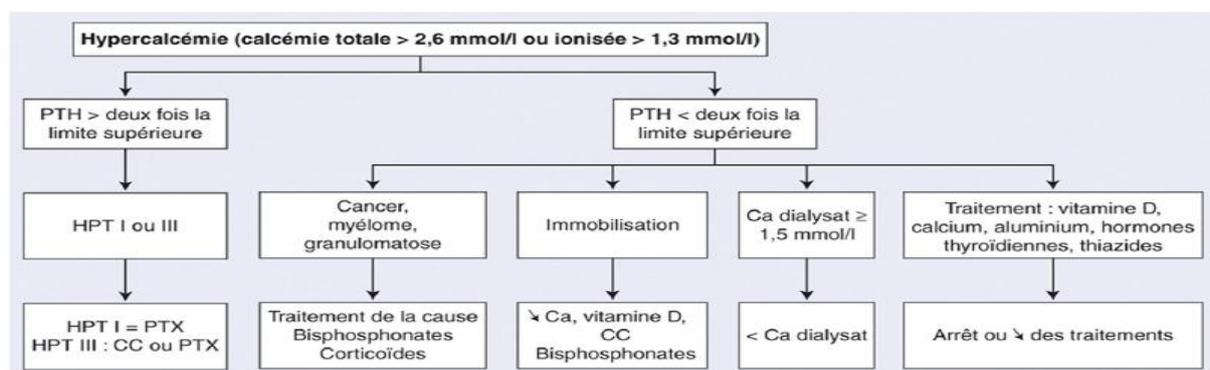


Figure 30 : arbre décisionnels pour traiter l'hypercalcémie

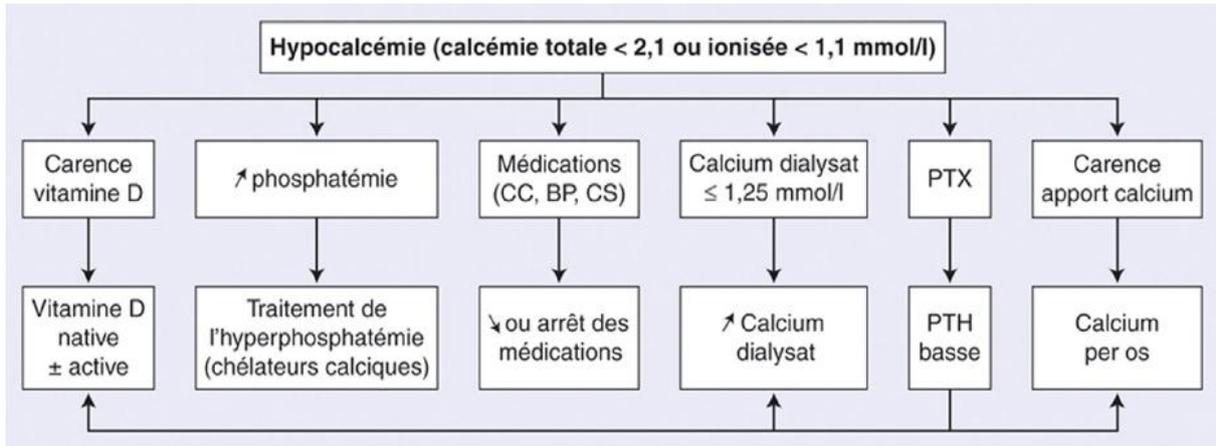


Figure 31 : arbre décisionnels pour traiter l'hypocalcémie

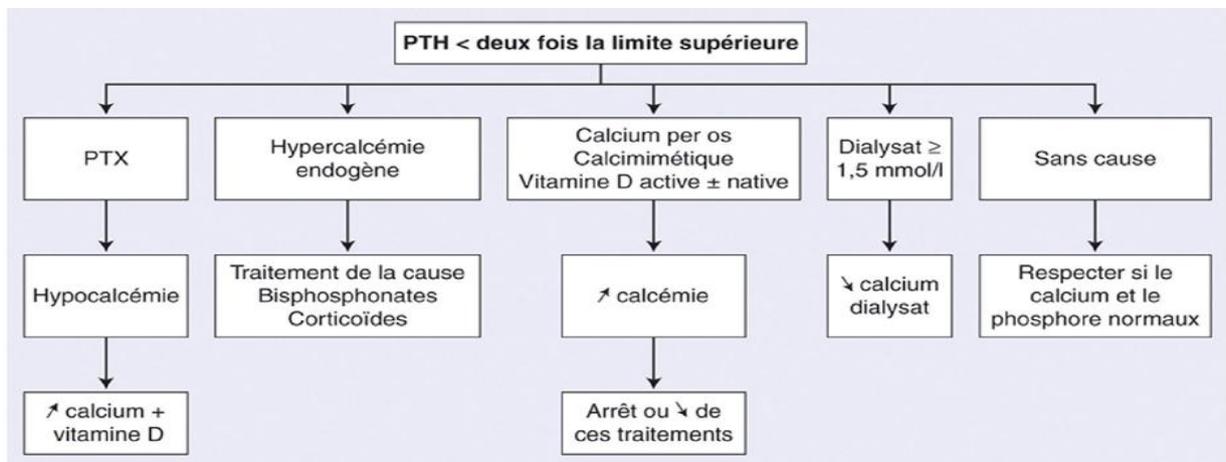


Figure 32 : arbre décisionnels pour traiter la diminution de la PTH (5)

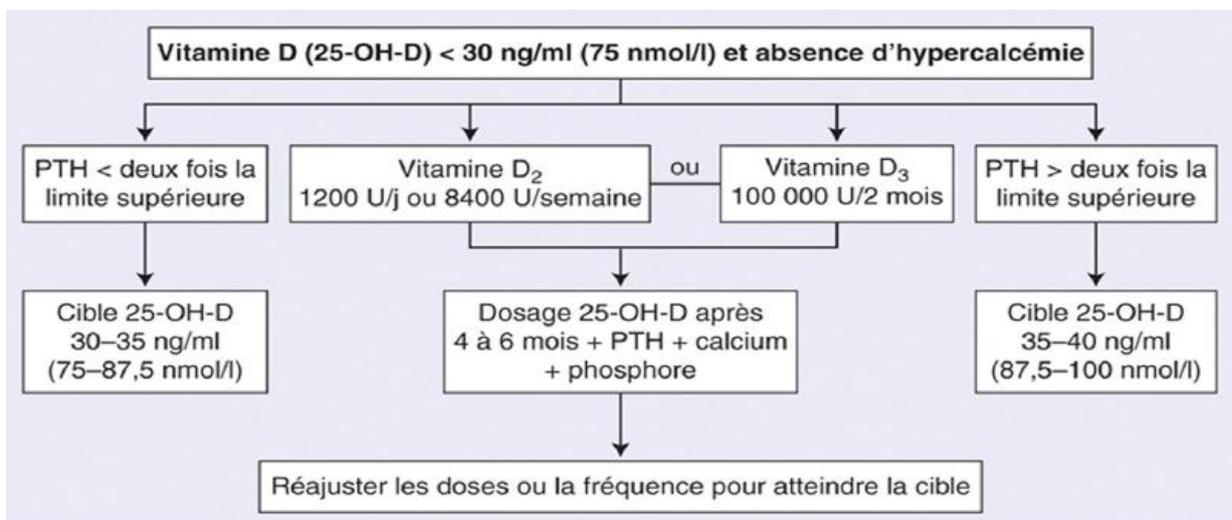


Figure 33 : arbre décisionnels pour traiter la diminution de la Vit D (5)

III.7.3 Traitement de l'ostéodystrophie rénale :

Le traitement de l'ostéodystrophie rénale s'articule autour du contrôle strict du phosphate, du calcium, de la vitamine D et de la PTH. Les éléments d'un plan de prise en charge dans les cas de maladies à fort renouvellement osseux avec une PTH élevée sont les suivants :

- ✓ Vitamine D : si les taux sanguins de vitamine D sont <30 ng/ml, une supplémentation de 20 000 U/jour en vitamine D2 est recommandée. Cela entraînera une suppression de la PTH et, par conséquent, des ostéoblastes

- ✓ Cinacalcet : Il est utilisé pour abaisser les taux de PTH en améliorant la sensibilité des récepteurs de détection du calcium dans les glandes parathyroïdes

- ✓ Phosphate : Pour supprimer les taux élevés de PTH, il est essentiel de maintenir un taux de phosphate sérique inférieur à 5,5 mg/dL. Un régime pauvre en phosphore est fortement recommandé, avec une préférence pour les repas. Les chélateurs de phosphate pris au cours des repas constituent l'intervention d'appoint pour maintenir les taux de phosphate recommandés.

- ✓ Calcium : Le niveau de calcium est maintenu près de l'extrémité supérieure de la plage normale en modifiant la concentration de calcium dans le dialysat. Ceci est fait pour maintenir la suppression de la PTH et pour diminuer le produit calcium et phosphore (Ca X P)

- ✓ Acidose : L'acidose est observée chez de nombreux patients et doit être gérée à l'aide de bicarbonate de sodium.

Parathyroïdectomie : Les cas d'hyperparathyroïdie sévère accompagnée d'hypercalcémie et d'hyperphosphatémie, ou d'hyperparathyroïdie réfractaire au traitement médical sont des indications pour une consultation chirurgicale. Une parathyroïdectomie totale peut conduire à une suppression excessive de la PTH et éventuellement à une maladie osseuse adynamique.

La parathyroïdectomie subtotale est préférable à la parathyroïdectomie totale. (83)

III.7.4 Traitement du Sodium

La pierre angulaire du traitement de l'œdème (et de l'hypertension) est la restriction du sodium alimentaire à un niveau inférieur à celui recommandé pour l'hypertension non compliquée (< 100 mEq/jour ; 2,3 g de sodium ou 6 g de sel) si la restriction en sodium n'est pas efficace ou n'est pas atteinte, des diurétiques doivent être utilisés. Les diurétiques thiazidiques sont généralement inefficaces si le taux de créatinine sérique est supérieure à 3 mg/dL (>265 pmol/L). Ainsi, les diurétiques de l'anse plus puissants sont les agents de choix chez les patients atteints d'IRC. L'objectif initial est de déterminer la dose seuil qui est efficace.

Les patients peuvent avoir besoin de doses de furosémide (Lasix) pouvant aller jusqu'à 400 mg par jour. L'absence de réponse à de fortes doses de diurétiques de l'anse est souvent due au non-respect de la restriction de sodium. Dans de tels cas, l'association d'un diurétique thiazide administrée avant le diurétique de l'anse peut induire une diurèse. Pour efficacité maximale, le diurétique thiazidique doit être administré 30 minutes avant le diurétique de l'anse. Les diurétiques d'épargne potassique (ex, spironolactone [Aldactone]) sont contre-indiqués en raison du risque d'induire une hyperkaliémie. (86)

III.7.5 Traitement de l'hyperkaliémie :

La priorité dans le traitement de l'hyperkaliémie est :

1. Stabiliser le myocarde pour prévenir une arythmie maligne.
2. Déplacer le potassium au niveau intracellulaire.
3. Augmenter l'excrétion du potassium.

La stabilisation du myocarde est obtenue soit par :

- 5 ml de chlorure de calcium 10% sur 5 minutes, ou bien
- 10 ml de gluconate de calcium à 10 % sur 5 minutes.

Le déplacement du potassium vers l'intérieur de la cellule peut être obtenu par :

L'insuline-glucose (10 unités d'insuline soluble dans 25 g de glucose) par perfusion intraveineuse, salbutamol nébulisé 10e20 mg en tant que traitement adjuvant pour l'hyperkaliémie sévère.

L'hypokaliémie ($K < 3,5$) est moins fréquente et est souvent liée au traitement diurétique. Dans l'acidose tubulaire rénale, le potassium est perdu en échange d'ions hydrogène. La correction de l'hypokaliémie chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal important doit être avec prudence, avec une surveillance fréquente du potassium sérique car une hyperkaliémie potentiellement mortelle peut se développer. L'administration de potassium intraveineux ne doit pas dépasser 40 mmol/heure.(88)

III.7.6 Traitement de l'hypermagnésémie

L'hypermagnésémie est généralement traitée de manière adéquate en arrêtant l'apport et en s'assurant que le patient est suffisamment réhydraté.

Dans les cas graves, en particulier chez les patients souffrant d'une maladie rénale, une dialyse peut être nécessaire. Il est important de noter que, dans le cadre d'arythmies cardiaques que l'on pense être secondaire à des élévations du magnésium sérique, la perfusion de calcium peut stabiliser la membrane cardiaque.(90)

III.7.7 Traitement des maladies cardiovasculaires :

Contrôle de l'hypertension et de la glycémie :

Contrôle rigoureux de la tension artérielle, défini comme la réduction de la tension systolique à < 120 mm Hg, permet de réduire l'incidence des MCV avec une fraction d'éjection du VG de 35 %, même en présence d'une IRC. Dans le diabète sucré non insulino-dépendant avec l'antagoniste de l'angiotensine II, une réduction du risque de néphropathie diabétique de 32 % a été observée pour la première hospitalisation pour MCV chez les patients sous losartan par rapport au groupe placebo. Chez les patients atteints d'IRC et de diabète, un mauvais contrôle de la glycémie est un facteur de risque de développer une MCV. (91)

Malheureusement, il est très difficile de maintenir une tension inférieure à 140/90 mm Hg. Un traitement non pharmacologique aide à diminuer la PA comprenant :

- ✓ Le maintien d'un indice de masse corporelle compris entre 20 et 25, en limitant l'apport en sodium à moins de 2 g par jour.

- ✓ L'exercice physique pendant au moins 30 minutes 5 jours par semaine, la limitation de la consommation d'alcool et de protéines et la surveillance de la tension artérielle. (92)

Traitement pharmacologique : En plus des effets directs de réduction de la PA, certaines thérapies pharmacologiques ont une action néphroprotectrice et/ou cardioprotectrice, qui peuvent être indépendantes de leurs effets hypotenseurs

Blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone

Les diurétiques

Antagonistes du canal calcique, β -Bloquants, α -Bloquants (92)

IV. Épuration extra-rénale

IV.1 Définition

Le terme « dialyse de suppléance » correspond à l'ensemble des méthodes d'épuration extrarénale susceptibles de débarrasser le sang du malade insuffisant rénal des déchets azotés et de corriger, au moins partiellement, les troubles hydro-électrolytiques, phosphocalciques et acido-basiques qui résultent de la défaillance de la fonction rénale. On peut utiliser des méthodes qui nécessitent une circulation sanguine extracorporelle pour lesquelles on parle d'hémodialyse au sens large et des méthodes intracorporelles représentées par la dialyse péritonéale. (93)

Le développement de la dialyse par des pionniers tels que *Willem Kolff* et *Belding Scribner* a entraîné plusieurs changements spectaculaires dans l'épidémiologie, l'économie et les cadres éthiques du traitement de l'insuffisance rénale. (94)

IV.2 Les indications de la dialyse de suppléance

L'indication d'une méthode de suppléance repose sur des critères biologiques et cliniques. Il est admis de débiter le traitement par dialyse au cours de l'IRC avant que n'apparaissent les complications graves de l'insuffisance rénale terminale, comme une péricardite, une surcharge hydro sodée ou une atteinte neurologique.

Par conséquent, les symptômes cliniques mineurs doivent être recherchés : diminution de l'appétit, asthénie, perte de poids, troubles du sommeil et de l'attention. D'un point de vue biologique, le seuil de décision repose sur certains critères :

- ✓ urée sanguine supérieure à 40 mmol/l,
- ✓ créatininémie supérieure à 1 000 µmol/l,
- ✓ kaliémie supérieure à 6 mmol/l,
- ✓ phosphatémie supérieure à 3 mmol/l,
- ✓ pH artériel inférieur à 7,10.

En pratique, chez un patient régulièrement suivi en milieu néphrologique, le critère habituellement accepté est une valeur de clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min, voire inférieure à 15 ml/min chez les sujets diabétiques, âgés et/ou dénutris.

La préparation psychologique à la dialyse est fondamentale. Ensuite l'étape de création d'un accès vasculaire sous forme d'une fistule artério-veineuse est nécessaire, lorsque la modalité d'hémodialyse est retenue. (93)

IV.3 L'hémodialyse extracorporelle

Le terme d'hémodialyse recouvre l'ensemble des méthodes d'EER qui ont en commun une circulation sanguine extracorporelle, un module d'échange entre les solutés et de l'eau à travers une membrane semi-perméable, entre le sang du malade et une solution de dialyse, le dialysat, qui a une composition voisine de celle d'un liquide extracellulaire normal il entre en

contact avec le sang du malade à travers la membrane de dialyse. Il est donc essentiel de contrôler en permanence sa composition électrolytique et sa température pour déceler toute variation potentiellement dangereuse. Le transport des solutés et de l'eau à travers la membrane du dialyseur fait intervenir deux mécanismes fondamentaux : la diffusion et l'ultrafiltration (Fig. 1).

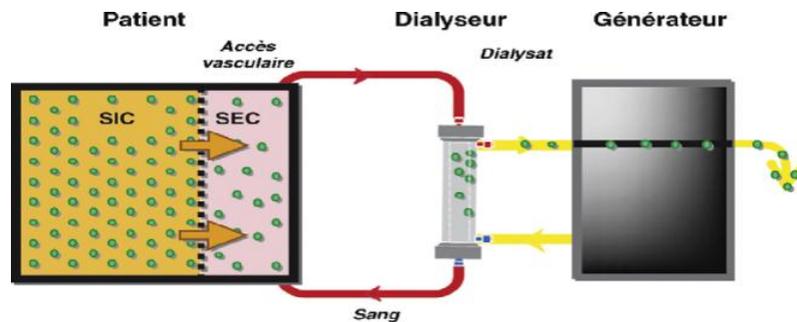


Figure 34 : Épuration extrarénale par hémodialyse. Interface patient/hémodialyseur/générateur d'hémodialyse. SIC : secteur intracellulaire ; SEC : secteur extracellulaire (95)

La séance de dialyse est assurée par un appareil de dialyse (Fig. 2). Le moniteur-générateur d'hémodialyse a en fait des fonctions multiples :

- ✓ Il produit de façon continue et extemporanée une solution électrolytique d'échange (dialysat et/ou liquide de substitution).
- ✓ Il assure la circulation sanguine extracorporelle.
- ✓ Il contrôle, monitorise et sécurise le bon déroulement de la séance programmée ; de façon plus récente,.
- ✓ Il apporte une dimension nouvelle en assurant un contrôle de qualité par évaluation des performances d'épuration et en permettant un contrôle de la tolérance hémodynamique.(93, 95)



Figure 35 : Moniteur-Générateur d'hémodialyse .(95)

IV.3.1 Principe

Les flux de solutés dans un dialyseur dépendent de phénomènes physiques élémentaires de type diffusif, convectif et adsorptif.

Le terme d'hémodialyse est employé lorsque les échanges se font par diffusion et celui d'hémofiltration lorsque les échanges se font par convection.

L'hémodiafiltration associe les 2 mécanismes : L'hémofiltration continue permet l'épuration d'une grande quantité de petites et moyennes molécules, le profil des molécules épurées étant fonction du diamètre des pores de la membrane. Les techniques diffusives (hémodialyse continue ou intermittente) permettent d'épurer efficacement les petites molécules, mais ont théoriquement un effet plus limité sur les moyennes molécules, du moins lorsque des membranes standards sont utilisées.

Très peu d'études comparant hémodialyse et hémofiltration continues en termes de bénéfices cliniques ont été publiées à ce jour. Aucune n'a retrouvé de différence significative en termes de mortalité, de récupération rénale ou de durée de séjour. Une étude randomisée contrôlée sur le sujet est en cours (NCT01062984). Les recommandations françaises proposent d'utiliser indifféremment les deux techniques en tenant compte de leur disponibilité et de l'expérience de l'équipe. (95, 96)

IV.3.2 La diffusion

Les échanges se font selon un gradient de concentration entre le sang du patient et un liquide appelé dialysat, circulant à contre-courant. Le flux diffusif des solutés répond dans ce cas aux lois générales de *Fick*.

On observe un mouvement des solutés de la solution la plus concentrée vers la solution la moins concentrée jusqu'à l'atteinte d'un équilibre; sans transfert d'eau. Il est donc nécessaire d'associer une petite part d'ultrafiltration si l'on souhaite obtenir une perte de poids. Sa participation à la clairance est toutefois négligeable.

Le flux diffusible est proportionnel aux :

- ✓ gradient de concentration transmembranaire
- ✓ coefficient de diffusion
- ✓ surface d'échange

Inversement proportionnel à :

- ✓ la distance de diffusion.

L'interposition d'une membrane semi-perméable dans la solution apporte une restriction aux mouvements de solutés et répond au phénomène de « dialyse ».

Les transferts par « diffusion » représentent l'essentiel des échanges de solutés réalisés au cours d'une hémodialyse conventionnelle. (95, 96)

IV.3.3 La convection

Elle correspond aux transferts de solutés véhiculés sous forme dissoute dans le flux de solvant. Les échanges se font au travers d'une membrane semi-perméable selon un gradient de pression hydrostatique. Le gradient de pression est la résultante d'une pression positive cote sanguin et d'une pression négative (dépression) cote dialysat.

Un liquide, appelé ultra filtrat est alors soustrait du sang du patient. L'ultrafiltrat est composé d'eau plasmatique et de molécules d'un poids moléculaire inférieur au diamètre des

pores de la membrane (point de coupure de la membrane). Une grande quantité d'eau plasmatique est ainsi prélevée au patient, nécessitant un remplacement par un liquide de substitution, soit en amont du filtre (pré dilution) soit en aval (post-dilution).

Donc c'est le solvant ainsi qu'une partie des solutés qu'il contient qui sont transportés sous l'effet d'une pression hydrostatique (pour l'hémodialyse) ou osmotique (pour la dialyse péritonéale).

L'interposition d'une membrane semi-perméable destinée à retenir les éléments figures du sang et des protéines lui a fait donner le nom d'« ultrafiltration » par similitude avec la filtration glomérulaire.

En pratique clinique, ce phénomène s'appelle « ultrafiltration isolée » lorsqu'il est réalisé sans substitution volumique et « hémofiltration » lorsqu'il est couplé à une substitution iso-volumique de l'ultrafiltrat. (95, 96)

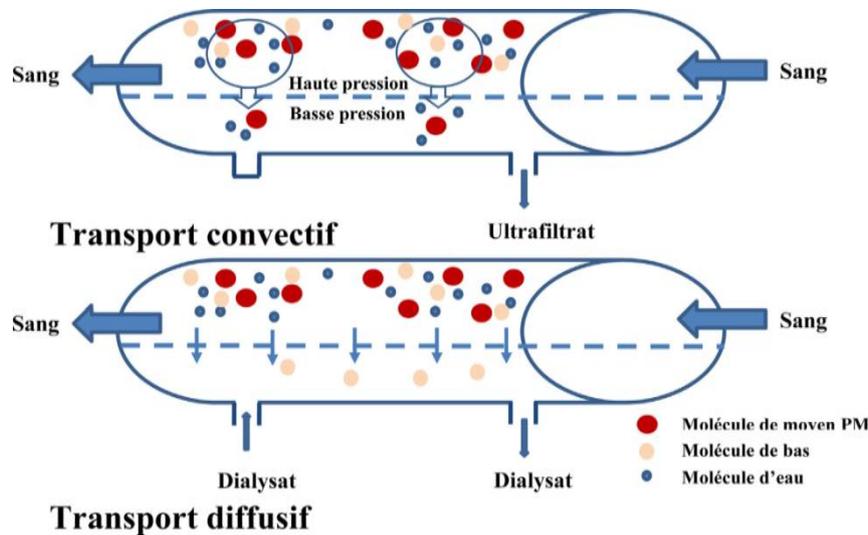


Figure 36 : Echange transmembranaires au cours d'une épuration extra-rénale.

IV.3.4 L'adsorption

Elle correspond à une soustraction de solutés réalisée par affinité membranaire (électrique, chimique).

Dans ce cas, il n'y a pas de transferts transmembranaires de soluté proprement dit, mais essentiellement une adsorption membranaire (ou endomembranaire) de ceux-ci. En d'autres termes, les solutés qui disparaissent de la circulation sanguine ne sont pas retrouvés dans le dialysat. Dans ce cas, la loi de conservation de masse sang/dialysat ne peut plus s'appliquer.

Ce phénomène intervient essentiellement avec des substances de nature peptidique et avec des membranes synthétiques faites de polymères réactifs. (95)

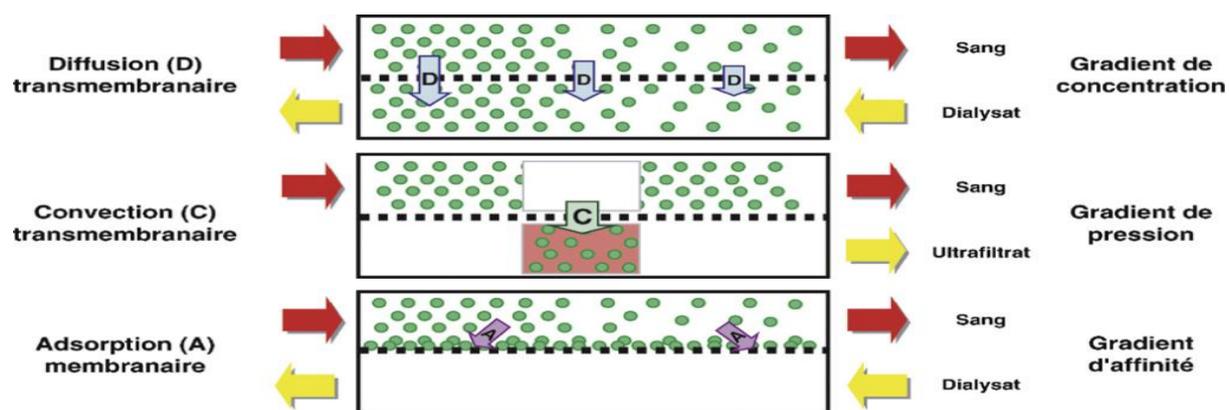


Figure 37 : Principe physique gouvernant les transferts de soluté dans un hémodialyseur(95)

IV.3.5 Modalités

Modalités L'EER est classiquement administrée selon 2 modalités distinctes : l'hémodialyse intermittente et l'EER continue.

- **Modalité continue versus modalité intermittente**

- **L'hémodialyse intermittente (HDI)**

Consistes-en des séances courtes (de 3 à 6 heures) pratiquées à une fréquence variable (de tous les jours à 2 fois par semaine). Par rapport à l'EER continue, l'HDI nécessite moins de travail infirmier, permet une meilleure mobilisation des patients durant l'hospitalisation, permet de traiter plus de patients avec un nombre donné d'équipements, et est réputée moins coûteuse per se. L'épuration des déchets métaboliques accumulés se fait de manière rapide, mais la perte de poids est très rapidement limitée par l'instabilité hémodynamique qu'elle peut engendrer. Enfin, l'anti coagulation du circuit n'est pas obligatoire.

- **L'EER continue**

Il peut être diffusif, convectif, ou les deux en association. Elle est administrée au patient en continu et permet donc une épuration plus « douce », mieux étalée sur le nyctémère et donc logiquement mieux tolérée sur le plan hémodynamique. En revanche, l'EER continue nécessite une anti coagulation et est considérée comme plus coûteuse en matériel et en temps infirmier.

Depuis l'introduction de l'EER continue dans les années 1980, son utilisation est allée croissante au point de devenir la technique prépondérante d'EER en réanimation, en particulier dans les pays Anglo-Saxons. En France, l'HDI et l'EER continue sont encore toutes deux largement pratiquées, selon les habitudes de chaque centre.

Des techniques hybrides appelées *Sustained Low Efficiency Dialysis* (SLED) sont aussi proposées. Les techniques de SLED sont considérées comme des techniques intermittentes sur une durée prolongée (6 à 12 heures), autorisant des débits sang et dialysat réduits par rapport à l'HDI standard. Pour certains, ces techniques représenteraient le bon compromis entre l'EER continue et l'HDI pour la prise en charge des patients en réanimation. En France, peu d'équipes utilisent la SLED en pratique clinique. (96)

IV.4 Les différents types d'hémodialyseurs :

IV.4.1 Les dialyseurs à haute efficacité :

Offrant une épuration importante des petites molécules (en particulier une clairance de l'urée supérieure à 150 ml/min) en rapport avec une perméabilité diffusive.

IV.4.2 Les dialyseurs à haut flux :

Caractérisés par une forte pente (supérieure à 15 ml/min/mmHg), permettant l'obtention d'une ultrafiltration élevée.

IV.4.3 Les dialyseurs à haute perméabilité :

Caractérisés par une clairance supérieure à 15ml/min de la bêta-2 microglobuline, permettant d'augmenter l'efficacité de l'épuration de toxines urémiques de hauts poids moléculaires.

N.B : La biocompatibilité, est définie comme la capacité d'un matériel ou d'un appareil à être utilisé sans que n'apparaissent les signes cliniques ou biologiques d'une réaction immunitaire. Les membranes synthétiques sont généralement les plus biocompatibles que les membranes cellulosiques.(97)

IV.5 Fréquence et durée des séances d'hémodialyse :

Dans l'attente de la disponibilité éventuelle de système d'hémodialyse portable, la nécessité d'une circulation extracorporelle implique nécessairement que ce traitement, qui doit pallier à la déficience des reins pendant une longue durée, soit réalisé de façon intermittente sous forme de séances d'hémodialyse.

- ✓ L'hémodialyse trihebdomadaire courte (3 séances d'environ 4 heures).
- ✓ L'hémodialyse quotidienne courte de 2 heures 5 à 6 fois par semaine.
- ✓ L'hémodialyse longue nocturne consiste à 3 séances de 6 à 8 heures par semaine.(97)

IV.6 Réalisation pratique de l'hémodialyse intermittente:

L'hémodialyse nécessite un générateur d'hémodialyse, un dialyseur (rein artificiel), une installation de traitement d'eau ainsi qu'une circulation extracorporelle permettant la connexion entre le patient et le générateur de dialyse grâce à un abord vasculaire.

IV.6.1 Abords vasculaires

On distingue deux types d'abords vasculaires :

IV.6.1.1 Fistule artério-veineuse (ou FAV) :

Elle correspond à l'anastomose chirurgicale entre une artère et une veine entraînant l'artérialisation de la veine qui se développe.

Un délai de trois semaines à un mois est nécessaire pour le développement suffisant de la veine artérialisée pour pouvoir l'utiliser.

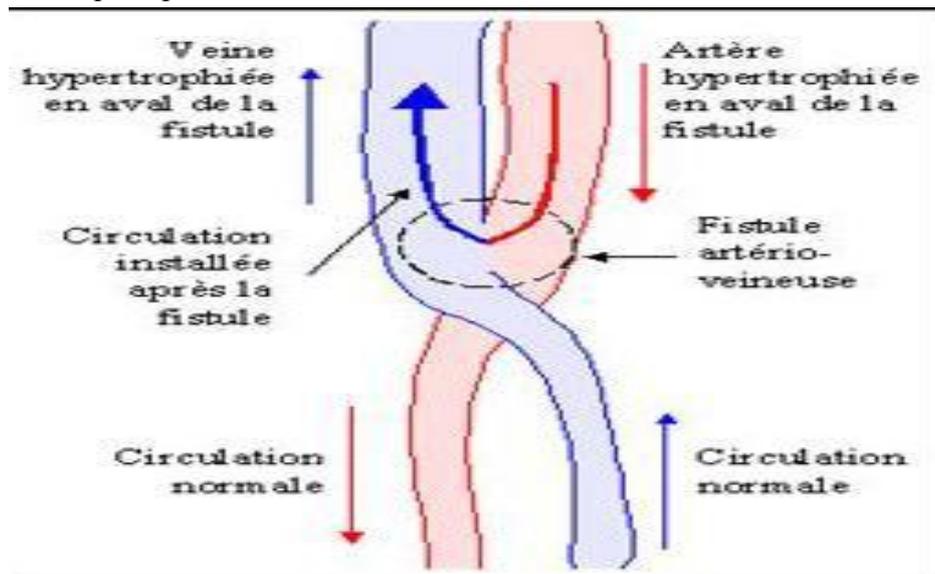


Figure 38 : Principe de la fistule artério-veineuse (FAV) . (98)

IV.6.1.2 Cathéters veineux centraux :

- **Cathéters temporaires** : Ils permettent l'hémodialyse en urgence, en aigu. Deux voies sont utilisées : la veine fémorale et la veine jugulaire interne.
- **Cathéters tunneliers de longue durée** : Ces cathéters à double lumière, pouvant être utilisés pendant des mois ou années posés dans la veine jugulaire interne et tunnelisés.

IV.6.2 Débit sanguin :

Un abord vasculaire de qualité doit permettre d'assurer un débit sanguin suffisant dans le circuit extra corporel. Il sera progressivement augmenté de 3mL/kg/min et inférieur ou égal à 100mL/min lors des premières séances jusqu'à 200 ml/m²/min par paliers de 10 mL/min/semaine. Les premières séances seront de faible intensité afin de limiter le risque de syndrome de déséquilibre. Le débit sanguin est le principal facteur responsable de la qualité de l'épuration(97).

IV.6.3 Dialyseur

Traditionnellement, les membranes de dialyse ont été largement classées sur la base de leur composition (cellulosique ou non) et de leur perméabilité à l'eau (faible flux ou haut flux). Cependant, les progrès de la technologie des matériaux et de la chimie des polymères ont conduit au développement de membranes présentant des caractéristiques spécifiques et des propriétés raffinées qui imposent de reconsidérer les systèmes traditionnels de classification des membranes.

Pour une caractérisation adéquate de ces nouveaux types de membranes, des paramètres supplémentaires sont désormais pertinents, notamment de

- ✓ nouveaux indices de perméabilité,
- ✓ la nature hydrophile ou hydrophobe des membranes,
- ✓ la capacité d'adsorption
- ✓ le potentiel électrique. (99)

IV.6.4 Le générateur de dialyse

Le générateur est le véritable « pilote » de la séance de dialyse. Il fabrique le dialysat à partir du concentré de solutés et de l'eau ultra-pure dans un mélangeur, qu'il envoie ensuite dans le dialyseur. Il gère l'ultrafiltration en fonction du poids à perdre et du temps de la séance, il est relié à des instruments de contrôle qui permettent de déceler toute anomalie provenant du circuit sanguin ou du circuit du dialysat

Le générateur contrôle l'osmolarité du dialysat par conductimétrie, son pH, sa température, son débit à l'aide d'un débitmètre, la pression régnant dans le circuit, la présence d'air en aval du piège à bulles, il détecte les fuites de sang par photométrie. Si l'un de ces paramètres sort des limites préétablies, la dialyse s'interrompt automatiquement et des alarmes alertent le personnel.

Le dialysat usagé est envoyé vers les égouts dans un circuit spécial via une pompe

IV.7 Complications de l'hémodialyse intermittente :

IV.7.1 Complications de l'abord vasculaire :

La fistule artério-veineuse (FAV) est l'accès vasculaire de choix pour l'hémodialyse chronique en raison de sa longévité, son taux faible de complications et de mortalité par rapport aux pontages artério-veineux et aux cathéters. Cependant, il arrive assez souvent que l'on assiste à des complications de cet abord qui sont dominées par les sténoses et les thromboses.

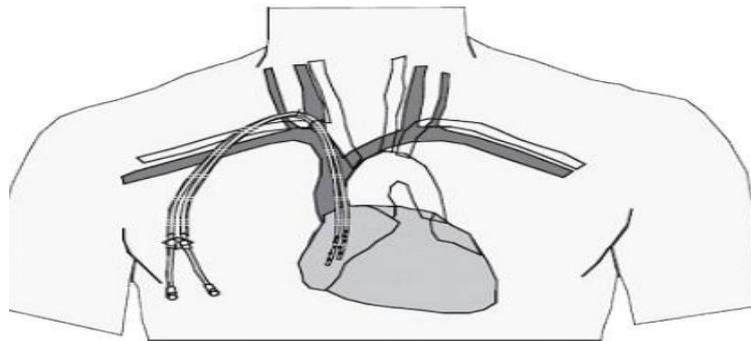


Figure 39 : BI-Cathéter Tunnelisé (98)

IV.7.1.1 Thromboses et sténoses :

La thrombose est de loin la complication la plus fréquente de la fistule artério-veineuse, elle est secondaire le plus souvent à une sténose de la veine et à un ralentissement du sang circulant.

IV.7.1.2 Anévrismes :

Il s'agit de la dilatation lente et progressive du diamètre de la veine (figure 11) qui est favorisée par l'affaiblissement de la paroi veineuse



Figure 40 : Dilatations Anévrismales (100)

IV.7.1.3 Syndrome du vol vasculaire :

Entraine une ischémie subaiguë de la main

IV.7.1.4 Infections :

Elles sont plus fréquentes avec les cathéters centraux et les prothèses

IV.7.1.5 Hémorragies :

Il peut s'agir d'un défaut d'hémostase, notamment chez les malades sous traitement anticoagulant ou à un traumatisme lors de la tunnellisation d'un pontage.

IV.7.1.6 Nécrose du point de ponction :

Elle est due à la ponction répétée au niveau du même point

IV.7.2 Complications survenant durant la séance de dialyse :**IV.7.2.1 L'hypotension dialytique :**

Complication la plus fréquente, elle est due à une perte de poids excessive et aux variations hémodynamiques induites par la machine.

IV.7.2.2 Crampes musculaires :**IV.7.2.3 Nausées et vomissements :**

Peuvent être dues à un déséquilibre osmotique, à une hypotension ou plus rarement à un syndrome de l'eau dure (hypercalcémie).

IV.7.2.4 Céphalées :

Évoquer un déséquilibre osmotique ou une hypercalcémie.

IV.7.2.5 Convulsions :

Doivent faire évoquer une hypotension sévère ou une hypocalcémie en premier lieu. Si les crises se répètent il faudra rechercher une cause organique.

IV.7.2.6 Trouble du rythme cardiaque :

Le plus souvent secondaire à un déséquilibre ionique (hypocalcémie, hypokaliémie ou hypermagnésémie).

IV.7.2.7 Douleurs thoraciques :

Peuvent se traduire par une angine de poitrine ou un syndrome coronaire

IV.7.2.8 Réaction au dialysat ou au circuit :

Manifestation rare qui peut aller du rash cutané, toux quinteuse, bronchospasme au choc anaphylactique.

IV.7.2.9 Embolie gazeuse :**IV.7.3 Les complications rencontrées durant la période interdialytique :****IV.7.3.1 L'hyperkaliémie maligne :**

C'est la complication la plus fréquente. Traiter par l'administration de résines échangeuses d'ions et diminution de la teneur en potassium du bain de dialyse.

IV.7.3.2 Surcharge hydro sodée :

Elle se traduit soit par œdème pulmonaire aigu ou bien par une élévation des chiffres tensionnels avec infiltration des membres inférieurs.

IV.7.3.3 Hémorragies et hématomes :

Sont dus au fait de l'utilisation d'anticoagulants durant la séance de dialyse.

IV.7.4 Complications de l'hémodialyse chronique :**IV.7.4.1 Dialyse inadéquate ou insuffisante :**

Elle peut être due à des séances trop courtes, à une recirculation ou à un débit sanguin trop faible. On note une réapparition des signes d'urémie chronique, fatigue, anorexie, D'autres anomalies peuvent apparaître : hyperkaliémie, acidose, anémie ou hyperphosphatémie ...

IV.7.4.2 Carence martiale :

Les pertes régulières de fer sont dues soit aux pertes de sang dans les circuits sanguins, prélèvements sanguins itératifs ou pertes digestives accrues ; s'ajoute à cela l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante dans la correction de l'anémie du patient dialysé. Cela à considérablement augmente les besoins martiaux,

IV.7.4.3 Péricardite urémique.**IV.7.5 La dialyse péritonéale**

Une méthode de dialyse dans laquelle les transferts péritonéaux provoqués par l'irrigation de la cavité péritonéale se font essentiellement à partir du sang qui circule dans le lit capillaire situé sous le mésothélium péritonéal.

Le succès à long terme de la dialyse péritonéale repose sur la mise en place d'un cathéter permanent dit de *Tenckhoff* par voie chirurgicale ou coelioscopique qui est un accès durable au péritoine.

Cet accès est assuré par un cathéter implanté, dont les deux caractéristiques principales doivent être, d'une part, les qualités hémodynamiques facilitant l'injection et le drainage rapide des solutions de dialyse, et d'autre part, le risque mineur de surinfection.

En hémodialyse intracorporelle, le patient et le système de dialyse péritonéale forment une interface liquidienne dont la membrane de séparation est représentée par la séreuse péritonéale. La dialyse péritonéale est une technique de dialyse moins utilisée en France que l'hémodialyse (environ 12 %), permettant un traitement à domicile. Elle est mieux tolérée que l'hémodialyse au plan hémodynamique, mais elle a des performances d'épuration moindre et sa durée d'utilisation chez un patient est limitée à quelques années (environ 5 ans), du fait de l'altération progressive des propriétés du péritoine. (93)

IV.7.5.1 Principe

Si d'un cote il y a les vaisseaux sanguins et que l'on met du liquide sain de l'autre cote, les toxines doivent pouvoir migrer depuis le sang vers le liquide sain en traversant le péritoine. Et c'est effectivement ce qui se passe : c'est tout le principe de la dialyse péritonéale. Pour pouvoir mettre du liquide sain et stérile (dialysat) dans la cavité abdominale et le retirer quand il est chargé de toxines, il faut avant tout placer un tuyau (cathéter) dans celle-ci. Ce cathéter, implante au bloc opératoire sous anesthésie locale ou générale, dépasse d'une dizaine de centimètres à l'extérieur de l'abdomen (97)

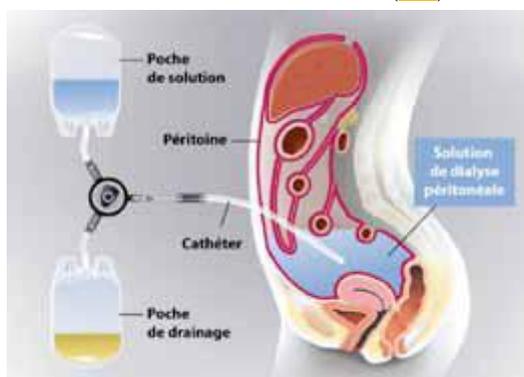


Figure 41 : Insertion du cathéter et connexion au système de double poche

Les solutions utilisées pour la dialyse péritonéale doivent être stériles et apyrogènes. Leur formulation répond à la double nécessité de maintenir la composition hydro-électrolytique de l'organisme aussi près que possible de la normale et de contrôler le volume intra- et extracellulaire par soustraction hydrique et sodée, grâce à l'ultrafiltration osmotique. L'agent osmotique habituel est le glucose.

L'amélioration constante des bonnes pratiques de fabrication permet d'obtenir, au fil des ans, des solutions de dialyse péritonéale moins contaminées et de compositions plus stables. Aujourd'hui on utilise des solutions sans glucose (acides aminés, icodextran), des solutions à « pH physiologique » (bicarbonate) et des contenants sans PVC. (97)

Partie pratique

I. Problématique :

La maladie rénale chronique représente un problème majeur de santé public, à un stade précoce l'IRC est asymptomatique et latente, arrivée à un stade avancé de nombreuses complications apparaissent telles que les troubles du métabolisme minérales et osseux qui sont souvent associés à des mortalités et des morbidités élevés nécessitant une prévention et un suivi thérapeutique adapté aux recommandations.

A Tlemcen peu d'études se sont penchées sur le bilan sanguin phosphocalcique, de la PTH, PAL et la vit D chez les patients hémodialysés, ce qui nous a motivé à réaliser ce travail

II. Objectif de l'étude :

➤ Objectif principal :

L'objectif de notre travail était d'étudier le profil phosphocalcique et de la PTH des patients hémodialysés chroniques.

➤ Objectifs secondaires :

Étudier le statut sanguin de la phosphatase alcaline totale et de la vitamine D chez les insuffisants rénaux chroniques hémodialysés.

III. But de l'étude :

Le but de l'étude est de contribuer à la prise en charge des malades atteints d'insuffisance rénale chronique traités par hémodialyse

IV. Type, lieu et calendrier de l'étude :

Il s'agit d'une étude transversale descriptive observationnel réalisée au niveau du service de Biochimie en collaboration avec le centre d'hémodialyse de Mansourah Tlemcen durant la période septembre 2021 à mai 2022

V. Population étudiée :

Notre étude a été portée sur 80 patients hémodialysés chroniques faisant 12 heures de dialyse par semaine à raison de 3 séances de 4 heures.

V.1 Critères d'inclusion :

A été inclus dans notre étude tout patient :

- Âgé de plus de 18 ans ;
- Hémodialysé chronique depuis au moins trois mois ;

- tout sexe confondu
- Avoir donné son consentement pour la réalisation de l'étude

V.2 Critères de non inclusion :

Nous n'avons pas inclus dans notre étude les patients :

- Âgés de moins de 18 ans ;
- Malades en IRC non dialysés
- Insuffisants rénaux aigus ;
- Les patients hémodialysés ayant une durée de moins de trois mois d'hémodialyse
- Dialyse péritonéale

V.3 Critères d'exclusion

- Tout patient ayant un dossier incomplet.

VI. Recueil de données :

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

À propos le régime alimentaire proposée pour les malades hémodialysés se trouve dans l'annexe

La récolte des données sociodémographiques et cliniques a été faite d'une manière :

- Passive : à partir des dossiers des malades ;
- Active : avec les malades eux même et avec leurs médecins traitants.

VII. Phase pré-analytique

VII.1 Recueil des échantillons

VII.1.1 Les conditions du prélèvement

Les bilans des malades ont été recueilles au niveau du centre d'hémodialyse et achemine au service de biochimie pour analyse

Les prélèvements sanguins ont été effectués juste avant la séance d'hémodialyse sur deux tubes

- Un tube sec, pour le dosage de la parathormone et la vitamine D
- Un tube à l'héparinate de sodium, pour le dosage de :
 - La calcémie ;
 - La phosphatémie ;

La phosphatase alcaline.

VII.1.2 Les critères de jugement :

Il s'agit des normes des taux plasmatique de différents paramètres biochimiques étudiés chez les sujets insuffisants rénaux chroniques sous hémodialyse :

Les paramètres	Valeur limites inférieure	Valeur limites supérieure
Calcémie	85 mg/dl	101 mg/dl
Phosphorémie	2.5 mg/dl	4.9 mg/dl
Phosphatase alcaline totale	46 U/l	116 U/l
Vitamine D	>30 ng/ml	
Parathormone	130 pg/dl	585 pg/dl

VIII. MATÉRIEL ET MÉTHODE :

VIII.1 Identification des tubes

Pour assurer la traçabilité de nos résultats, les tubes ont été identifiés et étiquetés par le nom, le prénom du patient et un numéro d'enregistrement.

VIII.2 Centrifugation

Les tubes ont été centrifugés dans une centrifugeuse de type Human HuMax 14K avec une vitesse de 4000 tours par minute pendant une durée de 15 minutes puis les plasmas (surnageants dans les tubes héparinés) et les sérums (surnageants dans les tubes secs) ont été décantés séparément, à l'aide d'une micropipette, dans des godets réactionnels pour la phase du dosage.



Figure 42 : Centrifugeuse HUMAN HUMAX1

Les différentes manipulations sont regroupées dans les figures suivantes :



Figure 43 : Phase pré-analytique ; la centrifugation des prélèvements recueillis



Figure 44 : Phase pré-analytique : Décantation des sérums et Plasmas

Avant de traiter les différents échantillons, l'automate doit être étalonné en utilisant les différents calibrateurs spécifiques pour chaque paramètre biochimique fournis dans les kits de tests. Ensuite des contrôles lyophilisés Siemens® reconstitués par l'eau distillée, permettent de rendre des résultats sûrs et fiables, en toute confiance, c'est le contrôle de la qualité

VIII.3 Le dosage du calcium ; phosphate ; PAL

Les dosages quantitatifs de la calcémie, la phosphorémie et la phosphatase alcaline totale ont été réalisés directement depuis le plasma sur un automate SIEMENS Dimension EXL 200[®]



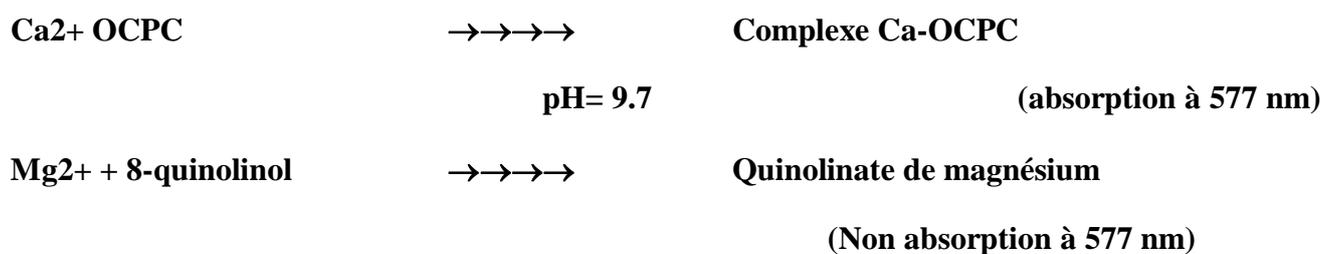
Figure 45 : Automate SIEMENS DIMENSION EXL 200

VIII.3.1 Dosage de la calcémie : La méthode Ca utilisée sur le système de chimie clinique Dimension[®] est un test de diagnostic in vitro conçu pour la détermination quantitative du calcium dans le sérum et le plasma humains

- **Principe de la méthode :**

Le dosage se fait par photométrie

Le calcium réagit avec l'OCPC (o-crésolphtaléine-complexons) pour former un complexe violet. La quantité de complexe ainsi formé est proportionnelle à la concentration de calcium et se mesure grâce à une technique bi chromatique (577,540 nm) en point final. Les ions magnésium, qui forment également un complexe coloré avec l'OCPC, sont retirés de la réaction par complexation avec le 8-quinolinol.

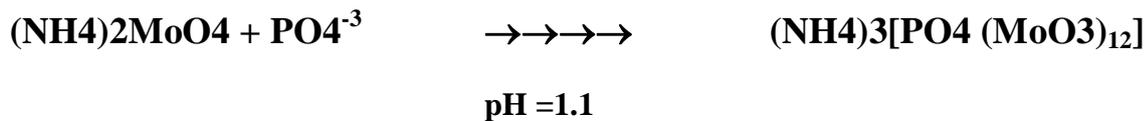


VIII.3.2 Dosage de la phosphatémie :

La méthode de dosage de Phosphore est un test de diagnostic in vitro pour la mesure quantitative du phosphore inorganique dans le sérum, le plasma et l'urine sur l'analyseur de chimie clinique Dimension[®].

- **Principe de la méthode :**

Le phosphate inorganique réagit avec le molybdate d'ammonium en présence d'acide sulfurique pour former un complexe de phosphomolybdate mesuré à 340 nm et à blanc à 700 nm.

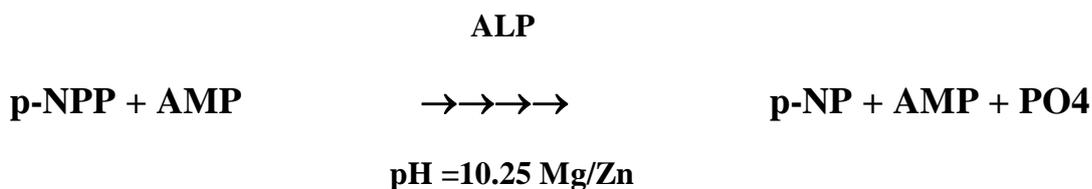


VIII.3.3 Dosage de la phosphatase alcaline totale :

La méthode ALPI est un test de diagnostic in vitro pour la mesure quantitative de la phosphatase alcaline dans le sérum et le plasma humain sur l'analyseur de chimie clinique Dimension[®].

- **Principe de la méthode :**

La phosphatase alcaline catalyse la transphosphorylation du p-nitrophénylphosphate (p-NPP) en p-nitrophénol (p-NP) en présence du tampon de transphosphorylation, le 2-amino-2-méthyl-1-propanol (AMP). La réaction est augmentée par l'utilisation d'ions magnésium et zinc. La modification de l'absorbance à 405 nm due à la formation de p-NP est directement proportionnelle à l'activité ALP puisque les autres réactifs sont présents en quantités qui ne limitent pas la vitesse et elle se mesure grâce à une technique cinétique bichromatique (405, 510 nm).



VIII.4 Le dosage de la PTH ; vitamine D

Le dosage quantitatif de la parathormone s'est fait à partir des sérums sur un automate Siemens Immulite R 2000 XPI[®]



Figure 46 : Automate SIEMENS IMMULITE 2000XPI

VIII.4.1 Dosage de la parathormone :

Des immuno-essais spécifiques de différents fragments de PTH ont été développés. La plupart reposent sur des antisérums spécifiques d'une partie de la molécule: C terminal ou N terminal ou intermédiaire. Les antisérums utilisés dans de tels essais, reconnaissent non seulement la région spécifique mais aussi des fragments similaires.

- **Principe de la méthode :**

Le test IMMULITE 2000 PTH intacte est un dosage immunométrique, enzymatique, chimiluminescence en deux étapes en phase solide.

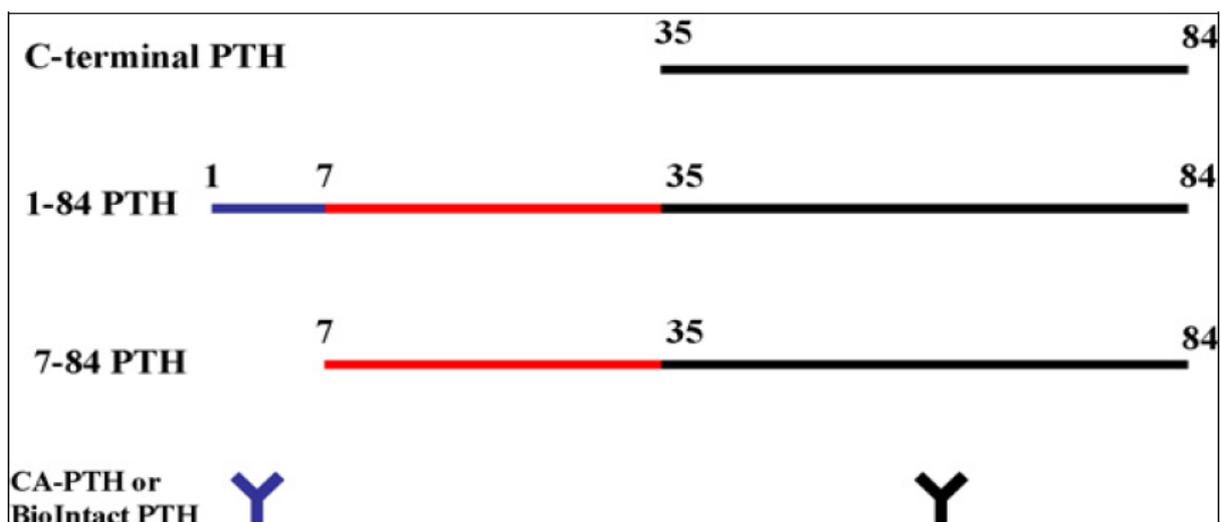


Figure 47 Principe schématique des dosages de parathormone de troisième génération par immunométrie à deux sites.

VIII.4.2 Vitamine D

Il s'agit d'un dosage immunologique radio compétitif (RIA) pour le dosage compétitif in vitro de la 25-hydroxyvitamine D3 et D2 dans le sérum

- **Principe de dosage**

Ajouter une quantité fixe de 25-OH vitamine D marquée à l'iode 125 (I^{125}) dans chaque tube. Il entre en compétition avec les vitamines 25-OH D3 et D2 dans les échantillons, les contrôles et les calibrateurs pour fixer une quantité définie d'anticorps monoclonaux spécifique aux parois internes et inférieures des tubes en plastique. Tracez une courbe d'étalonnage pour déterminer la concentration de 25-OH vitamine D totale en interpolant la concentration sur la courbe d'étalonnage

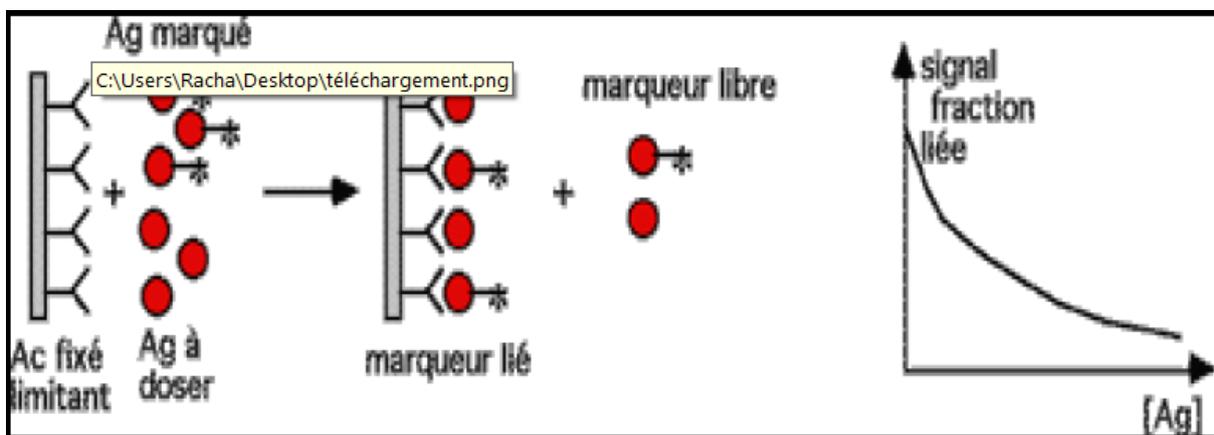


Figure 48 : Dosage de la vitamine D totale par RIA

IX. SAISIE ET TRAITEMENTS DES DONNEES

L'analyse statistique des données a été effectuée avec le logiciel EXCEL version 2007. Quant aux graphes, ils ont été confectionnés avec le logiciel Excel version 2007. Les résultats ont été représentés en moyenne \pm l'écart type.

X. Aspect éthique

Notre étude a été réalisée après autorisation du médecin chef du centre d'hémodialyse ainsi que l'accord des patients par un consentement verbal. La confidentialité des résultats a été respectée.

Résultats

I. Répartition de la population selon les tranches d'âge

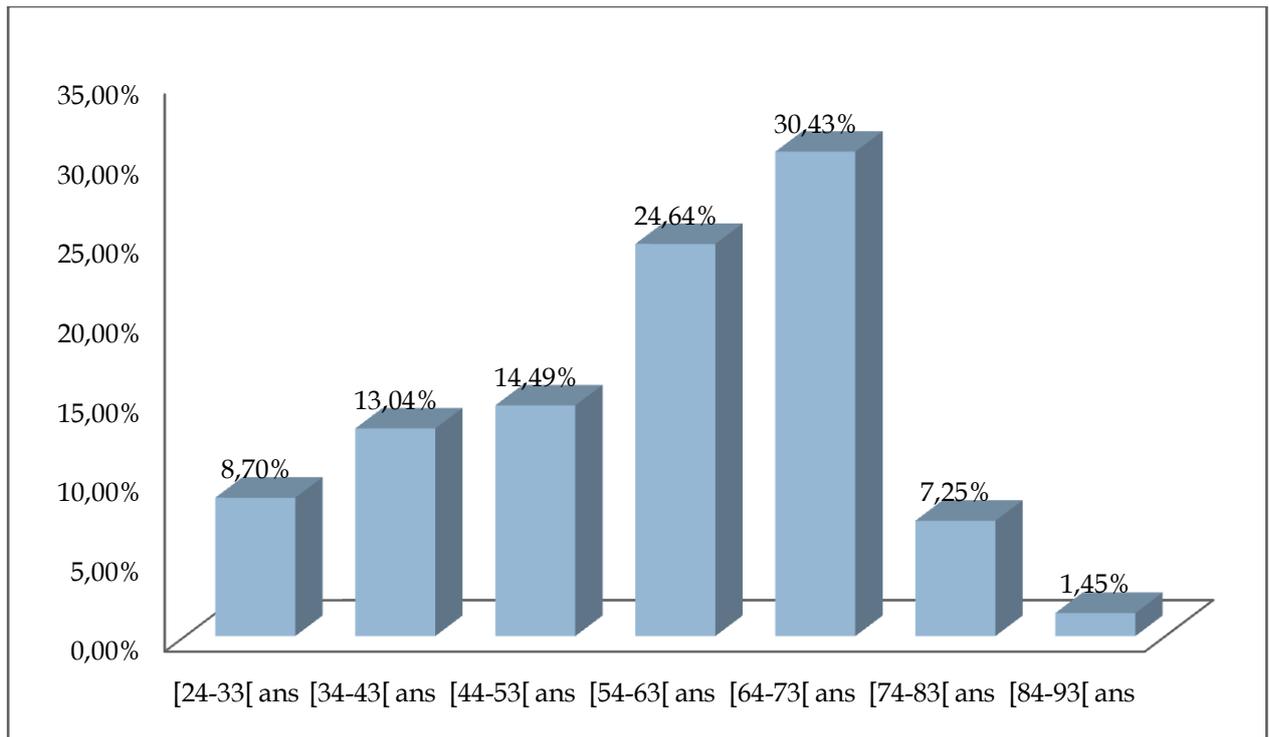


Figure 49 : répartition de la population des hémodialysés selon les tranches d'âge

La tranche d'âge allant de 64 à 73 ans était la plus importante avec une fréquence de 30.43 %. L'âge moyen de nos patients était de 56.1 ± 15.20 ans, avec des extrêmes de 24 ans à 93 ans.

II. Répartition de la population selon le sexe

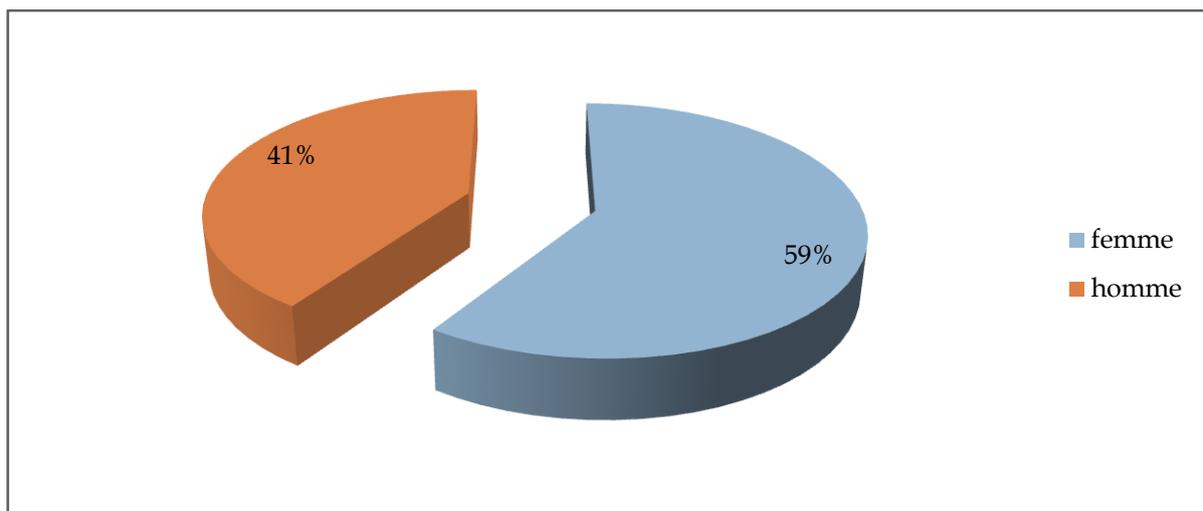


Figure50 : Répartition de la population des hémodialysés selon le sexe

On note une prédominance féminine, avec une sex-ratio (homme/femme) de 0.68, soit 41 % d'homme et 59 % de femme.

III. Répartition de la population des hémodialysés selon le sexe et les tranches d'âge

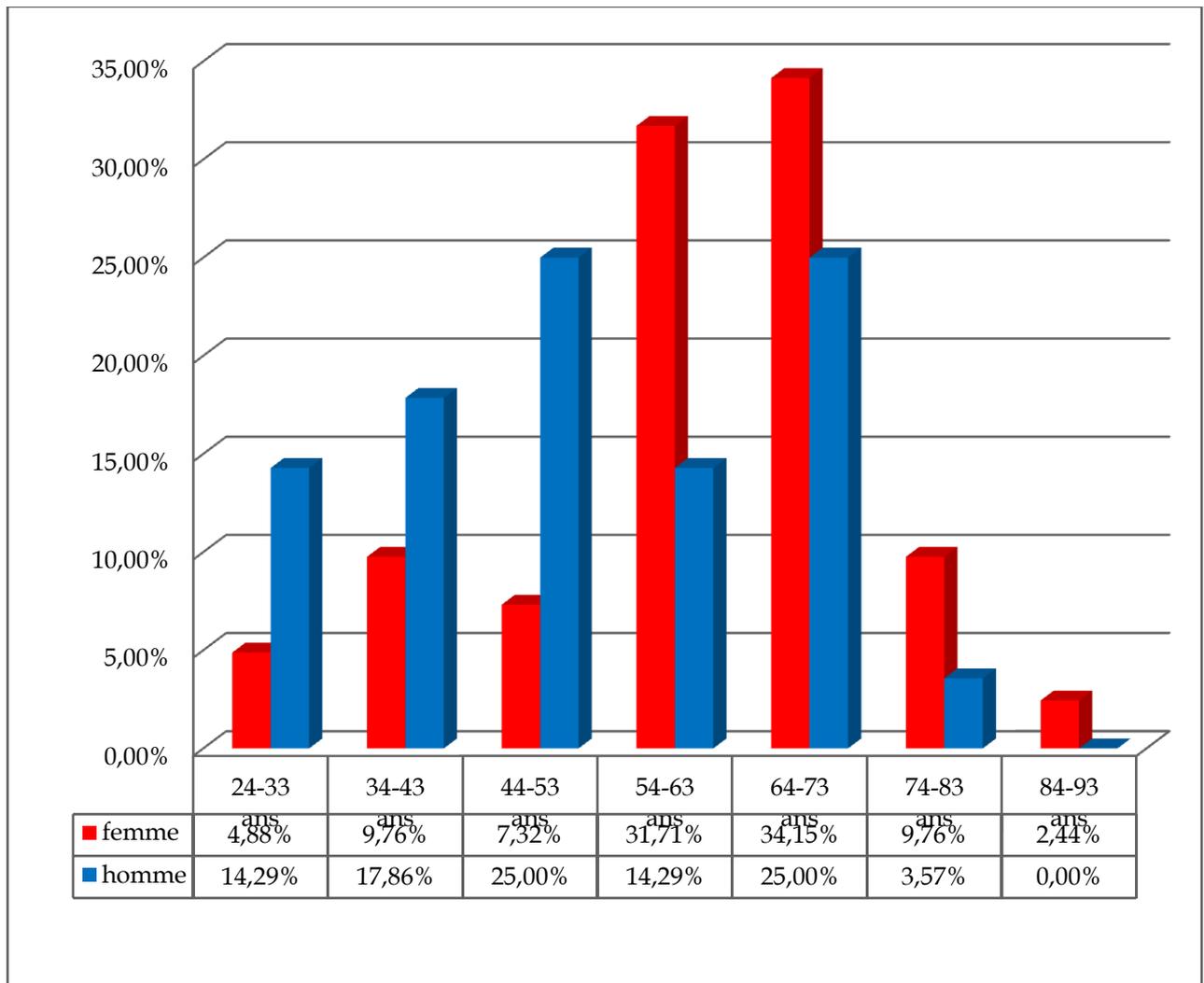


Figure 51 : Répartition de la population des hémodialysés selon le sexe et la tranche d'âge

La tranche d'âge de [64-73 [ans étaient la plus représentée chez les femmes. Chez les hommes on a deux tranches d'âge avec le pourcentage le plus élevé était compris entre [44-53[ans et [64-73[ans.

IV. Répartition de la population des hémodialysés selon le poids

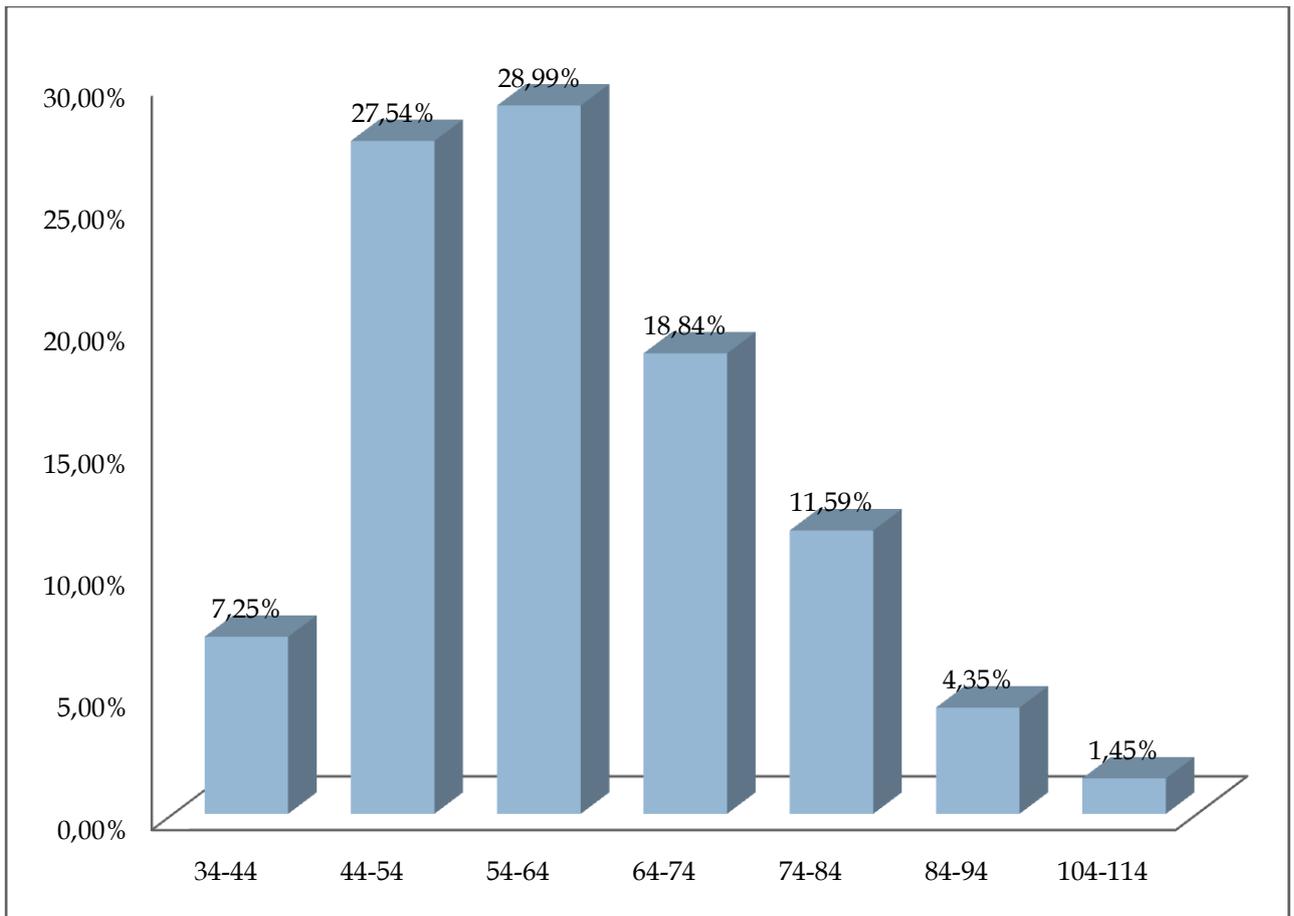


Figure 52 : Répartition de la population des hémodialysés selon le poids

Le poids moyen des patients est de 60.2 ± 14.3 kg compris la tranche [54-64]kg qui a le pourcentage le plus élevée 28.99%

V. L'engagement au régime alimentaire proposée aux hémodialysés

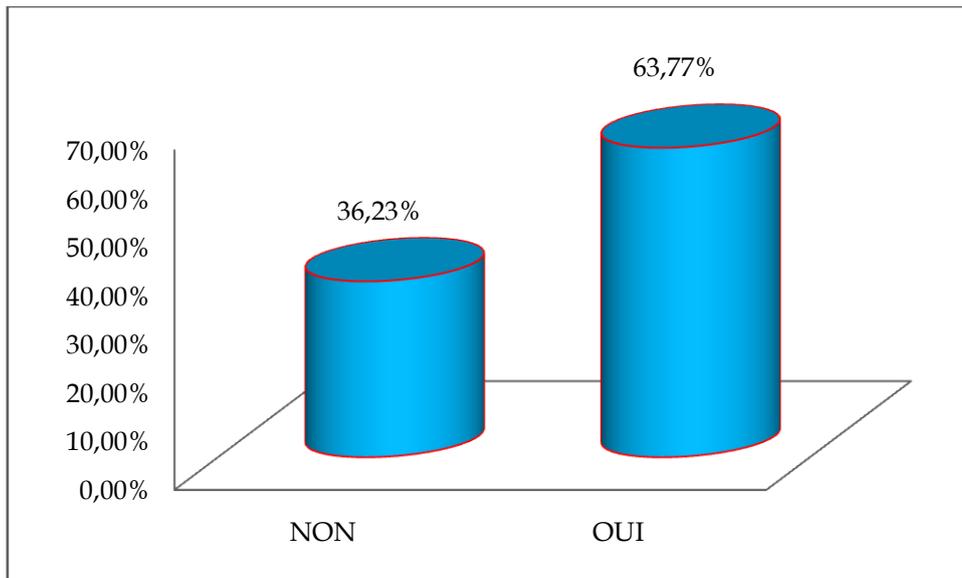


Figure 53 : Répartition selon le régime alimentaire

Les patients respectant le régime alimentaire proposé par les médecins sont que 63.77%

VI. Répartition des hémodialysés selon la date de début d'hémodialyse

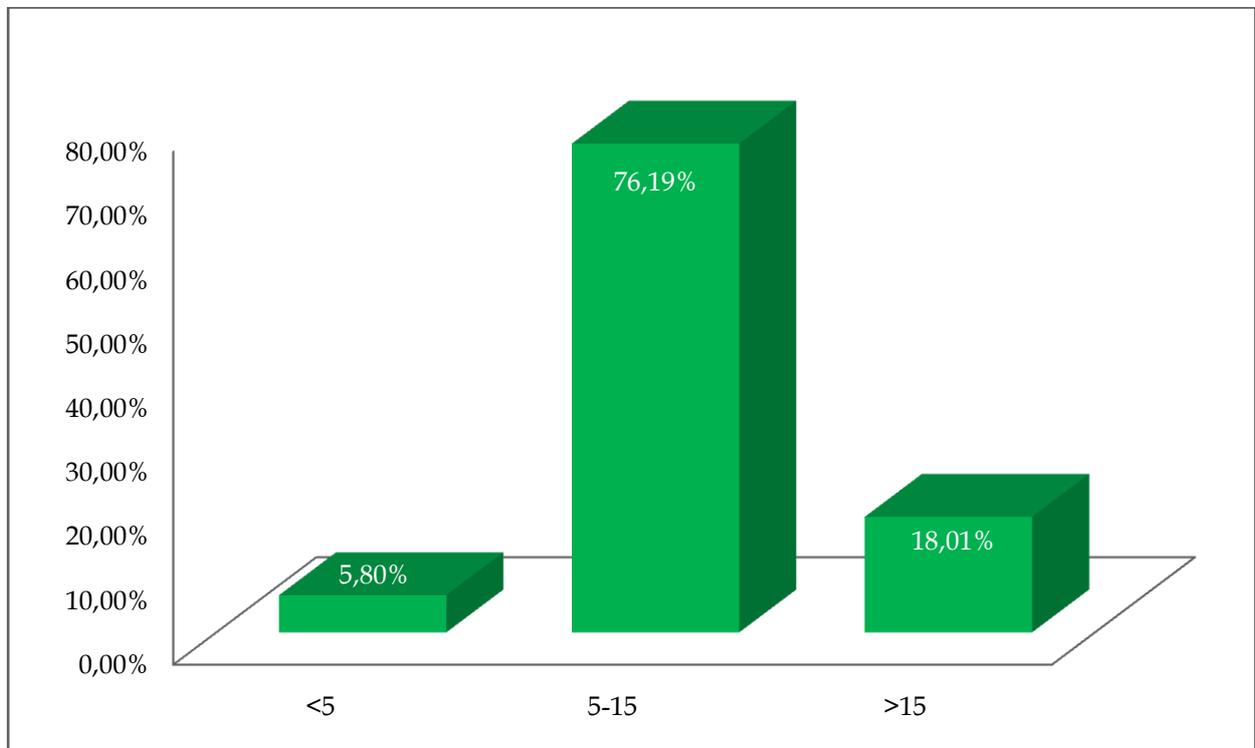


Figure 54 : Répartition des hémodialysés selon la date de début d'hémodialysé

76.19 % des patients ont débuté l'hémodialyse depuis un intervalle de 5-15 ans.

VII. Répartition des hémodialysés selon le niveau socio-économique

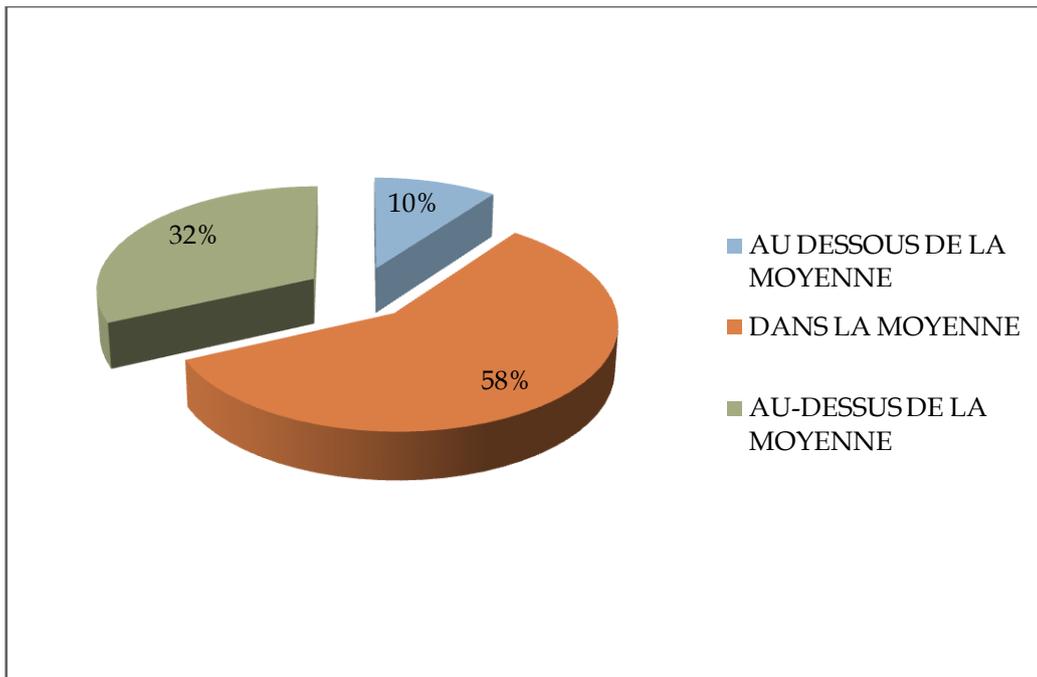


Figure 55 : Répartition des hémodialysés selon le niveau socio-économique

VIII. Répartition des hémodialysés selon les symptômes cliniques

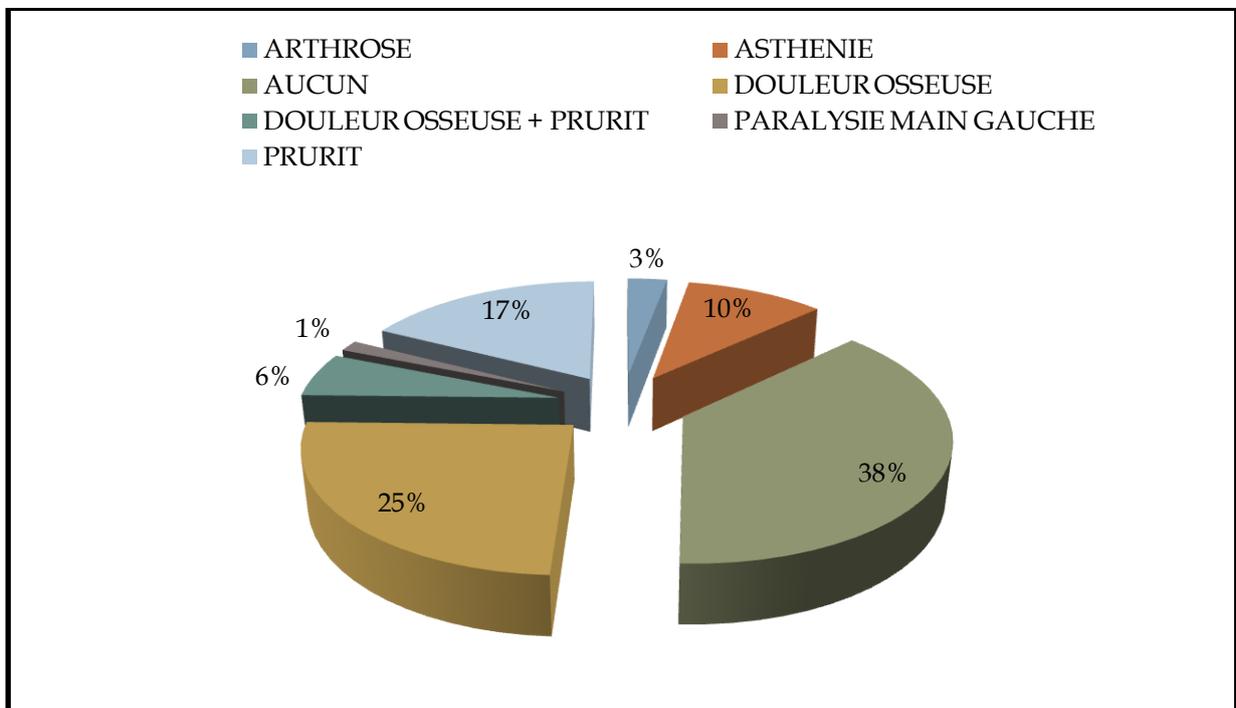


Figure 56 Répartition des hémodialysés selon les symptômes les plus gênants aux malades

Les symptômes des troubles minéraux le plus rencontré chez la population étudiée représente en 25% des douleurs osseuses et des prurits gênants en 17 % des cas

IX. La répartition selon l'étiologie principale de insuffisance rénale

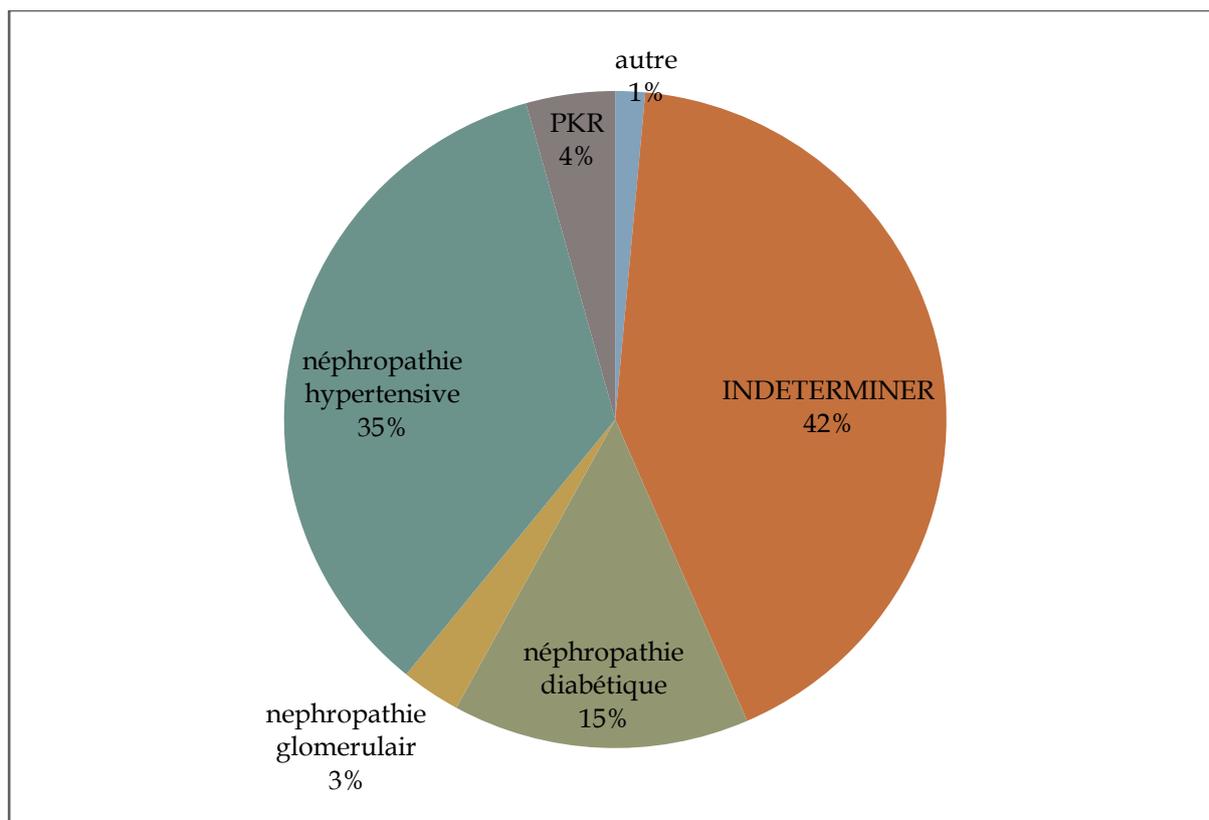


Figure 57 La répartition selon l'étiologie principale de insuffisance rénale

Les étiologies à l'origine de l'insuffisance rénale chronique terminale en hémodialyse étaient malheureusement d'origine indéterminée dans 42 % des cas, par ailleurs la néphropathie était d'origine hypertensive dans 35 %, diabétique dans 15 % et d'origine glomérulaire dans 3 % des cas.

X. La répartition de la population selon la maladie associée avec l'IRC

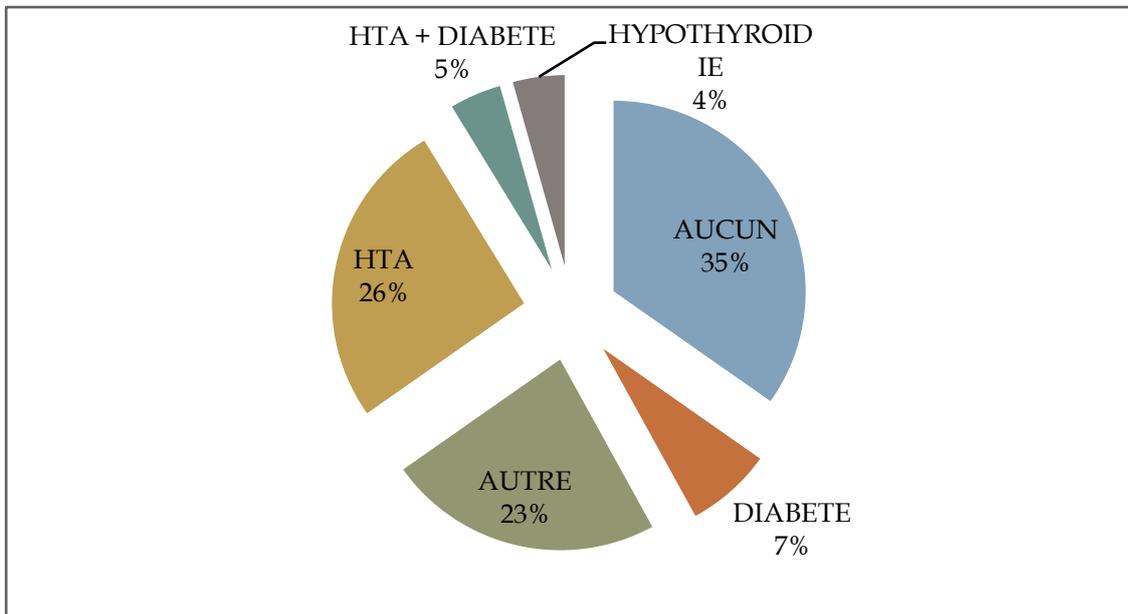


Figure 58 : Répartition de la population selon la maladie associée avec l'IRC

Les maladies associées à l'insuffisance rénale chronique terminale étaient hypertension artérielle en 24 % des cas, ou bien le diabète en 7% et en association des deux maladies dans 5 % des cas

XI. Répartition des hémodialysés selon le traitement médicamenteux

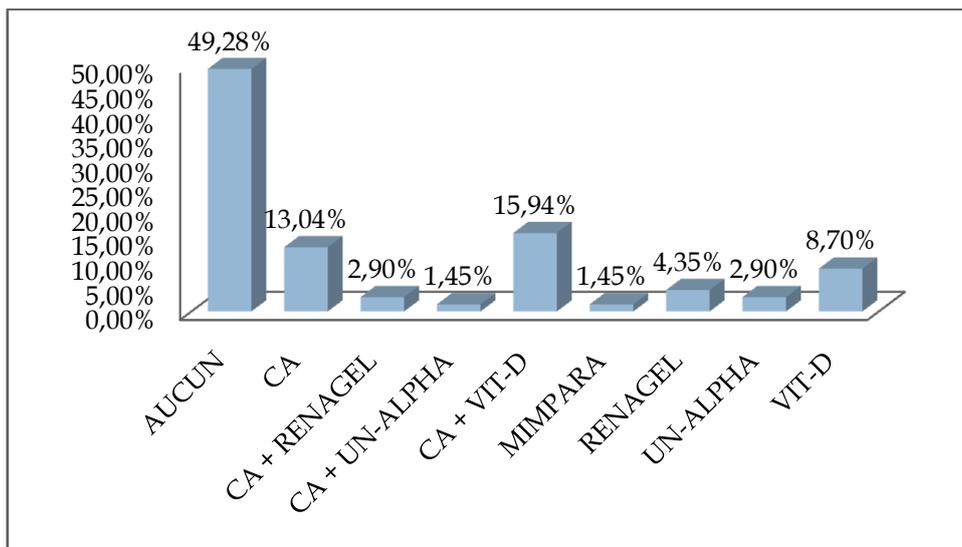


Figure 59 : Répartition des hémodialysés selon le traitement médicamenteux

Dans notre population 49.28 % des hémodialysés étaient sans aucun traitement supplémentaire pour les troubles phosphocalcique, 13.04 % étaient sous Calcium per os seul ;

2.9 % sous Calcium per os et Renagel, 1.45 % sous Calcium et UN-ALFA®, 1.45 % sous MIMPARA®, 15.94% sous Calcium et Vit D.

XII. Répartition de la population selon le taux de la calcémie

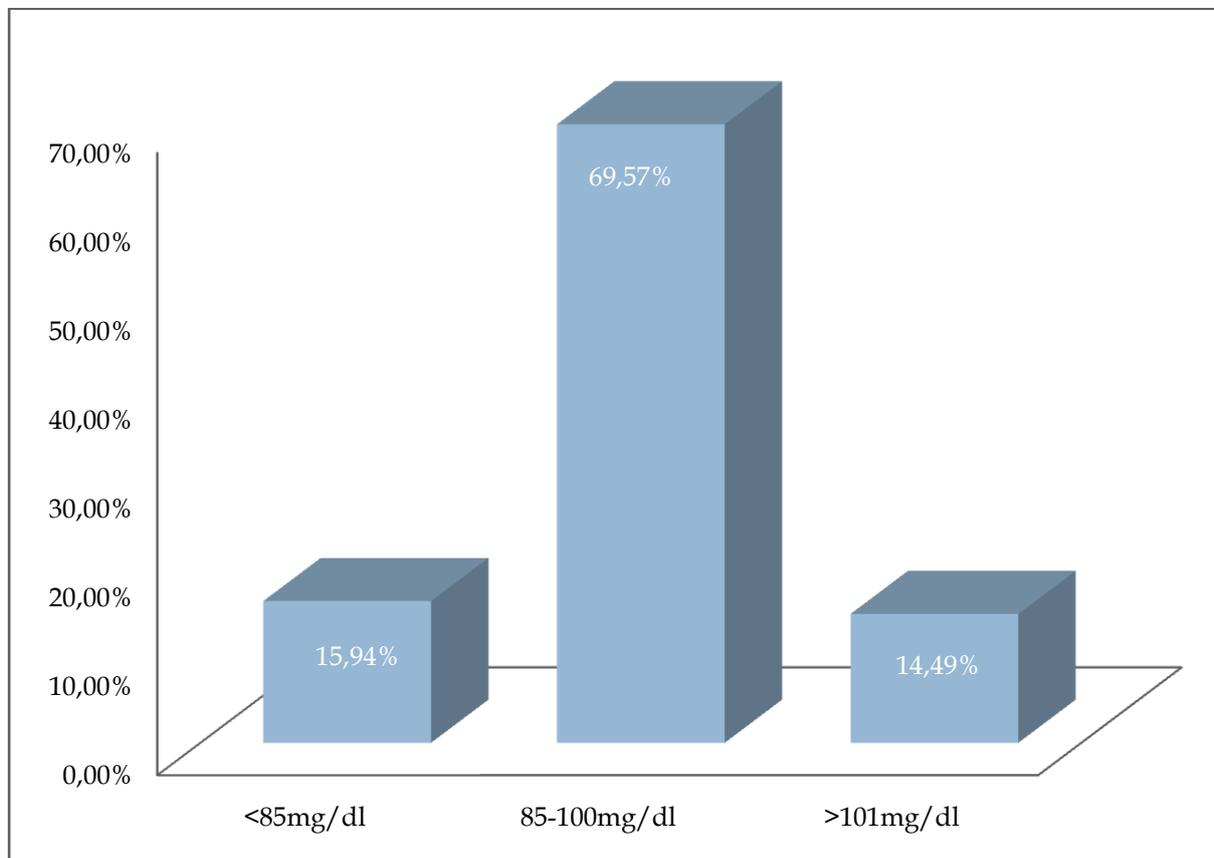


Figure 60 Répartition de la population selon la calcémie

La calcémie moyenne était de 91.93 ± 16.68 mg/l. Nous avons noté une calcémie normale chez 69.57 % des patients et une hypocalcémie dans 15.94 % avec 14.49% des patients présentant une hypercalcémie.

XIII. Répartition de la population selon le taux de la calcémie et le sexe

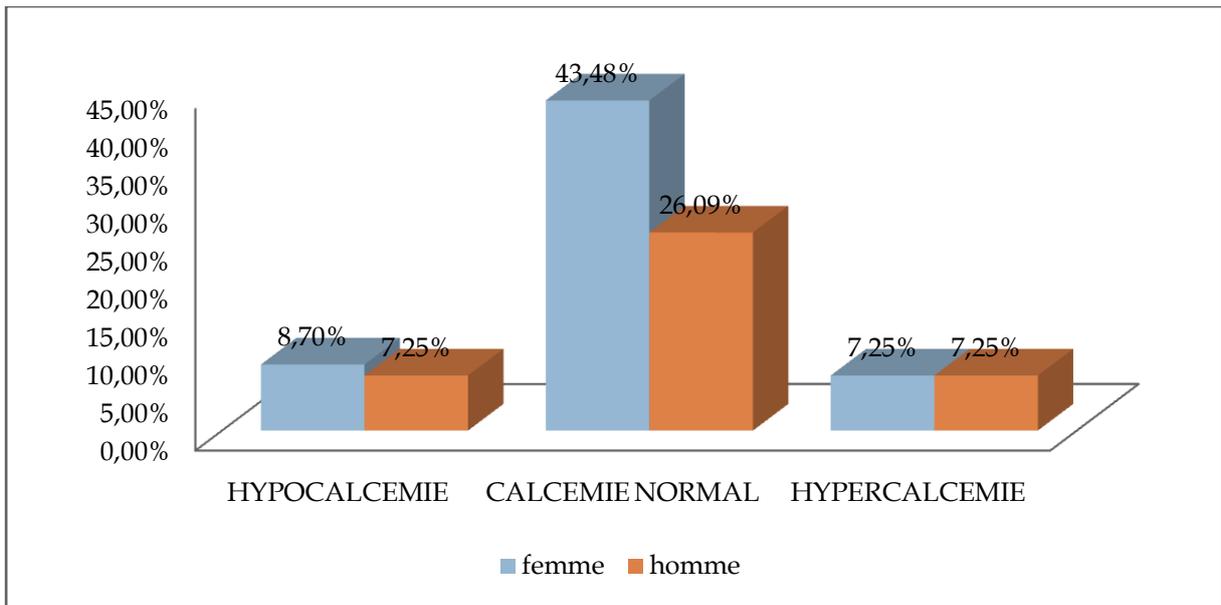


Figure 61 : la répartition selon le taux de calcémie et le sexe

Les femmes ayant un taux de calcémie normal 43.48% plus que les hommes 26.09%

XIV. Répartition de la population selon la phosphatémie

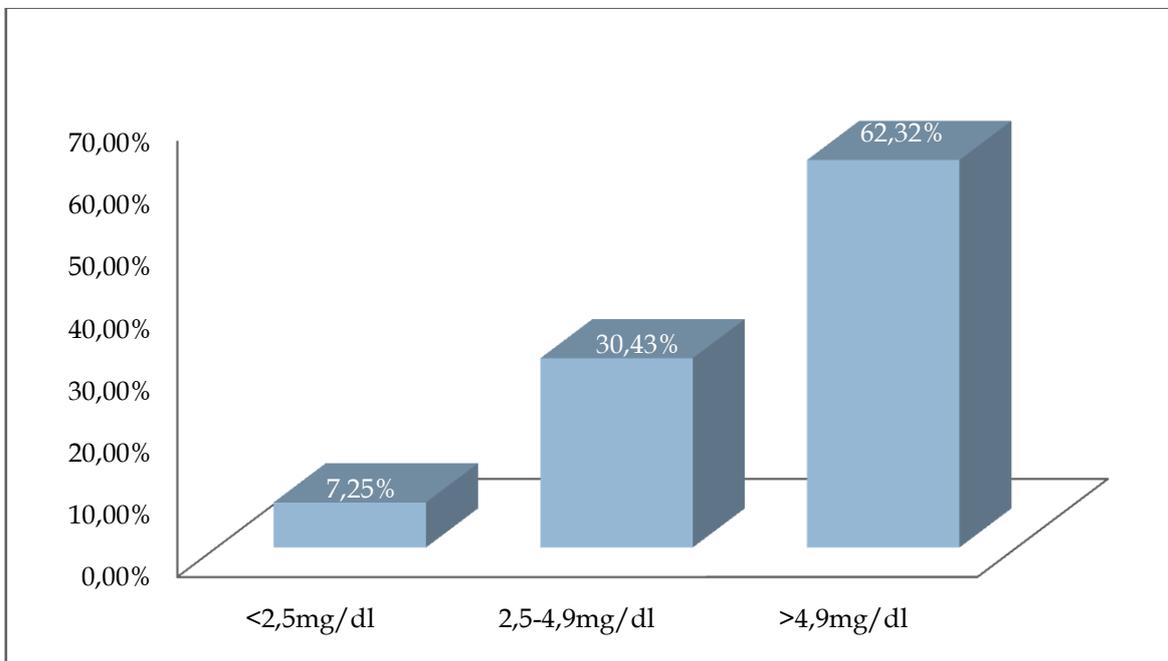


Figure 62 : Répartition de la population selon la phosphorémie

La phosphorémie moyenne était de 21.04±23.49 mg/dl. 62.32 % des patients hémodialysés avaient une hyperphosphatémie, 30.43 % avaient une phosphorémie normal et 7.25 % avaient une hypophosphatémie.

XV. Répartition de la population selon le taux sanguin de la phosphatémie et la calcémie

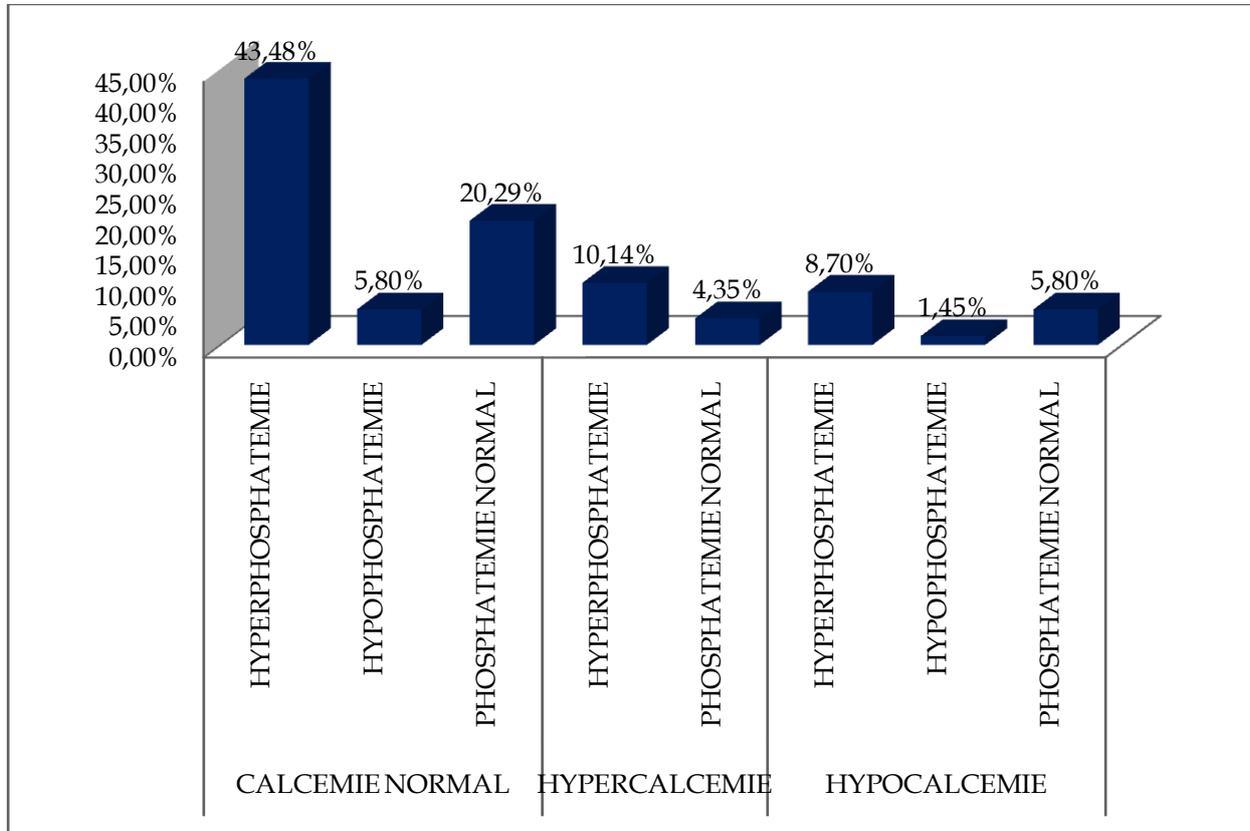


Figure 63 Répartition de la population selon le taux sanguin de la phosphatémie, la calcémie

La population avec un hyperphosphatémie et une calcémie normal c est le plus fréquent 43.48%

XVI. Répartition de la population selon le taux sanguin de la phosphatase alcaline totale.

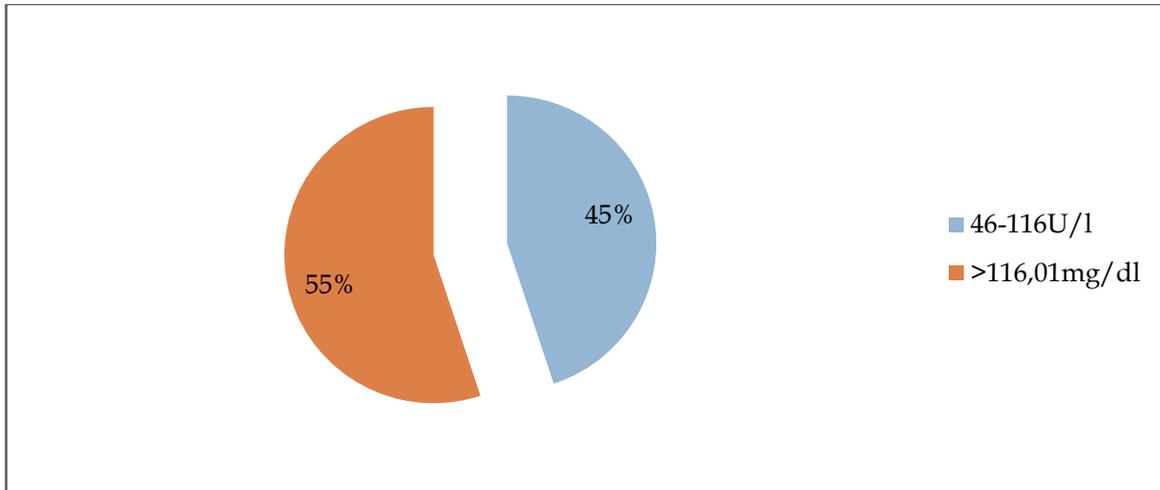


Figure 64 : Répartition de la population selon le taux sanguin de la PAL.

Le taux sanguin moyen de la phosphatase alcaline totale était de 207.45 ± 196.37 U/l.

55 % des patients hémodialysés avaient une concentration de la phosphatase alcaline totale supérieure aux limites normales, 45 % dans la fourchette des normes tandis que personne n'avait une concentration inférieure aux valeurs limite.

XVII. Répartition de la population selon le taux sanguin de la parathormone

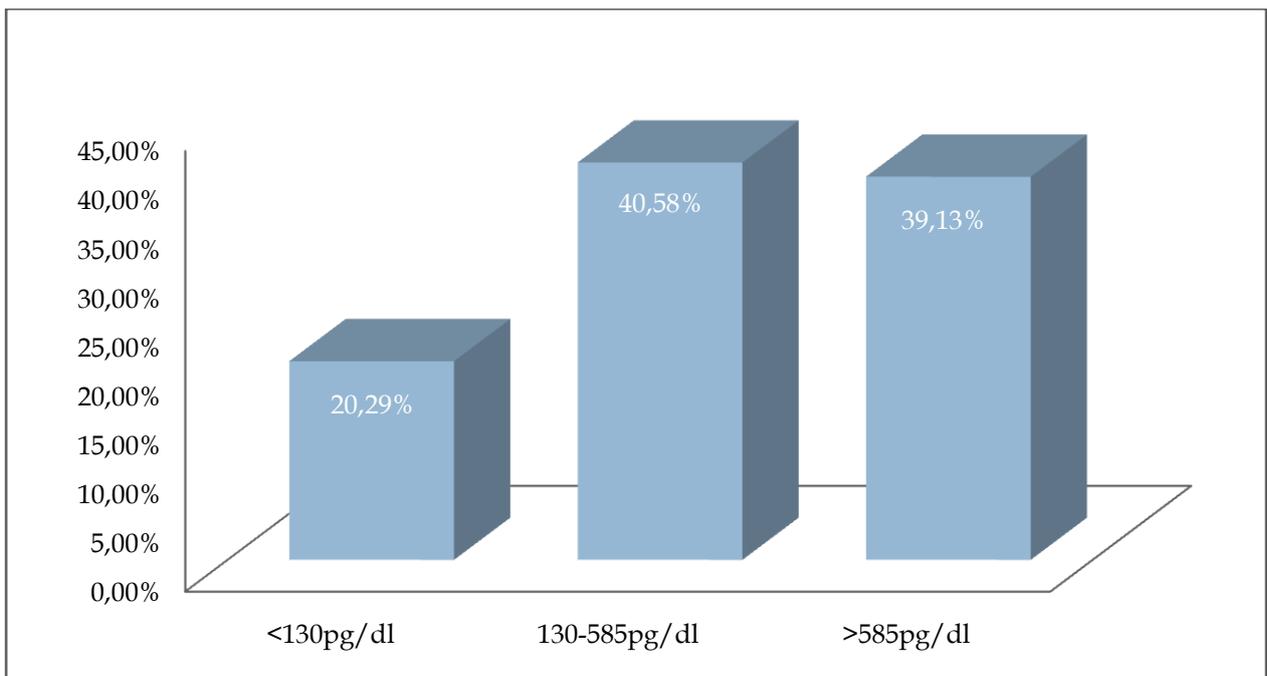


Figure 65 : Répartition de la population selon le taux sanguin de PTH

La valeur moyenne du taux sanguin de la parathormone chez les sujets hémodialysés était de 563.13 ± 560.37 pg/dl.

Selon le seuil retenu par les recommandations KDIGO, 39.13% des patients étaient en hyperparathyroïdie secondaire, contre 20.29 % en hypoparathyroïdie avec une PTH normale dans 40.58% des cas

XVIII. Répartition de la population selon le taux sanguin de la vitamine D

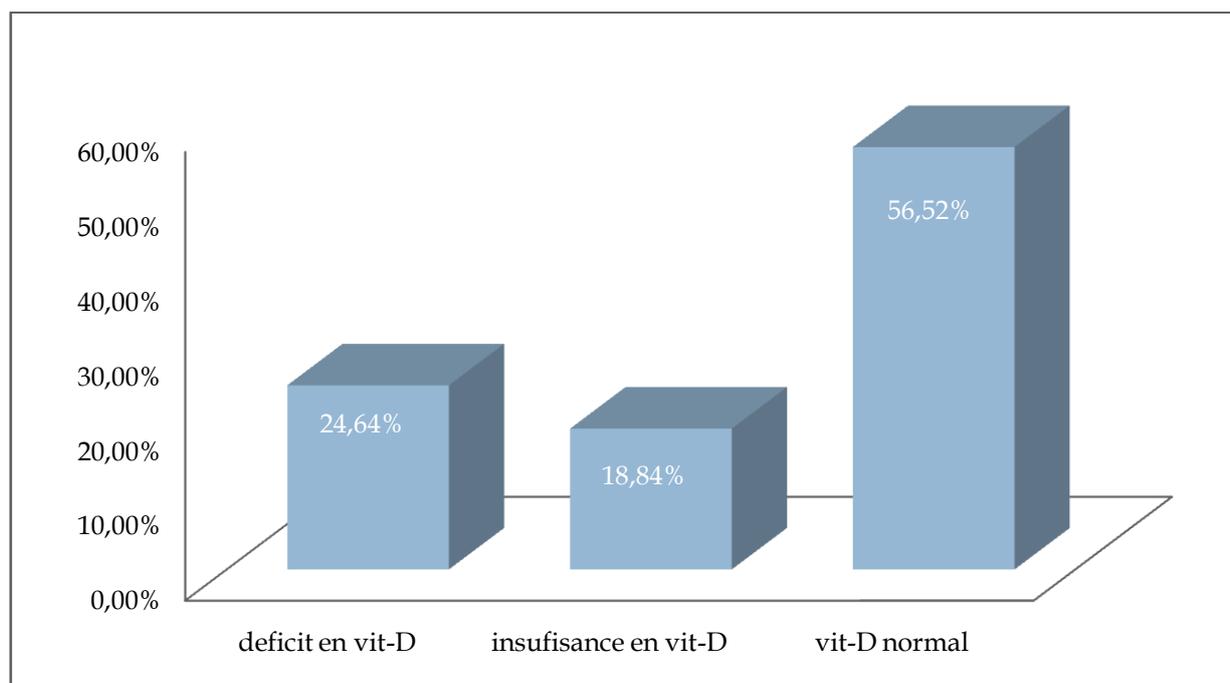


Figure 66 : Répartition de la population selon le taux sanguin de la Vitamine D

La valeur moyenne du taux sanguin de la vitamine D chez les sujets hémodialysés était de 46.94 ± 67.80 pg/ml.

Selon le seuil retenu par les recommandations KDIGO, 24.64% des patients étaient en déficit en vitamine D, et 18.84% en insuffisance en vitamine D avec une valeur normale dans 56.52% des cas

XIX. Répartition de la population selon l'état de la vitamine D et le traitement adjuvant :

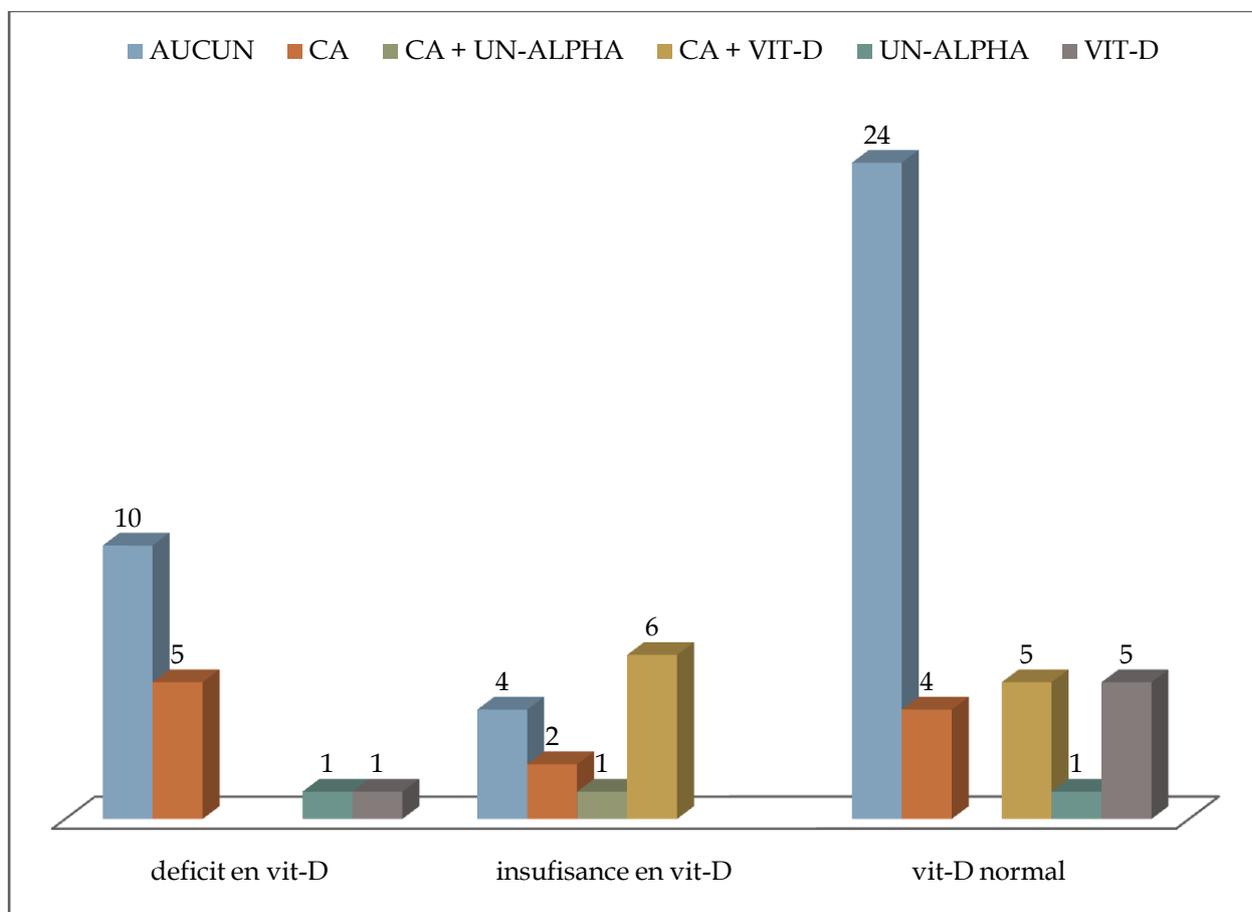


Figure 67 Répartition de la population selon l'état de la vitamine D et le traitement adjuvant

34.78% des patients hémodialysés avaient un taux sanguin en vitamine D normal sans aucune supplémentation médicamenteuse.

XX. Répartition de la population selon le taux sanguin de la vitamine D et la calcémie

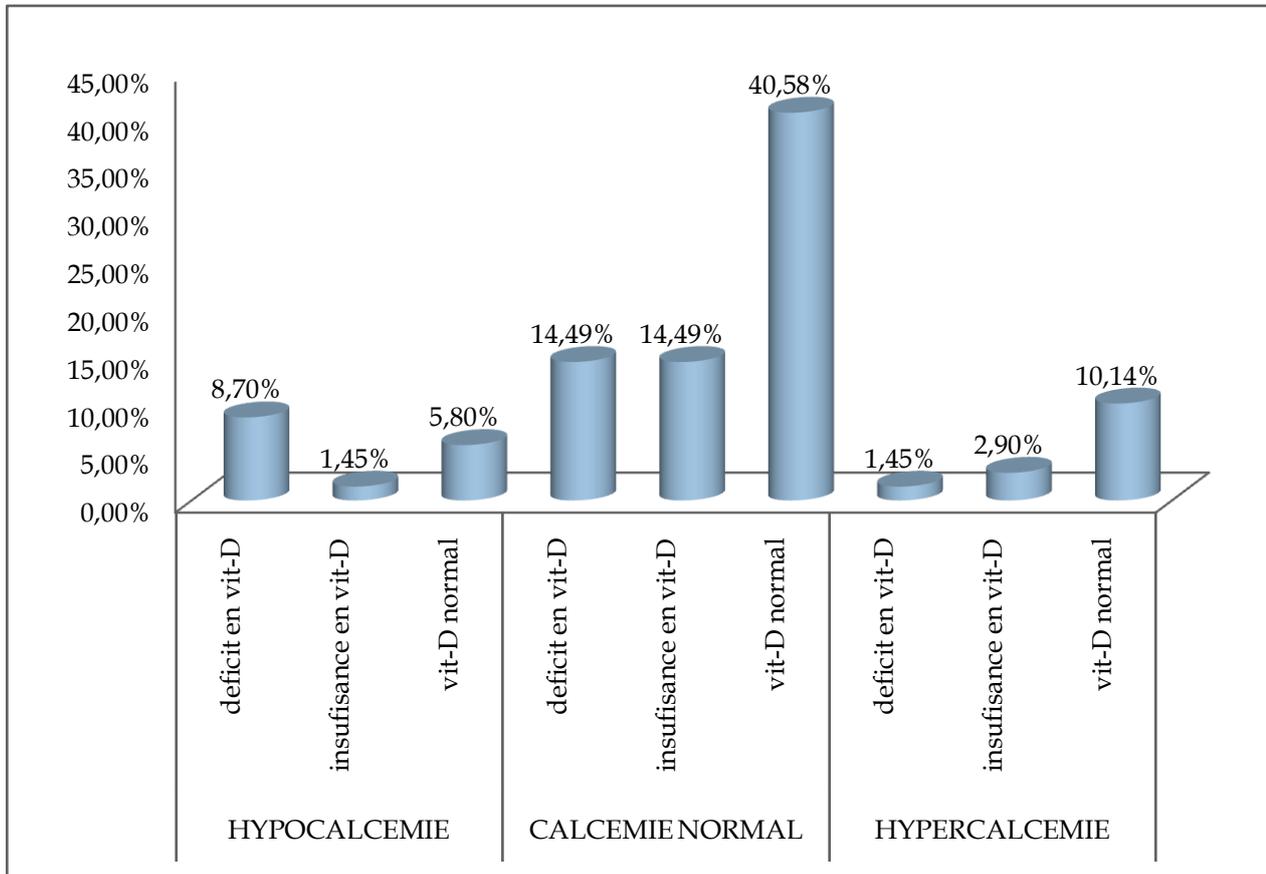


Figure 68 Répartition de la population selon le taux sanguin de la vitamine D et la calcémie

40.57% des patients hémodialysés avaient une calcémie et un taux sanguin en vitamine D dans les normes, 8.7 % avaient un déficit en vitamine D normal avec une hypocalcémie accompagnée

XXI. Répartition de la population selon la calcémie ; le taux sanguin de la parathormone et de la vitamine D

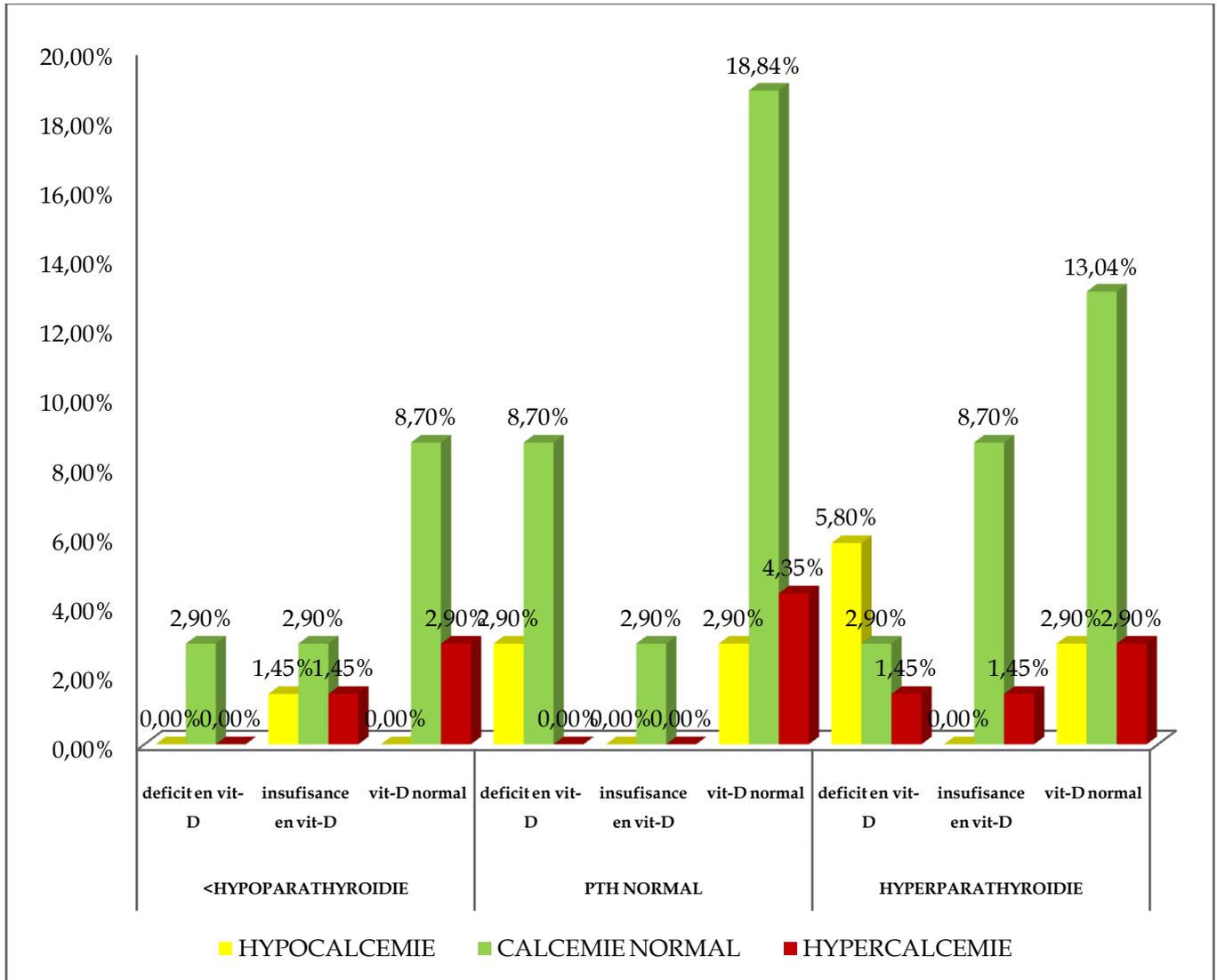


Figure 69 Répartition de la population selon la calcémie ; le taux sanguin de la parathormone et de la vitamine D

18.84 % des patients hémodialysés avaient une calcémie et une PTH et vitamine D dans les normes, la population estimée par 13.04% avant un hyperparathyroïdie associée avec un taux de vitamine D normal et calcémie normale

XXII. Répartition de la population selon les taux sanguins de la phosphatase alcaline totale et la parathormone

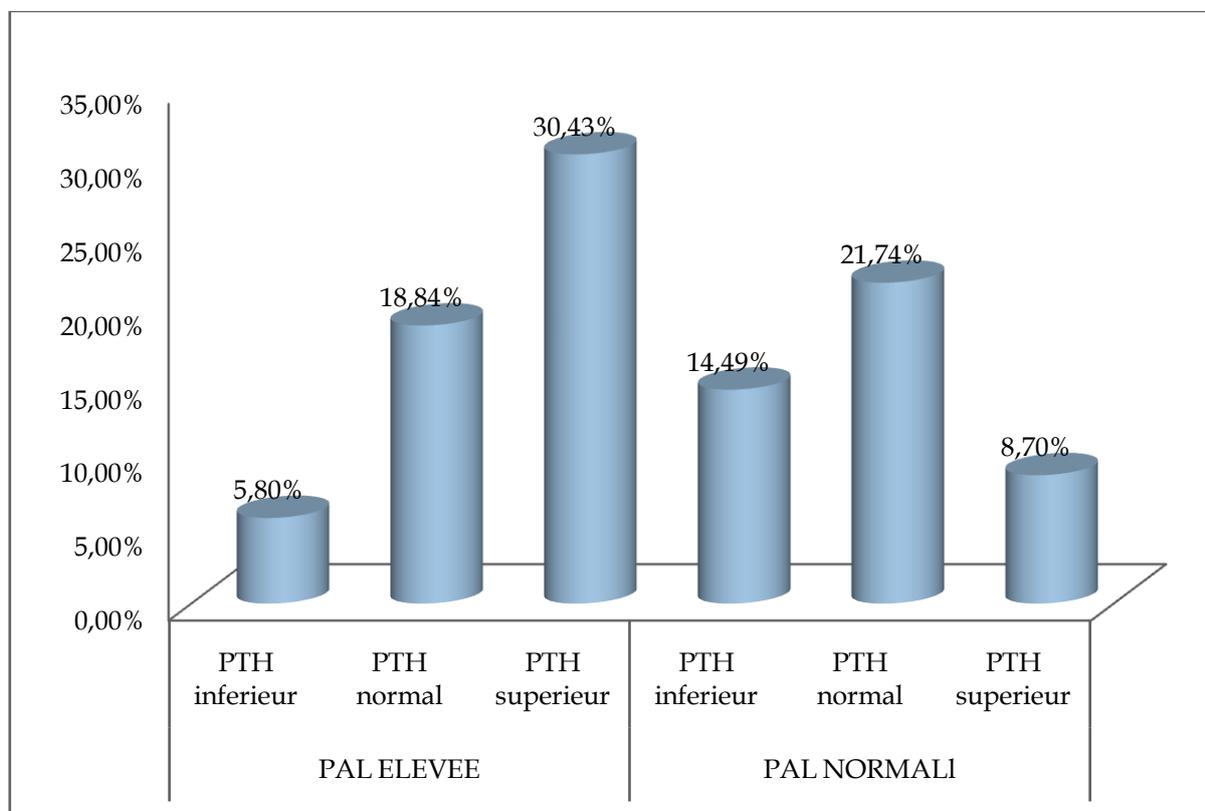


Figure 70 Répartition de la population selon les taux sanguins de la phosphatase alcaline totale et la parathormone

Parmi les patients hémodialysés, 30.43 % avaient une PAL et une PTH supérieures à la normale, tandis que 21.74 % avaient une PAL et une PTH dans les normes. D'un autre côté, 14.49 % présentaient une PAL normale et une PTH supérieure à la normale, alors que 5.8 % présentaient une PAL supérieure et une PTH inférieure à la normale.

XXIII. Répartition de la population selon les taux de la calcémie; phosphatémie et la parathormone :

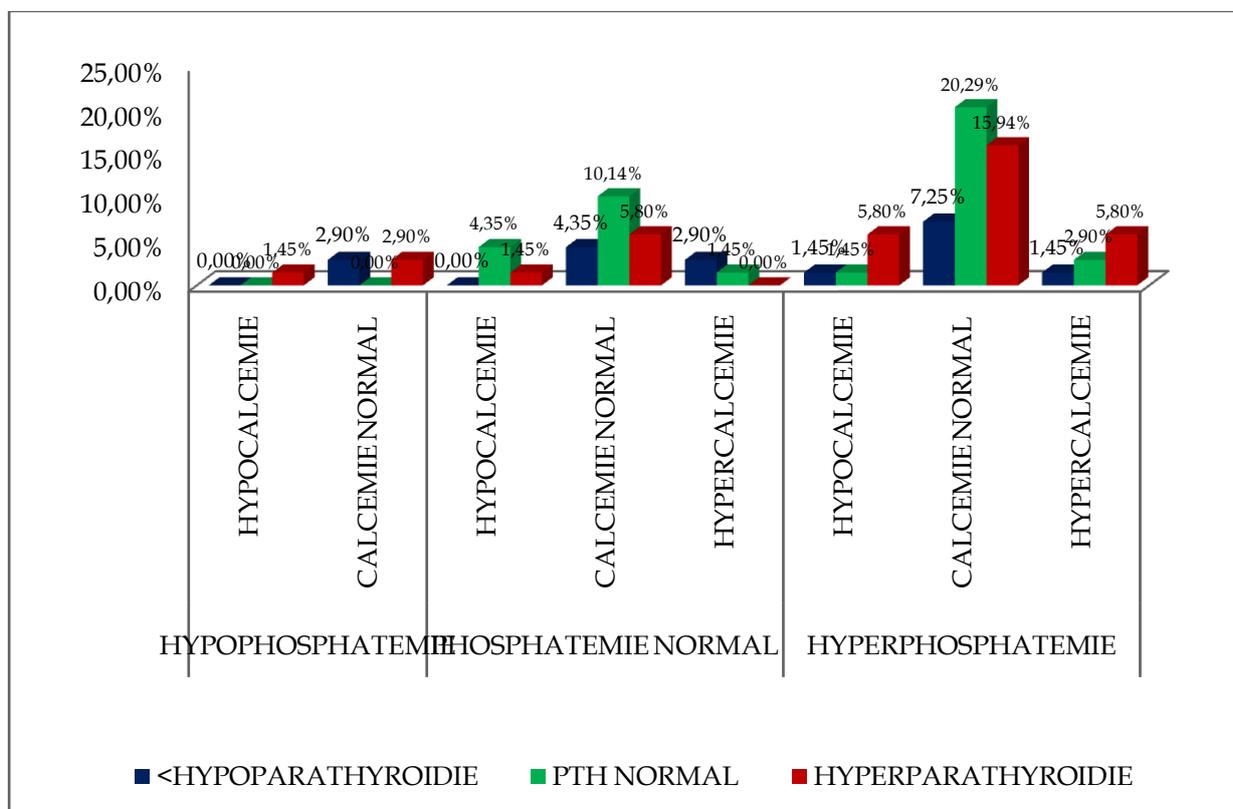


Figure 71 : Répartition de la population selon les taux de la calcémie phosphatémie et la PTH

FIGURE 1 REPARTITION DE LA POPULATION SELON LES TAUX DE LA CALCÉMIE; PHOSPHATÉMIE ET LA PARATHORMONE

10.14 % des patients hémodialysés avaient une calcémie ; une phosphorémie et une PTH dans les normes, Alors que 5.8 % présentaient une hypocalcémie et une PTH supérieure à la normale et une hyperphosphatémie et une PTH supérieure à la normale. Tandis que la population la plus fréquent qui ont une calcémie normal ; hyperphosphatémie ; hyperparathyroïdie secondaire 20.29%

XXIV. Répartition des hémodialysés selon l’ablation ou non de la parathyroïde

Aucun patient des hémodialysés de la population étudiée ont subi une ablation de la parathyroïde

XXV. Répartition des hémodialysés selon la présence ou l’absence de la tumeur brune

Les tumeurs brunes sont absentes de notre population hémodialysée

Discussion

Sur une période de 9 mois, 69 patient hémodialysé ont été inclus :

En fonction d'âge :

Dans notre série, l'âge moyen de nos patients était de 56 ans, avec des âges extrêmes allant de 24 à 93 ans.

Notre étude a montré que cette tranche d'âge avait une incidence plus élevée de 30,43 % dans la tranche d'âge des 64 à 73 ans. En revanche, les sujets les plus âgés et les plus jeunes avaient des taux inférieurs de 1,45 % et 8,70 %, respectivement.

Cette répartition est comparable à celle du Dr BAHADI A à l'Hôpital Militaire Directif Mohammed V (Maroc), où l'âge moyen était de 54,3 ans (extrêmes 16 à 82 ans)([101](#), [102](#)),

Et ceux retrouvés en Tunisie BenSalah en 2011 qui rapportait un âge moyen de 54 ans et des extrêmes de 35 et 74 ans([103](#))

Et dans étude de Ramilitiana B au CHU HJRB Antananarivo Madagascar une moyenne de 52 ans La tranche d'âge entre 41 à 60 ans représentait 49% des cas.([104](#))

Les observations montrent que l'âge moyen des patients en hémodialyse chronique et d'environ la cinquantaine

L'IRC atteint donc préférentiellement l'adulte jeune, économiquement actif en Afrique en général et au Mali en particulier ([105](#))une autre étude réalisait dans l'hôpital Européen George Pompidou de Paris au sein du service de néphrologie montre que l'insuffisance rénale est une maladie des personnes les plus âgées. Elle conclut que l'insuffisance rénale est 5 fois plus fréquente chez les sujets âgés que chez les sujets d'âge moyen ([106](#))

En fonction du sexe :

On note une prédominance féminine avec un sexe ratio (H/F) de 0.68 ;59% des patients étaient des femmes et 41% étaient des hommes, 41 femmes et 28 hommes. À noter qu'une étude marocaine à rapporté un sexe ratio équivalent avec prédominance féminine, 14 femmes (56 %) et 11 hommes (44 %). ([107](#)) Une publication vénézuélienne rapportée par Moldanado MC à l'hôpital Miguel Perez careno Caracas Venezuela WCN Rio de Janeiro, en 2007, a montré une prédominance féminine ([106](#))

par contre Josué COULIBALY Service de Néphrologie et d'hémodialyse de l'Hôpital du Point « G » à trouvée (60%) des malades étaient de sexe masculin contre 40% de sexe féminin, soit un sexe ratio de 1,5. ([105](#))

En fonction de la durée d'hémodialyse

La durée moyenne de l'hémodialyse est de 8.36 avec un écart type 5.41. La majorité de nos patients ont commencé l'hémodialyse il y a 5 à 15 ans avec un pourcentage de 76.19% presque 6% des patients avait une durée moins de 5 ans quant ils ont commencé le dialyse et

18% avais plus de 15 ans de dialyse. L'étude de Dr Ziani au CHU de Bejaia dont la majeure partie des patients était hémodialysée pendant une durée de moins de 10 ans avec un pourcentage de 71.25 % (108), l'étude de Zamd M au Service de néphrologie-hémodialyse, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc en 2004 trouvait la moyenne de durée d'hémodialyse est de 7.7 ans (109)

Selon le nombre de séance d'hémodialyse

Toute la population étudiée faisait 3 séances d'hémodialyse par semaine chaque séance dure 4 heures selon Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) qui dans son étude les patients faisaient 2 séance par semaine de 4 heure ; un nombre réduit des séances accroît le risque des complications ostéoarticulaires bien ceux liée aux dépôts d'amyloïdes et l'élévation de la phosphatémie le résultat d'une extraction dialytique insuffisante, pour aider à soulever le problème ; renforcer le nombre de séance augmenter la durée de la séance et d'encourager l'utilisation des membre d'hémodialyse de haute perméabilités disait Mr. Marouane JABRANE (110)

En fonctions des symptômes cliniques

Sur le plan clinique, Les symptômes des troubles minéraux sont les plus rencontrés : dans notre série 25% des patients avaient des douleurs osseuses, 17 % présentait des prurits et, Ocas de fractures, en comparaison avec l'étude réalisée par Benabdellah N au niveau de l'hôpital Fârâbî à Oujda en 2013, il a trouvé 67.4% de douleurs osseuses, 15.6% prurit, et 7.2% de sa population avait des fractures(111) ;

L'étude menée par **COULIBALY J.** au niveau du service de néphrologie de l'hôpital du point «G» au Mali en 2005 trouvait 20% des patient qui souffrent des douleurs osseuses, des prurits dans 24% des cas, ces résultats sont proches de notre étude. (105)

Dans l'étude de Mr. Marouane Jabrane (CHU Marrakech) réalisé en 2012 , des douleurs osseuses ont été trouvées chez 32.4% de sa population étudiée qui présentait des douleurs osseuses qu'étaient diffuses dans 50% des cas ; 43,2 % présentaient un prurit généralisé.(110).

Dans notre population, 10% se plaignait d'une asthénie générale, l'arthrose n'a été trouvée que chez 3% de la population ;

un de nos patients avait une paralysie de la main gauche.

38% des hémodialysés ne souffraient d'aucun problème symptomatique.

En fonction de l'étiologie en cause :

42% de notre population ont une IRC d'étiologie inconnue ; l'hypertension : 35% ; la néphropathie : 15% ; glomérulaire : 3% ; polykystose 4% ; d'autre cause : 1%.

Ceci est cohérent avec l'étude de Benabdellah N (111) à l'hôpital Al Farabi Oujda au Maroc en 2013, qui a trouvé les résultats suivants : causes indéterminées : 53.3% ; diabétique : 17.8% ; vasculaire : 9.6%,

l'étude de Mr. Marouane Jabrane (CHU Marrakech) a trouvé les résultats : indéterminés : 73.3% ; origine vasculaire : 10% ; diabétique : 6.7% ; polykystose rénale : 6.7% ; glomérulaire : 3.3% cas (110),

Maïga D a réalisait une étude ou il a trouvé que les étiologies été : les néphropathies 48,3% ; les néphropathies tubulo interstitielles chroniques : 27,3% ; les glomérulonéphrites chroniques :14,7% ; les néphropathies chroniques liées aux affections héréditaires 6,3% ; les néphropathies indéterminées : 4,2%. (112)

En Cote d'Ivoire l'étude de 800 cas d'IRC recensés dans le service de médecine interne du CHU de Treichville en 1990 a trouvé :la glomérulonéphrite chronique : 49,1% ; la néphroangiosclérose : 25,3%. (113).

La néphropathie vasculaire était deux fois plus fréquente aux Etats-Unis (parmi la population noire) qu'au Canada et en France, et trois fois plus qu'au Japon et en nouvelle Zélande (114). La néphropathie diabétique était cinq fois plus fréquente au Japon et quatre fois plus aux Etats-Unis (parmi la population noire) qu'en France (115)

Selon la calcémie ;

La moyenne du calcium calculée est de 91.93 ± 16.68 mg/l chez les patients de tout sexe confondu : hypocalcémie : 15.94% ; hypercalcémie : 14.49% ; calcémie normal : 69.57%

des résultats d'une étude antérieure mené en mars 2007 qui trouvait la moyenne du calcium de 89 ± 9 mg/l réalisé par **Bayahia R en 2010** trouvait une prédominance d'une hypocalcémie (116)

Des résultats ressemble a la notre l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) dont : la calcémie normale : 72.2% ; hypocalcémie :19.5% ;hypercalcémie :8%. (110)

Selon la phosphatémie

On a noté une phosphorémie moyenne de 21.04 ± 23.49 mg/dl avec les pourcentages suivant : hyperphosphatémie : 62.32 % ; phosphorémie normal : 30.43 % et hypophosphatémie : 7.25 %

Le résultat de l'hyperphosphatémie de nos patients (62.32%) est remarquablement élevé, comparativement aux taux rapportés par (**Amali et al ; 2006**).au Maroc a 18 % (117).

Guillaume J montra dans son étude une hyperphosphatémie en raison de l'accumulation du phosphore dans le sang car les reins ne peuvent plus en éliminer surplus(118),

L'étude de Mr. Marouane JABRANE réalise au CHU Marrakech où la phosphatémie normale était présente chez 47.2 % et une hyperphosphatémie chez 30.5%. (110)

dans l'étude de (**S. Khilil et al**)à Département de Biochimie-Toxicologie, Hôpital militaire Moulay Ismail Meknès, Rabat, Maroc, qui a trouvé une pourcentage de 45.3%, ce taux est modérément inferieur par rapports à nos résultats

DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) menée dans 7 pays (France, Espagne, Italie, Allemagne, Angleterre, Japon, Etats-Unis), confirme la présence d'une hyperphosphatémie chez plus de 50% des patients hémodialysés chroniques, et qualifie le phosphore de paramètre biologique difficile à corriger malgré un traitement par chélateurs. (119)

Dans certain cas, la PTH est trop faible ou trop élevé, peut être liée à une carence ou un excès de calcium et de vitamine D, éventuellement à une élévation du phosphore sérique

8.70% de nos patients avait une hypocalcémie avec une hyperphosphatémie,

10.14% une hypercalcémie associé à une hyperphosphatémie

Hyperphosphatémie isolée à 43.48%,

au Sénégal l'étude de Sow à l'hôpital national du point G, Bamako montre que la majorité des patients présentaient une hyperphosphatémie (120), trouve une hypocalcémie associée à une hyperphosphatémie dans 66,7% dont 50% était au stade terminal contrairement a notre résultat (121).

Le contrôle de la phosphatémie, voire sa normalisation, est donc un élément majeur de la prise en charge précoce des troubles du métabolisme minéral et osseux dans l'insuffisance rénale chronique. (119)

Selon la phosphatase alcaline

Le taux sanguin moyen de la phosphatase alcaline totale était de 207.45 ± 196.37 U/l.

phosphatase alcaline totale supérieure aux limites normales : 55 % ;taux dans les normes : 45% tandis que personne n'avait une concentration inférieure aux valeurs limites, cela concordent avec les donnée d'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) (68.7 %).(110)

l'étude de S. Khlil et al à Département de Biochimie-Toxicologie, Hôpital militaire Moulay Ismail Meknès, Rabat, Maroc avait trouvé des taux de PAL accrus qui de même pour nos résultat (119)

Une PAL totale élevée peut être dû à une hyperparathyroïdie ou carence en vitamine D Nos résultats ont montré que l'élévation de la phosphatase alcaline est concordante a une élévation de la PTH, qui représente le pourcentage le plus élevé de 30,43%, la PTH était normale à 18.84% des cas et inférieur dans 5.80%.

Selon la PTH

La valeur moyenne du taux sanguin de la parathormone chez les sujets hémodialysés était de 563.13 ± 560.37 pg/dl.

Selon le seuil retenu par les recommandations KDIGO :hyperparathyroïdie : 39.13% ; hypoparathyroïdie :20.29 % ; une PTH normale : 40.58% des cas

Les résultats semblable trouvés par Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) en hyperparathyroïdie : 51,4% ; hypoparathyroïdie : 17,1% une PTH normale : 20% des cas (110) ceux qui concordent avec nos résultat.

Aussi comparativement aux résultats rapportés par (Amali et al ; 2006) qui trouvait une hyperparathyroïdie (117) dans 58% des cas.

L'hyperparathyroïdie peut être due à une résistance osseuse à l'effet de la PTH, c'est-à-dire que malgré l'augmentation de la PTH, les os ne libèrent plus correctement le calcium et le phosphore ou la capacité des reins à produire de la vitamine D active est aggravée par une carence fréquente en vitamine D naturelle

Nos résultats ont montré que l'élévation de la phosphatase alcaline est concordante à une élévation de la PTH, qui représenté le pourcentage le plus élevé de 30,43%,

Selon la vitamine D :

La valeur moyenne du taux sanguin de la vitamine D chez les sujets hémodialysés était de 46.94 ± 67.80 pg/ml.

Selon le seuil retenu par les recommandations KDIGO : déficit en vitamine D : 24.64% ; insuffisance en vitamine D : 18.84% ; une valeur normale dans 56.52% des cas

Le taux moyen de 25OH-vitamine D était de $32,6 \pm 43,5$ ng / ml et 61,6 % des patients présentaient une carence en vitamine D. dans l'étude réalisée par S. Khilil et al à Département de Biochimie-Toxicologie, Hôpital militaire Moulay Ismail Meknès, Rabat, Maroc, ce qui n'est pas concordant avec nos résultats trouvé (119)

La substitution de la carence en vitamine D est-elle nécessaire ? La réponse est de plus en plus évidente au vu du rôle central de la vitamine D dans la prévention des fractures et de l'optimisation des effets extra-osseux de la vitamine D, notamment cardiovasculaires.

Si la substitution dans la carence en vitamine D n'est plus un sujet de débat, les doses, les débats, les modes d'administration et les définitions des seuils sont encore loin d'être bien établies.

Yassamine Bentataa a l'Unité de Néphrologie, Hôpital Universitaire Mohammed VI, Oujda, Maroc avait montré qu'une supplémentation en vitamine D native n'avait pas d'impacte marqué sur les taux sérique de la PTH, calcium, phosphore et les taux de calcitriol. Ce qui montre la sécurité et l'importance de la supplémentation en vitamine D pour les hémodialysés.(122)

Une méta-analyse réaliser par Yuhui Zhang et al à l'Université du Queensland, Brisbane, Australie, a étudiée qu'un taux sérique accru de 25(OH)D était associée à une réduction de la mortalité toutes causes confondues et à la mortalité cardiovasculaire chez 14154 patients dialysés issus de 18 études de cohorte. Ce résultat pourrait avoir une signification clinique dans la mesure où le taux sérique de 25(OH)D pourrait être un facteur prédictif de la mortalité toutes causes, ainsi qu'un marqueur pour identifier les patients à haut risque(123)

Selon le traitement

Dans notre population on a trouvé :sans aucun traitement supplémentaire pour les troubles phosphocalcique : 49.28 % ; Calcium per os seul : 13.04% ; 2.9 % sous Calcium per os et RENAGEL[®] : 2.9% ; 1.45 % sous Calcium et UN-ALFA[®] :1.45% ; MIMPARA[®] :1.45%, Calcium et Vit D : 15.94%

Si on compare aux résultats de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) qui était : calcium : 72.5%. (110) Ceci n'est pas concordant avec les résultats de nos étude.

dans l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) 40% des patients sont supplémentés par UN-ALFA[®](110)par apport a notre étude de 1.45%

2.9% de la population prennent RENAGEL[®] : ce qui ne correspond pas aux résultats de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) soit 70,9 %.(110)

Dans notre étude 1 patiente soit 1.45% des patients été mis sous MIMPARA[®] ce qui correspond aux résultats de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) dont 02 patients ont été mis sous MIMPARA[®] soit 5,40 % (110). La raison ou une seul patiente prenait MIMPARA[®], le cout chère du produit ou les patients ne pouvez pas s'amenée à l'acheter et parce que aussi l'indisponibilité du produit dans le pays, de même pour le générique à cause de la politique adapté par le laboratoire

Aucun patient des hémodialysés de la population étudiée n'a subi une ablation de la parathyroïde

Conclusion

Le stade 5 de la maladie rénale chronique (MRC), aussi appelé insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), correspond à une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG) au-dessous de $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. À ce stade, la pertinence de la mise en route d'un traitement de suppléance se pose. Il existe deux types de traitement de suppléance : la greffe rénale et la dialyse, elle-même divisée en deux techniques (l'hémodialyse et la dialyse péritonéale).

L'épidémiologie de l'IRCT traitée par suppléance est mal connue en Algérie à cause de l'absence d'un registre national

Les complications des troubles du métabolisme minéraux et osseux liés à la maladie rénale chronique en phase d'hémodialyse (TMO-MRC) sont onéreuses et difficiles à gérer et La prise en charge de ses troubles reste un domaine complexe et en constante évolution.

Ils conduisent le plus souvent à une hyperparathyroïdie secondaire associée à une hyperphosphatémie, une hypocalcémie, une augmentation des concentrations de PTH et une carence en calcitriol. Compagnie avec ses implications pathologiques qui sont multiples (ostéoporose, ostéomalacie, hyperparathyroïdies, diabète phosphatés, ostéodystrophie rénale. . .) et la compréhension de ses mécanismes régulateurs évolue sans cesse.

Bien-sûr, les principaux acteurs de ce métabolisme : calcium, phosphates, parathormone et vitamine D, tube digestif, os et rein, sont connus depuis longtemps. Toutefois, de nouveaux éléments, tels que le récepteur sensible au calcium ou le fibroblast growth factor-23 (FGF-23), une hormone osseuse, constamment ajouté, éclairant mais aussi complexifiant notre compréhension physiopathologique

Notre recherche peut servir de premier instantané de la gestion Hémodialyse dans le territoire de Tlemcen, pour récompenser la disette des données Les perturbations métaboliques observées dans la présente étude nous amène à proposer :

- le suivie des différentes recommandations internationales recommandent de dosée de PTH et de vitamine D lors de l'évaluation biochimique standard du diagnostic et du suivi des patients IRC. La biologie IRC reste donc un enjeu méthodologique biologique et clinique impliquant un partenariat clinico-biologique pour maîtriser la démarche de qualité de prise en charge des patients IRC ;
- Les recommandations du KDIGO en matière de prévention des anomalies du métabolisme phosphocalcique proposent une prise en charge thérapeutique personnalisée pour chaque patient en considérant le taux et la variation de chaque paramètre séparément, L'objectif est de maintenir la calcémie dans les valeurs normales, la phosphorémie proche des limites inférieures de la normale et les PAL entre 2 et 9 fois la valeur normale
- Il est nécessaire de compléter le bilan biologique par le dosage de la phosphatase alcaline osseuse tout les 3 mois en cas de discordance entre la PTH et la PAL totale.
- Informer les patients sur les bienfaits du calcium dans une alimentation équilibrée, Phosphore et Vitamine D pour évitez les complications mentionnées ci-dessus.

- Faciliter l'obtention de la demande d'enregistrement pour les médicaments de la prise en charge la maladie d'IRCT et ses complications indisponible en Algérie comme la MIMPARA

Il serait nécessaire de développer un centre spécialisé d'hémodialyse pour améliorer la recherche et le développement dans la prévention et le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale.

Bibliographie

1. Crabbs TA, McDorman KS. Brief Synopsis: Review of Renal Tubule and Interstitial Anatomy and Physiology and Renal INHAND, SEND, and DIKI Nomenclature Toxicologic pathology. 2018;46(8):920-4.
2. Finco DR. Chapter 17 - Kidney Function In: Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML, editors. Clinical Biochemistry of Domestic Animals (Fifth Edition). San Diego: Academic Press; 1997. p. 441-84.
3. John Wiley & Sons I. The Kidney Equine Hematology, Cytology, and Clinical Chemistry,. 2021;Second Edition.Edited by Raquel M. Walton, Rick L. Cowell, and Amy C. Valenciano.
4. Rayan PT. registre national des dialysées sante science technologie: ALGERIE PRESSE SERVICE; 2019[Available from: aps.dz/sante-science-technologie/98260-registre-national-des-dialysées-plus-de-23-500-cas-recenses-a-fin-2018].
5. Jean G, Chazot C. Complications et prises en charge thérapeutiques des anomalies du métabolisme phosphocalcique de l'insuffisance rénale chronique. Néphrologie & Thérapeutique. 2019;15(4):242-58.
6. Cormier L, Valeri A. Reins et voies urinaires-Appareil génital masculin: Elsevier Health Sciences; 2021.
7. Lescay HA, Jiang J, Tuma F. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Ureter StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls PublishingCopyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
8. Mangera A, Osman NI, Chapple CR. Anatomy of the lower urinary tract Surgery (Oxford). 2013;31(7):319-25.
9. Hallgrímsson B, Benediktsson H, Vize PD. 11 - Anatomy and Histology of the Human Urinary System In: Vize PD, Woolf AS, Bard JBL, editors. The Kidney. San Diego: Academic Press; 2003. p. 149-64.
10. Soriano RM, Penfold D, Leslie SW. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Kidneys. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls PublishingCopyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
11. Mahadevan V. Anatomy of the kidney and ureter Surgery (Oxford). 2019;37(7):359-64.
12. Sampaio FJB. Surgical Anatomy of the Kidney for Endourological Procedures Smith's Textbook of Endourology2019. p. 85-107.
13. Sebe P, Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Anatomie morphologique de la voie excrétrice supérieure intrarénale: considérations anatomiques appliquées à l'endo-urologie Progrès en urologie. 2008;18(12):837-40.
14. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. [Renal physiology]. Bulletin du cancer. 2012;99(3):237-49.
15. Yousef Yengej FA, Jansen J, Rookmaaker MB, Verhaar MC, Clevers H. Kidney Organoids and Tubuloids Cells. 2020;9(6).
16. Madrazo-Ibarra A, Vaitla P. Histology, Nephron StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls PublishingCopyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
17. Murray I, Paolini MA. Histology, Kidney and Glomerulus StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls PublishingCopyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
18. Falkson SR, Bordoni B. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Bowman Capsule. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls PublishingCopyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.

19. Koeppen BM, Stanton BA. 2 - Structure and Function of the Kidneys. In: Koeppen BM, Stanton BA, editors. *Renal Physiology (Fifth Edition)*. Philadelphia: Mosby; 2013. p. 15-26.
20. McCormick JA, Ellison DH. Distal convoluted tubule *Comprehensive Physiology*. 2015;5(1):45-98.
21. Subramanya AR, Ellison DH. Distal convoluted tubule. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(12):2147-63.
22. McMahon RS, Penfold D, Bashir K. *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Kidney Collecting Ducts*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
23. Leslie SW, Sajjad H. *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Renal Artery*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
24. Bowdino CS, Owens J, Shaw PM. *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Renal Veins*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
25. Tucker WD, Shrestha R, Burns B. *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Inferior Vena Cava*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
26. Donnan MD, Kenig-Kozlovsky Y, Quaggin SE. The lymphatics in kidney health and disease. *Nature reviews Nephrology*. 2021;17(10):655-75.
27. Sébastien J, Dumas EM, Mila Borri , Yonglun Luo , Xuri Li ,, Carmeliet TJRaP. Phenotypic diversity and metabolic specialization of renal endothelial cells. *Nature reviews* 2021;17.
28. Moinuddin Z, Dhanda R. *Anatomy of the kidney and ureter Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2015;16(6):247-52.
29. Kirkpatrick JJ, Foutz S, Leslie SW. *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Kidney Nerves* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
30. Lacour B. *Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales Revue Francophone des Laboratoires*. 2013;2013(451):25-37.
31. Toribio RE. *Essentials of Equine Renal and Urinary Tract Physiology Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 2007;23(3):533-61.
32. Ogobuiro I, Tuma F. *Physiology, Renal* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
33. Shahbaz H, Gupta M. *Creatinine Clearance* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
34. Bessaguet F, Desmoulière A. *Les reins Actualités Pharmaceutiques*. 2020;59(595):57-60.
35. Acharya V, Olivero J. *The Kidney as an Endocrine Organ Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2018;14(4):305-7.
36. Schoener B, Borger J. *Erythropoietin Stimulating Agents* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
37. Meltzer J. Chapter 32 - *Renal Physiology* In: Hemmings HC, Egan TD, editors. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2013. p. 561-73.
38. Kardasz S. *The function of the nephron and the formation of urine. Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2015;16(6):286-91.

39. WJ L. The strength of a calcified tissue depends in part on the molecular structure and organization of its constituent mineral crystals in their organic matrix. *Bone* 1995;16(5):533-44.
40. OJ M. . Calcium requirement and adaptation in adult men *Scand J Clin Lab Invest.* 1958;36(10):1-290.
41. Berndt T KR. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009;24:17-25.
42. Bergwitz C JH. . Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF-23 *Annu Rev Med.* 2010;61:91-104.
43. Hoenderop JG, Müller D, Suzuki M, van Os CH, Bindels RJ. Epithelial calcium channel: gate-keeper of active calcium reabsorption. *Current opinion in nephrology and hypertension.* 2000;9(4):335-40.
44. JM A. structure of tight junctions and their role in epithelial transport. *News Physiol Sci* 2001;16:126-30.
45. M TSaF. Pores in the wall: claudins constitute tight junction strands containing aqueous pores. *J Cell Biol* 2000;149: 13–16.
46. DA WVaG. channels! *Science* 1999 07;285:62.
47. Tang VW, Goodenough DA. Paracellular ion channel at the tight junction. *Biophys J.* 2003;84(3):1660-73.
48. Bronner F, Pansu D, Stein WD. An analysis of intestinal calcium transport across the rat intestine. *The American journal of physiology.* 1986;250(5 Pt 1):G561-9.
49. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Molecular mechanism of active Ca²⁺ reabsorption in the distal nephron. *Annual review of physiology.* 2002;64:529-49.
50. Montell C, Birnbaumer L, Flockerzi V. The TRP Channels, a Remarkably Functional Family. *Cell.* 2002;108(5):595-8.
51. Carafoli E. Calcium pump of the plasma membrane. *Physiological reviews.* 1991;71(1):129-53.
52. Hoenderop JGJ, Hartog A, Stuver M, Doucet A, Willems P, Bindels RJM. Localization of the epithelial Ca(2+) channel in rabbit kidney and intestine. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2000;11(7):1171-8.
53. Zhuang L, Peng JB, Tou L, Takanaga H, Adam RM, Hediger MA, et al. Calcium-selective ion channel, CaT1, is apically localized in gastrointestinal tract epithelia and is aberrantly expressed in human malignancies. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology.* 2002;82(12):1755-64.
54. Christakos S, Dhawan P, Benn B, Porta A, Hediger M, Oh GT, et al. Vitamin D: molecular mechanism of action. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2007;1116:340-8.
55. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiological reviews.* 2005;85(1):373-422.
56. Delanaye P, Krzesinski J-M. Nouveautés à propos du métabolisme du phosphore. *Revue Médicale de Liège.* 2005;60(3):189-97.
57. Stremke ER, Hill Gallant KM. Intestinal Phosphorus Absorption in Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2018;10(10):1364.
58. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2015;10(7):1257-72.
59. Physiologie et physiopathologie rénales [Internet]. 2016.

60. Marsot C, Chanson P, Borson-Chazot F. [Bone and metabolism]. *Annales d'endocrinologie*. 2018;79 Suppl 1:S40-s7.
61. Quiniou N, Boudon A, Dourmad j-Y, Moinecourt M, Priymenko N, Narcy A. Modélisation du besoin en calcium de la truie reproductrice et variation du rapport phosphocalcique des aliments selon le niveau de performance. *INRAE Productions Animales*. 2021;34(1):61-78.
62. Vallet M, Tack I. Physiologie du calcium et des phosphates. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2012;79(4):203-9.
63. Song L. Calcium and Bone Metabolism Indices. *Advances in clinical chemistry*. 2017;82:1-46.
64. Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2018;47(4):743-58.
65. Landrier J-F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *OCL*. 2014;21(3):D302.
66. Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro J-M, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *Med Sci (Paris)*. 2006;22(12):1095-100.
67. Souberbielle J-C. Actualités sur la vitamine D. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2013;48(2):63-74.
68. Souberbielle J-C, Maruani G, Courbebaisse M. Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves. *La Presse Médicale*. 2013;42(10):1343-50.
69. Srinivasan A, Wong FK, Karponis D. Calcitonin: A useful old friend. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2020;20(4):600-9.
70. Naot D, Musson DS, Cornish J. The Activity of Peptides of the Calcitonin Family in Bone. *Physiological reviews*. 2019;99(1):781-805.
71. Ratsma DMA, Zillikens MC, van der Eerden BCJ. Upstream Regulators of Fibroblast Growth Factor 23. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:588096.
72. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Renal Failure StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
73. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease *Lancet* (London, England). 2017;389(10075):1238-52.
74. Leatherby RJ, Theodorou C, Dhanda R. Renal physiology: blood flow, glomerular filtration and plasma clearance. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2021;22(7):439-42.
75. Huidobro EJ, Tagle R, Guzmán AM. [Estimation of glomerular filtration rate with creatinine] *Revista medica de Chile*. 2018;146(3):344-50.
76. Vidal-Petiot E, Flamant M. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2017;13(7):560-8.
77. Atherton JC. Renal blood flow, glomerular filtration and plasma clearance *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2015;16(6):292-6.
78. Roy S. Morphodial : enquête prospective observationnelle de la tolerance et de l'efficacité des morphiniques majeurs chez l'insuffisant rénal chronique terminal Université de Lorraine; 2017.
79. Kunegel E. L'eau et les liquides de dialyse dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale: Université de Lorraine; 2013.
80. KHALDI ME, IKHLEF A. Variations de la parathormone et du bilan phosphocalcique chez les insuffisants rénaux chroniques hémodialysés au CHU-Tlemcen. <http://dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/13891>; UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏDFACULTE DE MEDECINEDR. B. BENZERDJEB - TLEMCEN; 2018.
81. Brel O. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique : ses nouvelles missions: Université de Lorraine; 2015.

82. Murabito S, Hallmark BF. Complications of Kidney Disease. *The Nursing clinics of North America*. 2018;53(4):579-88.
83. Shah A, Aeddula NR. Renal Osteodystrophy. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
84. Hou YC, Lu CL, Lu KC. Mineral bone disorders in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2018;23 Suppl 4:88-94.
85. Kraut JA, Nagami GT. Chapter 17 - Metabolic Acidosis of Chronic Kidney Disease. In: Singh AK, Williams GH, editors. *Textbook of Nephro-Endocrinology (Second Edition)*: Academic Press; 2018. p. 291-318.
86. Obrador GT, Pereira BJ. Systemic complications of chronic kidney disease. Pinpointing clinical manifestations and best management. *Postgraduate medicine*. 2002;111(2):115-22; quiz 21.
87. Seliger SL. Hyperkalemia in patients with chronic renal failure *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2019;34(Suppl 3):iii12-iii8.
88. Garrard H, Jones S. Fluid and electrolyte problems in renal dysfunction. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2018;19(5):224-7.
89. Oliveira B, Cunningham J, Walsh SB. Magnesium Balance in Chronic and End-Stage Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2018;25(3):291-5.
90. Moe SM. Disorders Involving Calcium, Phosphorus, and Magnesium Primary Care: *Clinics in Office Practice*. 2008;35(2):215-37.
91. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2019;95(6):1304-17.
92. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*. 2019;79(4):365-79.
93. Lacour B, Massy Z. Diagnostic, suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. *Revue francophone des laboratoires*. 2013;2013(451):59-73.
94. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. *Nature reviews Nephrology*. 2020;16(10):573-85.
95. Canaud B. Principes et modalités d'application de l'hémodialyse au traitement de l'insuffisance rénale chronique. *Néphrologie & thérapeutique*. 2009;5(3):218-38.
96. Rimmelé T, Girardot T, Hurliaux L, Bonnassieux M. Nouveautés en épuration extra-rénale. *Anesthésie & Réanimation*. 2018;4(5):397-405.
97. Djenane A. Hémodialyse et dialyse péritonéale. *Dialyse & transplantation*. 8.
98. Sofia MBC. LES CATHÉTERS TUNNÉLISÉS EN HÉMODIALYSE (A propos de 139 cas). 2021.
99. Ronco C, Clark WR. Haemodialysis membranes. *Nature reviews Nephrology*. 2018;14(6):394-410.
100. Bourquelot P. Abords vasculaires pour hémodialyse. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2009;5(3):239-48.
101. Bahadi A EFM, Zajjari Y, El Kabbaj D. La mise en hémodialyse au Maroc : intérêt du suivi néphrologique. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2017 2017/12/01/;13 (7):525-31.
102. Bahadi A, El Farouki MR, Zajjari Y, El Kabbaj D. La mise en hémodialyse au Maroc : intérêt du suivi néphrologique. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2017;13(7):525-31.
103. Parfitt AM, Simon LS, Villanueva AR, Krane SM. Procollagen type I carboxy-terminal extension peptide in serum as a marker of collagen biosynthesis in bone. Correlation with Iliac bone formation rates and comparison with total alkaline phosphatase. *Journal of bone*

- and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 1987;2(5):427-36.
104. Ramilitiana B, Rakotoarivony S, Rabenjanahary T, Razafimahefa S, Soaniainamampionona A, Randriamarotia W. Profil épidémiologique et devenir des insuffisants rénaux chroniques bénéficiaires d'hémodialyse au CHU HJRB Antananarivo Madagascar. *Méd Urg.* 2010;2(1):11-4.
105. Coulibaly J. Etude des troubles phosphocalciques au cours de l'insuffisance rénale chronique dans le service de néphrologie de l'hôpital du Point G: Thèse pharmacie; 2005.
106. JACQUOT C. Insuffisance rénale chronique chez les patients âgés. Disponible sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/annee1pathologie/JACQUOTIRCages2007.pdf> consulté le 2007;14(5):2007.
107. Maoujoud O, Ahid S, Asseraji M, Bahadi A, Aatif T, Zajari Y, et al. Prévalence du syndrome métabolique chez les hémodialysés chroniques au Maroc. *Eastern Mediterranean Health Journal.* 2011;17(1).
108. Benzenati S CcM. Troubles minéraux et osseux chez l'hémodialysé. Béjaia:: Université de Abderrahmane Mira; 2017.
109. Zamd M, Farh M, Hbid O, Zabari M, Gharbi MB, Ramdani B, et al., editors. Troubles sexuels chez 78 hémodialysés chroniques marocains de sexe masculin: étude clinique et endocrinienne. *Annales d'endocrinologie;* 2004: Elsevier.
110. JABRAN MM. Les troubles minéraux et osseux chez les hémodialysés au service de Néphrologie-hémodialyse du CHU Med VI de Marrakech université CADI AYYAD 2012.
111. Benabdellah N, Karimi I, Bentata Y, Yacoubi H, Haddiya I. Phospho-calcic status in chronic hemodialysis in Oriental Morocco: assessment of adherence to K/DOQI and KDIGO recommendations. *Pan Afr Med J.* 2013;16:23-.
112. Maïga D. Traitement de l'anémie chez les patients hémodialysés chronique dans le service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU du Point G: Thèse Méd., Bamako; 2009.
113. Diallo AD, Niamkey E, Beda Yao B. [Chronic renal insufficiency in Côte d'Ivoire: study of 800 hospital cases]. *Bull Soc Pathol Exot.* 1997;90(5):346-8.
114. P.S. Disney A. Demography and survival of patients receiving treatment for chronic renal failure in Australia and New Zealand: report on dialysis and renal transplantation treatment from the Australia and New Zealand dialysis and transplant registry. *American Journal of Kidney Diseases.* 1995;25(1):165-75.
115. Delcourt C, Papoz L. Le diabète et ses complications dans la population française: Institut national de la santé et de la recherche médicale; 1996.
116. Bayahia R, Benamar L, Ezaitouni F, Ouzeddoune N, Rhoubiti H, Zbiti N. *Pan Afr Med J.* 2010; 7: 3.Publication en ligne 2010 oct. 7. French.
117. Amali K, Benjelloun M, Tarrass F, Tarik A, Medkouri G, Zamd M. Le métabolisme phosphocalcique et nouvelles recommandations KDOQI: évaluation des pratiques d'un centre hospitalier. Abstract AD 013. *Nephrol Ther.* 2006;2:256.
118. J. G. Troubles du métabolisme minéral dans la Maladie Rénale Chronique. FNAIR. 2004:Page 6-9.
119. S. Khilil LEA, N. El Hammoumi, Z. Bennani, L. Balouche, Y. Bamou, F. El Boukhrissi. Phosphocalcic Status of Morocco Chronic Hemodialysis Patients and Adherence to Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Recommendations. *Scholars International Journal of biochemistry* 2021.
120. Dia K. Insuffisance rénale chronique en milieu hospitalier dakarais: étude épidémiologique. Thèse Méd, Dakar. 1996.
121. Sow HD. L'insuffisance Rénale Chronique: aspects cliniques, préventifs et prise en charge à l'hôpital national du point G These. Méd, Bamako. 1999.

122. Bentata Y. Benefit–risk balance of native vitamin D supplementation in chronic hemodialysis: what can we learn from the major clinical trials and international guidelines? *Renal Failure*. 2019;41(1):607-15.
123. Zhang Y, Darssan D, Pascoe EM, Johnson DW, Pi H, Dong J. Vitamin D status and mortality risk among patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(10):1742-51.

Annexes

➤ **QUESTIONNAIRE :**

1. NOM ET PRENOM
2. AGE
3. SEXE
4. LIEU DE RESIDANCE
5. LE NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE
6. LES HABITUDES ALIMENTAIRE
7. LA DUREE DE L'HEMODIALYSE
8. L'ETIOLOGIE DE IRC :
 - Diabète.
 - Néphropathie vasculaire
 - PKR
 - Néphropathie interstitielle
 - Néphropathie glomérulaire
 - indéterminée
 - Autres :.....
9. NBR DE SEANCE D'HEMODIALYSE/SEMAINE
10. DUREE D'HOSPITALISATION
11. MALADIE ASSOSIE
12. LA PRESENCE DES :
 - douleurs osseuses
 - fractures
 - prurit
 - gênes osseuse
13. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

➤ **Le régime alimentaire**

Pour conserver au mieux la capitale santé et un bon état nutritionnel physique en hémodialyse, il est essentiel de suivre un régime alimentaire varié et adapté à l'hémodialyse.

Tous les groupes alimentaires sont autorisés, il faut cependant éviter les aliments les plus riches en certains minéraux (potassium, phosphore et sel).

A savoir que certains constituants des aliments que le rein élimine lorsqu'il fonctionne normalement peuvent s'accumuler dans l'organisme et provoquer divers problèmes de santé.

Certaines règles doivent donc être respectées par les patients en hémodialyse en fonction de leur état et de leurs résultats biologiques.

Restreindre les quantités quotidiennes de boissons, ce qui provoque généralement une sensation de soif permanente, très difficile à vivre au quotidien.

Dont il faut s'assurer que les quantités minimums nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme soient apportées (les aliments riches en protéines) et que les quantités maximums recommandées ne soient pas dépassées (potassium, phosphore et sel).

Résumé

Introduction : L'insuffisance rénale chronique terminale représente un problème majeur de santé publique et les troubles phosphocalciques associés avec elle sont fréquents. Ils entraînent une augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire du patient hémodialysés. **Objectifs :** Étudie les variations du calcium, phosphore , vitamine D et de la PTH dans le sang au cours de l'hémodialyse chronique dans le but de contribuer à une meilleure prise en charge de cette affection **Méthodologie :** Étude transversale descriptive observationnelle allant du septembre 2021 au mai 2022 dans le centre d'hémodialyse MANSORAH et le service de biochimie du CHU Dr.Tidjani Damardji TLEMCEN incluant 69 patients en hémodialyse chronique depuis au moins six (06) mois ayant réalisé la calcémie, phosphatémie, parathormone intacte, Vitamine D . **Résultat :** Nous avons colligé 69 patients sur les 81 patients en hémodialyse chronique. L'âge moyen était de 56 ans (24-93). Avec une prédominance féminine 59%, seuls 10.14 % des patients étaient dans les normes, Les perturbations du métabolisme phosphocalcique étaient marquées par une hypocalcémie observée dans 15.95 % des cas, faisant craindre des signes d'ostéodystrophie, une hyperphosphatémie dans 62.32 % des cas et une hyperparathyroïdie secondaire en 39.13 % des cas, avec une moyenne de 92.06 mg/dl, 21.04 mg/dl, 663.13 pg/dl respectivement pour la calcémie, la phosphatémie et la PTH. **Conclusion :** Pour prévenir une récurrence grave des troubles minérales, il est important d'inclure des dosages systémiques tout les 3 mois de calcium, de phosphore, de vitamine D et de PTH dans toutes les études sur l'IRC précoce

Mots clés : L'insuffisance rénale chronique terminale, métabolisme phosphocalcique, parathormone

Abstract

Introduction: End-stage renal disease represents a major public health problem and the phosphocalcic disorders associated with it are frequent. They lead to an increase in cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. **Objectives:** study the variations of calcium, phosphorus, vitamin D and PTH in blood during chronic hemodialysis in order to contribute to a better management of this condition **Methodology:** Descriptive observational cross-sectional study from September 2021 to May 2022 in the MANSORAH hemodialysis center and the biochemistry department of the Dr. Tidjani Damardji University Hospital. Tidjani Damardji TLEMCEN including 69 patients in chronic hemodialysis for at least six (06) months having realized the calcemia, phosphatemia, intact parathormone, Vitamin D. **Result:** We collected 69 patients out of 81 patients on chronic hemodialysis. The mean age was 56 years (24-93). With a female predominance 59%, only 10.14% of the patients were within the norms, The disturbances of phosphocalcic metabolism were marked by hypocalcemia observed in 15.95% of the cases, raising fears of signs of osteodystrophy, hyperphosphatemia in 62.32% of the cases and secondary hyperparathyroidism in 39.13% of the cases, with a mean of 92.06 mg/dl, 21.04 mg/dl, 663.13 pg/dl respectively for serum calcium, serum phosphorus and PTH. **Conclusion:** To prevent severe recurrence of mineral disorders, it is important to include systemic determinations every 3 months of calcium, phosphorus, vitamin D, and PTH in all studies of early CKD

Key words: End-stage renal disease, phosphocalcium metabolism, parathormone

ملخص :

مقدمة: يمثل مرض الكلى في مراحلها الأخيرة مشكلة صحية عامة رئيسية، كما أن الاضطرابات الفوسفاتية المرتبطة به متكررة. أنها تؤدي إلى زيادة معدلات الاعتلال القلبي الوعائي والوفيات في مرضى غسيل الكلى. **الأهداف:** دراسة اختلافات الكالسيوم والفوسفور والفيتامين D والهormone الغدة الكظرية في الدم في مرضى غسيل الكلى في مركز غسيل الكلى بمستشفى الجامعي الدكتور تيجاني داماردجي تضم الدراسة 69 مريضاً يخضعون لغسيل الكلى منذ ستة (06) أشهر على الأقل بعد إجراء الفوسفور الدم، فوسفات الدم، هرمون الغدة الجاردرقية سليم، فيتامين D الناتج: جمعنا 69 مريضاً من أصل 81 مريضاً يخضعون لغسيل الكلى منذ من كان متوسط العمر 56 سنة (24-93). مع غالبية 59%، كان 10.14% فقط من المرضى ضمن المعايير. تتميز اضطرابات الأيض الفوسفاتية بنقص كلس الدم وحفظي 15.95% من الحالات، مما أثار مخاوف من علامات احتلال عظمي، فوسفات الدم في 62.32% من الحالات. فرط الفوسفات الدموي 39.13% من الحالات. ومتوسط التحاليل 92.06 مجم / ديسيلتر، و 21.04 مجم / ديسيلتر، و 663.13 بيكوغرام / ديسيلتر علالتنوكلس الدم، وفوسفات الدم وهرمون الغدة الدرقية. **الخلاصة:** لمنع تكرار الاضطرابات المعدنية بشكل خطير، من المهم تضمين تحاليل كل 3 أشهر من الكالسيوم والفوسفور وفيتامين D وهرمون الغدة الجاردرقية في جميع الدراسات التي أجريت على مرضى الكلى منذ مبكر.

الكلمات المفتاحية: مرض الكلى في المرحلة النهائية، استقلاب الفوسفور والكالسيوم، الباراثورمون