

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire



MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMEN



جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :
HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE, PREVALENCE ET
FACTEURS DE RISQUES.

Présenté par : Mlle. BEKKARA Djazia.
Mlle. GADI Imane.

Soutenu le : 08 JUIN 2014

Le jury :

Président : Dr. Abouregal Nesrine.

Maitre assistante en toxicologie.

Membres :

Dr. Sari Hamidou Raouda

Maitre de conférences A en néphrologie.

Dr. Gharbi Moufida

Maitre assistante en pharmacologie.

Dr. Benallal Bouchra

Maitre assistante en biophysique.

Encadreur : Dr. Kara Hadj Safi Lamia

Maitre de conférences A en néphrologie.

Remerciements

A notre Présidente de thèse, Madame le docteur N. ABOUREJAL

Maître assistante en toxicologie, CHU Tlemcen. Adjoint du chef de département de pharmacie, faculté de médecine ABOU BAKR BELKAID Tlemcen.

Pour l'honneur que vous nous faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

L'étendue de vos connaissances, votre sens pharmaceutique, la qualité de votre gérance administrative et humaine, sont pour nous un exemple.

Que cette thèse soit l'occasion de vous exprimer notre profond respect.

A notre directrice de thèse, Docteur L. KARA HADJ SAFI

Maitre de conférence classe A en néphrologie, responsable de l'unité de transplantation rénale, CHU Tlemcen.

Pour nous avoir proposé ce sujet, pour avoir accepté de diriger ce travail et pour le temps que vous nous avez accordé malgré votre planning chargé, veuillez trouver ici nos sincères remerciements.

Vos connaissances et votre expérience dans la prise en charge des transplantés rénaux forcent notre admiration. Nous garderons un excellent souvenir de votre humour et positivité au sein du service de néphrologie, CHU Tlemcen.

Aux membres du jury :

A Madame le Docteur M. GHARBI

Maitre assistante en pharmacologie, pharmacienne de formation, faculté de médecine ABOU BAKR BELKAID, Tlemcen.

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail. Votre savoir en pharmacologie et votre aide permanent forcent notre respect. Un grand merci pour tout ce que vous nous avez apporté durant cette 6^{ème} année pharmacie et pour votre extrême gentillesse.

A Madame le Docteur B. BENALLAL

Maitre assistante en biophysique, service de biochimie, CHU Tlemcen.

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail. Nous vous remercions infiniment pour votre soutien apporté dans le but de réaliser tout type de dosage biochimique servant à l'obtention de résultats fidèles pour cette thèse ainsi pour votre savoir élargi.

Que vous trouviez ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Remerciements

A Madame le Docteur R. SARI HAMIDOU :

Maitre de conférence de classe A en néphrologie, responsable des insuffisants rénaux, CHU Tlemcen.

Pour l'honneur que vous nous faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

Votre rigueur dans la pratique médicale, votre sagesse, votre savoir et votre dynamisme ont été un exemple de bonne volonté à atteindre notre but scientifique.

Que ce travail soit l'expression de notre sincère reconnaissance.

Au Professeur M.BENMANSOUR.

Professeur en néphrologie, et chef du service néphrologie, CHU Tlemcen.

Nous tenons à vous remercier de nous avoir si bien accueilli dans votre service et d'avoir pris du temps afin de nous orienter vers un thème convenable à notre titre de Docteur en pharmacie.

Remerciements

Nos remerciements s'adressent aussi :

Au Docteur N.SEDJELMACI.

Assistante en toxicologie, CHU Tlemcen.

Vous nous avez guidés dans la réalisation de cette thèse et nous vous sommes reconnaissantes à vie. Nous avons apprécié vos compétences intellectuelles et techniques, votre esprit pointilleux nous a emmené à perfectionner notre travail.

Un immense merci pour votre générosité, votre gentillesse, et votre soutien permanent. Par dessus tout, vous êtes notre amie et sœur et nous vous aimons.

Que ce travail soit l'expression de notre profond respect.

Au Docteur BORSALI.

Professeur de statistique, faculté de médecine ABOU BAKR BELKAID Tlemcen.

Un grand merci pour votre accueil, votre disponibilité, votre gentillesse et d'avoir su bien poursuivre avec nous la partie englobant les résultats de notre thèse.

Sans oublier de remercier :

Tout le personnel du service de néphrologie, principalement :

Docteurs A.SATTAF et L.TABET pour leur perpétuel soutien, leur générosité, et leur dynamisme ...

Les résidents, les infirmiers, les biologistes du laboratoire et les agents de néphrologie.

Surtout les patients qui ont accepté de participer à notre étude.

Tous le personnel du service de la médecine nucléaire, notamment Docteur **MEGHILI** qui nous a donné son accord pour le dosage de la vitamine D.

Dédicace

Je tiens à remercier tout d'abord le bon dieu, tout puissant, le miséricordieux et le conquérant qui sans son aide je ne pourrais atteindre mes objectifs...

Je dédie ce travail....

A toi maman,

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.

Hamdoullah que le bon dieu t'a guéri, je prie qu'il te garde près de moi éternellement
En ce jour mémorable, reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime envers tes sacrifices depuis ma naissance.

A toi papa,

Tu es mon sens d'orientation et ma fierté...que le tout puissant te comble de bonheur.
Je te dédie ce travail qui j'espère sera à la hauteur de tes espérances.

A toi mon très cher mari TALEB Ahmed Yassine,

Ton encouragement, ton soutien, ta positivité et ton amour étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles.

Merci d'avoir été le mari exemplaire que tu es.

Que le tout puissant nous offre bonne santé et bonheur éternel...

En témoignage de mon amour, de mon admiration et de ma grande affection ; je te prie de trouver dans ce travail, l'expression de mon estime et mon sincère attachement.

A tous mes frères et sœur,mes beaux-parents,

A B.Selma, B.Nadjwa, B.Farah et leurs petits poussins(Rayan, Mehdi et Ines)

A T.Fayza, T.Lila, T.Doudja,

Votre présence quotidienne à mes cotés était la clé de ma réussite, je vous remercie et je vous en suis entièrement reconnaissante.

A toi G.Mohammed,

A ta bonne humeur, ta présence et ta générosité sans limites....Merci profondément.

A toi B.Amina,

Pour ton amitié fidèle, et ta présence éternelle...tu es mon rayon de soleil.Merci.

*A tous les étudiants de 6^{ème} années pharmacie, faculté de médecine, promotion 2014...notamment
B.Hadjer, B.Téma, K.Asma, B.Amina Z.Anwar etZ. Farid*

Que le bon dieu vous ouvre ses portes de réussite...Bon courage à tous

*On remercie Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté
d'entamer et de terminer ce mémoire.*

*A mes parents. Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour Dont
ils ne cessent de me combler. Que Dieu leur procure bonne santé et longue vie.*

*A toi, Sedjelmaci Nesrine, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas
pu voir le jour sans ton aide précieuse. Je te remercie pour ta patience, ta rigueur
pratique, ton soutien moral, tes encouragements, et ta disponibilité durant ma
préparation de ce mémoire.*

*A toi Bekkara khalil, tu es un frère exceptionnel, et tu seras mon exemple éternel,
A Selma notre petite sœur.*

*Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés,
et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'études supérieures, mes aimables
amis, collègues d'étude : S Nesrine, A Meryem, M imene, k asma, X
Samia, S amina, G mohammed, S madani, M amine, G abdou ,
A et F Lazoua..*

*A l'homme de ma vie, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui
s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, à toi Adel Bali.*

*Tu es la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma
vie et mon bonheur.*

*Mes profonds remerciements vont également à toutes les
personnes qui nous ont aidé et soutenu de près ou de loin
principalement à tous l'effectif du service de néphrologie du PCHU tlemcen.*

Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour,

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

Chapitre I: PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE PAR DIALYSE, OU GREFFE.....1

I-INTRODUCTION.2

II-PHYSIOPATHOLOGIE RENALE.2

III-INSUFFISANCE RENALE.....3

III-1-définition.3

III-2-classification de la maladie rénale chronique.3

IV-INCIDENCE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE EN ALGERIE.....5

V-LES TRAITEMENTS DE SUPPLEANCE RENALE.....6

V-1-L'hémodialyse.....6

V-2- La dialyse péritonéale..... 7

V-3- La transplantation rénale.....11

VI- TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR.....11

VI-1- rappel sur la réponse allo-immune.....11

VI-2- la stratégie thérapeutique de l'immunosuppression.....12

VI-3- Les principaux effets indésirables des immunosuppresseurs.16

CHAPITRE 2 : HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE.....18

I-INTRODUCTION.....19

II-EPIDEMIOLOGIE DE L'HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS

L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE.....19

II-1- facteurs de risque des hyperparathyroidies secondaires réfractaires..... 19

II-1-1- le sexe féminin.....20

II-1-2- la race.....20

II-1-3- l'âge précoce de dialyse.....20

II-1-4- la modalité de suppléance de la fonction rénale.....	20
II-1-5- la néphropathie diabétique.....	20
II-1-6- la transplantation rénale chez un patient dialysé.....	20
III- LES INTERVENANTS DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE.....	21
III-I- CALCIUM.....	21
III-2- PHOSPHATE.....	26
III-3- PARATHORMONE.....	29
IV-4- VITAMINE D.....	34
IV-PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE....	38
IV-1- les anomalies du métabolisme phosphocalcique induites par la maladie rénale Chronique.....	39
IV-1-1- FGF23.....	39
IV-1-2- la diminution de la synthèse rénale du calcitriol.....	40
IV-1-3- les anomalies des glandes parathyroïdes	40
IV-1-4- l'ostéodystrophie rénale.....	41
V- EXPRESSION BIOLOGIQUE DE L'HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE	41
VI- EXPRESSION CLINIQUE DE L'HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE... 	42
VII- PREVENTION ET CONTROLE DE L'HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE.....	44
Chapitre III : HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE APRES TRANSPLANTATION RENALE.....	47
I-Physiopathologie.....	48
I-1- Risque de l'hyperparathyroïdie tertiaire ou autonomisée.....	48
I-2- Hyperparathyroïdie autonomisée et os.....	48
I-3- Hyperparathyroïdie autonomisée et calcifications rénales.....	48
I-4- Hyperparathyroïdie autonomisée et calcifications vasculaires.....	49
I-5- Recommandations.....	49
II- Expressions biologiques.....	50
II-1- Parathormone.....	50

II-2- Vitamine D.....	50
II-3- Calcium.....	50
II-Phosphore.....	51
II-5- Phosphatases alcalines.....	51
III- Ostéodystrophie rénale.....	53
III-1- Facteurs d'atteinte osseuse après transplantation rénale.....	53
III-2- Remodelage osseux.....	53
III-3- Nosologie.....	55
III-4- Variétés hystopathogéniques et leur étiopathogénie.....	55
IV- Perte osseuse et risque fracturaire après transplantation.....	58
IV-1- Perte osseuse.....	58
IV-2- Risque de fracture.....	58
V- Complications de la greffe rénale.....	59
V-1- Ostéopénie et ostéoporose.....	59
V-2- Ostéonécrose (nécrose avasculaire ou ischémique).....	60
V-.3- Douleurs osseuses.....	61
V-4- Hyperuricémie et goutte.....	61
VI- Recommandations pour la prévention et le traitement de la perte osseuse après transplantation.....	62
Chapitre IV : PRESENTATION DE L'ETUDE.....	64
I-problématique	64
I-1- Objectif de l'étude.....	64
II- Matériels et méthodes	65
II-1-Type d'étude	65
II-2-Facteurs de risque étudiés.....	65
II-3-Population	65
II-4-Consentement	65
III- Recueil des informations.....	66
VI-Paramètres étudiés	66

V-Prélèvement et conservation	67
VI-Dosage sérique des paramètres biochimiques.....	68
VI-1-Dosage du calcium	68
VI-2-Dosage du phosphore	72
VI-3-Dosage des phosphatases alcalines	76
VI-4-Dosage de la parathormone PTH intacte.....	80
VI-5-Dosage de la vitamine 25 OH D	86
Chapitre IV : RESULTAS.....	92
I-Echantillon analysé	93
II-Caractéristiques de la population	93
II-1-Répartition en fonction des données épidémiologiques.....	93
II-2-Répartition des malades en fonction du sexe.....	94
II-3-Répartition des malades en fonction de la néphropathie causale.....	94
II-4-Répartition en fonction de la date de greffe.	95
II-5-Répartition des patients en fonction du lieu de greffe.....	95
II-6-Répartition des malades en fonction du lien de parenté avec le donneur.....	96
II-7-Répartition des patients en fonction de la compatibilité HLA.....	96
III-Résultats du bilan phosphocalcique, PAL, PTH et vitamine D de la population en post-greffe	97
III-1- Répartition selon le statut calcique	97
III-2-Répartition selon le statut phosphaté	97
III-3-Répartition selon le taux des phosphatases alcalines	98
III-4-Prévalence de l'hyperparathyroïdie.....	98
III-5-Répartition de la population en fonction du taux de vitamine D	99

IV-Evolution des bilans en pré et post-greffe	100
IV -1-Distribution des taux de PTH avant et après greffe.....	100
IV -2-Distribution des taux de phosphore avant et après greffe	102
IV -3-Distribution des taux de PAL avant et après greffe	103
IV -4-Distribution des taux de calcium avant et après greffe	104
V-Corrélation entre la PTH et le bilan phosphocalcique	105
V-1-Corrélation entre PTH et vit D	105
V-2-Corrélation entre PTH et phosphore	105
V-3-Corrélation entre PTH et PAL.....	106
V-4-Corrélation entre PTH et calcémie	106
CHAPITRE VI DISCUSSION.....	108
CONCLUSION.....	113
BIBLIOGRAPHIE.....	115
ANNEXES.....	124

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des différents stades de l'IRC.....	4
Tableau 2 : Représentation des posologies de corticoïdes chez un greffé.....	15
Tableau 3 : Principaux effets indésirables des immunosuppresseurs.....	17
Tableau 4 : Sources alimentaires de vitamine D.....	35
Tableau 5 : Principaux indicateurs biologiques des principales causes d'HPT IIaire.....	42
Tableau 6 : Suivi biologique phosphocalcique des patients greffés, d'après les recommandations K-DIGO 2010.....	49
Tableau 7 : Marqueurs de la résorption et de la formation osseuse (adapté de Christgau et Cloos).....	54
Tableau 8 : Classification Turnover Minéralisation Volume (TMV) des différents types d'ostéodystrophie rénale en histomorphométrie.....	55
Tableau 9 : Normes des paramètres étudiés, du laboratoire d'analyse, CHU Tlemcen.....	67
Tableau 10 : Résumé des conditions de prélèvements concernant chaque paramètre biologique étudié.....	68
Tableau 11 : Réactifs utilisés pour le dosage colorimétrique du calcium.....	69
Tableau 12 : Concentrations des calibrateurs utilisés pour le dosage du calcium.....	70
Tableau 13 : Concentrations et intervalles de contrôle (QC1, QC2, QC3) du calcium sérique.....	70
Tableau 14 : Préparation du blanc, du standard, et des échantillons.....	71
Tableau 15 : Réactifs utilisés pour le dosage spectrophotométrique du phosphore.....	72
Tableau 16 : Concentrations des calibrateurs utilisés pour le dosage du phosphore.....	73
Tableau 17 : Concentrations et plages des contrôles (QC1, QC2, QC3) du phosphore sérique.....	73
Tableau 18 : Les différents volumes nécessaires pour le dosage du phosphore.....	74
Tableau 19 : Précision du dosage du phosphore.....	74
Tableau 20 : Limites de Précision du dosage du phosphore.....	75
Tableau 21 : Concentrations des substances interférentes avec le phosphore.....	75
Tableau 22 : Composition des différents réactifs utilisés pour le dosage des PAL.....	77
Tableau 23 : Concentrations des calibrateurs des PAL.....	77
Tableau 24 : Concentrations et intervalles de contrôle (QC1, QC2, QC3) des PAL.....	78
Tableau 25 : Répétabilité intra-séries du dosage des PAL.....	79
Tableau 26 : Reproductibilité inter-série du dosage des PAL.....	79

Tableau 27 : Compositions des différents réactifs utilisés pour le dosage de la PTH.	80
Tableau 28 : Concentrations des différents calibrateurs de la PTH.	81
Tableau 29 : Concentrations et plages des contrôles (QC1, QC2, QC3) de la parathormone.	82
Tableau 30 : Résumé des paramètres de l'étude.	83
Tableau 31 : Concentrations des différents fragments de PTH ayant une réactivité croisée nulle.	84
Tableau 32 : Résumé des concentrations de substances potentiellement interférentes avec la PTH.	84
Tableau 33 : Reproductibilité du dosage ARCHITECT Intact PTH avec protocole URGENTS.	85
Tableau 34 : Reproductibilité du dosage ARCHITECT Intact PTH avec le protocole de routine.	86
Tableau 35 : Composition des différents réactifs utilisés pour le dosage de la vitamine D. .	87
Tableau 36 : Concentrations des calibrateurs de la vitamine D.	88
Tableau 37 : Concentrations et plages de contrôles (QC1, QC2, QC3) de la vitamine D.	88
Tableau 38 : Concentrations des substances ayant une réactivité croisée potentielle avec la vitamine D.	90
Tableau 39 : Concentrations des substances potentiellement interférentes avec la vitamine D.	91
Tableau 40 : Données de l'âge et de la clairance de créatinine des 34 patients.	93
Tableau 41 : Répartition des patients selon la comorbidité associée.	93
Tableau 42 : Concentrations moyennes des PTH (pg/ml) en pré et postopératoire chez 34 patients.	100
Tableau 43 : Concentrations moyennes du phosphore (mg/l) en pré et post-opératoire chez 34 patients.	102
Tableau 44 : Concentrations moyennes des PAL (U/l) en pré et post-opératoire chez 34 patients.	103

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Principe de l'hémodialyse.....	7
Figure 2 : Représentation de la réponse alloimmune.....	11
Figure 3 : Représentation des différents mécanismes d'action des immunosuppresseurs. ...	16
Figure 4 : Schéma de l'absorption du calcium au niveau de l'entérocyte.....	21
Figure 5 : Représentation schématique des flux d'entrée et de sortie du calcium à l'équilibre chez un individu de 70Kg.	24
Figure 6 : Relation entre le calcium plasmatique et urinaire à jeun corrigée pour la filtration glomérulaire.	25
Figure 7 : Schéma de la réabsorption des phosphates par les cellules tubulaires proximales.	27
Figure 8 : Représentation schématique de la régulation de la calcémie et de la phosphatémie par les hormones calcitropes et la PTH.....	28
Figure 9 : Structure de la molécule pré-pro-parathormone.	29
Figure 10 : Relation sigmoïde liant la sécrétion de parathormone PTH à la concentration plasmatique du calcium.....	31
Figure 11 : Voies de transduction impliquées dans la réponse à l'activation cellulaire du récepteur du calcium (CaSR).	32
Figure 12 : Principaux facteurs de la régulation de la parathormone et ses principales actions.	33
Figure 13 : Représentation des mécanismes physiopathologiques de l'hyperparathyroïdie secondaire dans l'insuffisance rénale chronique..	38
Figure 14 : SIEMENS RL dimension max.	69
Figure 15 : HUMASTAR 300.....	76
Figure 16 : ARCHITECT <i>i1000sr</i>	80
Figure 17 : Répartition des malades selon le sexe.	94
Figure 18 : Répartition des patients selon la néphropathie causale.....	94
Figure 19 : Répartition des malades en fonction de leur date de greffe.....	95
Figure 20 : Répartition des malades selon le lieu de greffe.	95
Figure 21 : Répartition des patients selon le lien de parenté avec le donneur.	96
Figure 22 : Répartition des patients selon la compatibilité avec complexe HLA.	96
Figure 23 : Répartition de la population en fonction de la calcémie.....	97
Figure 24 : Répartition de la population en fonction de la phosphorémie.....	9
Figure 25 : Répartition de la population en fonction du taux plasmatique des phosphatases alcalines.....	98

Figure 26 : Répartition de la population selon le taux plasmatique de PTH.....	98
Figure 27 : Répartition de la population selon la sévérité de l'HPT II aire.	99
Figure 28 : Répartition de la population en fonction du taux plasmatique de vit D (25OHD).	99
Figure 29 : Répartition des taux plasmatiques de PTH en pré et post-greffe.....	100
Figure 30 : Barre d'erreurs de répartition des valeurs moyennes de PTH en pré et post-greffe.	101
Figure 31 : Barre d'erreurs de répartition des valeurs moyennes de phosphore en pré et post- greffe.	102
Figure 32 : Barre d'erreurs de répartition des valeurs moyennes de PAL en pré et post-greffe.	103
Figure 33 : Barre d'erreurs de répartition des valeurs moyennes de calcium en pré et post- greffe.	104
Figure 34 : Courbe de régression liant la PTH et la vitamine D.	105
Figure 35 : Courbe de régression liant la PTH et le taux plasmatique de phosphore.	105
Figure 36 : Courbe de régression liant la PTH et le taux plasmatique des PAL.....	106
Figure 37 : Courbe de régression liant la PTH et le taux plasmatique de calcium.	106

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE I : Recommandations de l'Agence de Biomédecine pour l'évaluation du donneur vivant.

ANNEXE II : Fiche de suivi des patients greffes

ANNEXE III : Fiche de demande d'examen.

LISTE DES ABREVIATIONS

ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé
AA	Acide arachidonique
Ac	Adénylate cyclase
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
AST	American Society of Transplantation
bAP	Bone alcalin phosphatase
CaSR	Calcium sensing receptor
CBP	Calcium Binding Protein
CMV	Cytomégalovirus
CSA	CyclosporineA
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DMO	Densité de la minéralisation osseuse
DP	Dialyse péritonéale
EBV	Eppstan bar virus
ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine
ECG	Electrocardiogramme
EER	Epuration extra rénale
EPO	Erythropoïétine
FGF	Fibroblast Growth Factor
FNS	Formule numération sanguine
HETE	Acide hydroxyeicasotétraénoïque
HIV	Human immunodeficiency virus
HLA	Human Leukocyte antigen
HS	Hyperparathyroïdie secondaire
HTA	hypertension artérielle
HTLV1	Human T-lymphotropic virus 1
IL	Interleukine
IR	Insuffisance rénale
IRC	Insuffisance rénale chronique
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MDRD	Modification of the Diet in Renal Disease
MPA	Mycophenolic acid

LISTE DES ABREVIATIONS

MRC	Maladie rénale chronique
NFAT	Nuclear factor of activated T-cells
NFK	National Kidney Foundation
NFκB	Nuclear factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
ODR	ostéodystrophie rénale
OPA	ostéopathie adynamique
PAL	Phosphatases alcalines
PAL_t	Phosphatases alcaline totale
PAO	phosphatases alcaline osseuse
PKC	Protéine kinase c
PLC	Phospholipase c
PSA	Antigène prostatique spécifique
PTH	Parathormone
PTH_i	parathormone intacte
PTHR	Parathormon receptor
RAI	Recherche d'agglutinines irrégulières
SAA	Spectrophotométrie d'absorption atomique
tAP	Total alcalin phosphatase
TCD	Tube contourné distale
TCP	Tube contourné proximal
TCR	Récepteur des cellules T
TMPI	Transport maximal des phosphates inorganiques
TMV	Turn over, minéralisation, volume
VDBp	Vitamin D Binding Protein
VDR	Vitamine D receptor
VDRE	Vitamine D receptor

Introduction générale

Par sa prévalence en augmentation constante et par ses complications cliniques dévastatrices, l'insuffisance rénale chronique (IRC) est aujourd'hui un problème mondial de santé publique.

Le rein perdant ses fonctions endocrines et exocrines, aboutit à un déséquilibre du métabolisme phosphocalcique se traduisant par l'incapacité du rein à filtrer le phosphore et à réabsorber le calcium. Ceci stimule la sécrétion de la parathormone qui tente de résoudre le désordre en agissant sur le rein qui désormais n'est plus fonctionnel.

Atteignant son niveau maximal de sécrétion, l'hyperplasie parathyroïdienne s'installe, engendrant une répartition moins uniforme des récepteurs de calcitriol ; le taux plasmatique de PTH atteint le plafond et une hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale se déclare.

La vitamine D a un rôle majeur dans l'inhibition de la parathormone. Pour une résolution de l'hyperparathyroïdie, il est souvent nécessaire de contrôler son taux plasmatique.

L'hyperparathyroïdie joue un rôle important dans le développement de l'ostéodystrophie rénale et probablement dans d'autres complications du syndrome urémique (calcifications vasculaires, fibrose-hypertrophie ventriculaire gauche, anémie, résistance à l'insuline, etc).

Elle induit une ostéoclastose prédominante et un remplacement de l'os par un tissu ostéoïde fibreux qui augmente sa fragilité. Elle se manifeste biologiquement par une augmentation des phosphatases alcalines dont l'élévation n'est pas influencée par l'insuffisance rénale chronique.

Les troubles phosphocalciques qui accompagnent l'hyperparathyroïdie secondaire, contribuent également de façon majeure aux calcifications vasculaires qui augmentent la mortalité cardiovasculaire au cours de l'IRC

Après transplantation rénale, la synthèse de calcitriol par le rein greffé et la diminution de la phosphorémie par restauration de l'excrétion urinaire de phosphore entraînent :

- la diminution de la résorption osseuse, attestée par une diminution du taux de phosphatases alcalines ;
- la diminution des taux plasmatiques de parathormone(PTH) par involution progressive de

l'hyperplasie des glandes parathyroïdes ; cette involution et la diminution du taux de PTH prennent souvent plusieurs mois .Une parathyroïdectomie peut s'imposer lorsque l'hyperparathyroïdisme est floride

L'hyperparathyroïdie secondaire chez l'insuffisant rénal est largement bien définie et bien prise en charge. En revanche, après transplantation rénale, malgré que les patients soient bien suivis au niveau du traitement immunosuppresseur, des atteintes cardiaques, des complications infectieuses...,l'hyperparathyroïdie est souvent négligée

Il paraît donc impératif de prendre des mesures efficaces en vue d'améliorer la prise en charge de l'hyperparathyroïdie secondaire après transplantation rénale.

La démarche permettant un bon suivi médical des transplantés rénaux concernant l'hyperparathyroïdie doit être non seulement bien établie par les médecins traitant mais aussi correctement appliquée par le patient lui-même..

Ce présent mémoire s'articule autour de deux axes principaux :

- Une revue bibliographique portant sur l'hyperparathyroïdie secondaire en pré et post-transplantation rénale.
- Une étude ayant pour but d'évaluer l'effet de la transplantation rénale sur la résolution complète ou partielle de l'hyperparathyroïdie secondaire pour une meilleure prise en charge des patients.

Chapitre I : Prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale par dialyse ou greffe

CHAPITRE I : Prise en charge de l'IRCT par dialyse ou greffe

I-Introduction :

La maladie rénale chronique (IRC) est reconnue comme un important problème de santé publique à l'échelle mondiale, elle affecte 10 à 16% de la population adulte en Asie, en Australie, en Europe et aux USA. (Wen, 2008).

C'est un syndrome correspondant à une réduction permanente et irréversible des fonctions rénales, qui aboutira à l'incapacité définitive des reins à accomplir ses fonctions endocrines et exocrines.

Le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est la transplantation ou la dialyse rénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale), qui sont lourdes et contraignantes. De ces trois traitements, la greffe rénale est la seule permettant de redonner une vie « presque normale » au prix d'un traitement immunosuppresseur à vie et d'une surveillance médicale indéfiniment poursuivie.

II-Physiopathologie rénale :

Les reins sont des organes vitaux, ils assurent trois fonctions principales :

- A. **Elimination des toxines** : notamment les toxines dérivées du catabolisme azoté (urée, créatinine, acide urique), les toxines exogènes (médicaments, toxiques et leurs métabolites), les protéines de petit poids moléculaire (α 2microglobuline) et les hormones polypeptidiques (insuline, glucagon). (Simon, 2007).
- B. **Maintien de l'homéostasie** : permettent le maintien de l'équilibre hydro électrolytique, de l'équilibre acide-base et l'élaboration de l'urine.
- C. **Fonctions endocrines** : les reins assurent la synthèse de :
 - ↳ **La rénine** : c'est une enzyme qui transforme l'angiotensinogène en angiotensine I qui est converti par la suite en angiotensine II (puissant vasoconstricteur) par l'enzyme de conversion (ECA) ;
 - ↳ **L'érythropoïétine (EPO)**: c'est une hormone glycopeptidique produite dans le rein, elle stimule la formation des globules rouges dans la moelle osseuse ;
 - ↳ **La vitamine D active** : produite par transformation de la 1α -25 dihydroxyvitamine D3 en 1α -25 dihydroxy-vitamine D3 par la 1α -hydroxylase.

III- Insuffisance rénale chronique terminale :

III-1-Définitions :

La maladie rénale chronique (MRC) est définie, indépendamment de sa cause, par la présence pendant plus de 3 mois de marqueurs d'atteinte rénale ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) au dessous de $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. **(Clinical Practice, 2012)**.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est la destruction irréversible des néphrons fonctionnels. Les néphrons indemnes s'adaptent de manière à compenser la perte de filtration glomérulaire. L'hyper filtration de ces néphrons permet à la maladie de passer inaperçue jusqu'à la limite de 25% de néphrons fonctionnels. Cette capacité d'adaptation n'est cependant vraie que dans les situations stables ; les facteurs de déséquilibre étant nombreux.

Au stade de l'IRC terminale, il n'en reste plus que 10% de ces néphrons. Il s'agit d'une maladie chronique évolutive, longtemps silencieuse et qui nécessite au stade terminal un traitement de suppléance par dialyse ou greffe rénale. **(Simon, 2000)**.

Lors des variations brutales de l'apport en eau et en sels, les patients IRC peuvent développer des anomalies hydro électrolytiques graves. **(Maschio, 2000)**.

III-2- Classification de la maladie rénale chronique :

La **National Kidney Foundation (NFK)** a classé la MRC en cinq stades correspondant à une dégradation progressive de la fonction rénale par réduction néphrotique comme le montre le **tableau 1**.

CHAPITRE I : Prise en charge de l'IRCT par dialyse ou greffe

Tableau 1 : Classification des différents stades de l'IRC. (National Kidney Foundation, 2002).

STADE	DEFINITION	DFG (ml/min/1,73 m ²)
STADE 1	Maladie rénale chronique	DFG : 90
STADE 2	IR débutante	90 > DFG ≥ 60
STADE 3	IR modérée	60 > DFG ≥ 30
STADE 4	IR sévère	30 > DFG ≥ 15
STADE 5	IR terminale	DFG < 15

MRC : Maladie rénale chronique, **DFG** : débit de filtration glomérulaire, **IR** : insuffisance rénale.

Le DFG est une mesure ou une estimation de la fonction rénale par plusieurs formules, les plus couramment utilisées étant celles de **COCKROFT** et **GAULT** et celle du **MDRD** (Modification of the Diet in Renal Disease). L'utilisation de ces formules est recommandée par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (**ANAES**) et par la National Kidney Foundation (**NKF**).

✓ **Formule de Cockroft & Gault :**

$$\text{DFG} = ((140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times \text{K}) / \text{créatininémie} (\mu\text{mol/l}).$$

Avec **K** = 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme.

C'est la formule la plus utilisée pour évaluer le DFG, elle tient compte de l'âge, du poids et du taux de la créatinine plasmatique. Cependant, elle tend à sous-estimer fortement le DFG chez les malades de plus de 65 ans en accordant une trop grande importance à l'âge. Ceci conduit à classer à tort des malades en IRC. Inversement, cette formule surestime le DFG chez les patients obèses.

CHAPITRE I : Prise en charge de l'IRCT par dialyse ou greffe

✓ Formule du MDRD:

$$\text{DFG} = 186.3 \times (\text{Créatininémie en } \mu\text{mol/l} / 88.4)^{-1.154} \times (\text{âge en années})^{-0.203} \times \text{K}.$$

Avec **K** = 1 chez les hommes, 0.742 chez les femmes et 1.212 chez les sujets de race noire.

Dans la formule du MDRD, le poids n'est pas pris en compte. Elle est appliquée pour une surface corporelle moyenne de 1,73m². Le résultat du DFG est exprimé en (ml/min/1.73m²). (Maschio, 2000).

IV- Incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale en Algérie :

L'incidence de l'IRC ne cesse de croître en Algérie. Le nombre de patients atteints est passé de 10 en 1977 à 2000 en 1997. Elle a atteint 408 personnes par million d'habitants en 2009 et à 13 000 patients en 2011. (Rayane, 2011).

On estime environ 6 millions d'Algériens qui présentent un risque d'atteinte rénale, et 1,5 million le nombre de ceux qui ont une MRC. L'IRC touche 20 % des hypertendus, 30 % des patients dyslipidémiques, 25 % des sujets âgés de plus de 60 ans et 60% des cancéreux.

Le nombre des nouveaux cas de malades présentant une IRCT qui nécessite un traitement soit par dialyse, soit par transplantation, est estimé à 3500 cas par an. Chez l'enfant, on recense 150 nouveaux cas par année. (Rayane, 2008).

Environ 16000 malades ayant un âge moyen de 40 ans sont traités par hémodialyse au niveau de 250 unités d'hémodialyse (étatiques et privées) réparties à travers le territoire national. (Boukhaloua, 2009). Près de 400 patients sont traités par dialyse péritonéale. (Rayane, 2011).

Malheureusement, le nombre de donneurs vivants pour la greffe d'un parent du premier degré est très réduit. Ce chiffre était inférieur à 1% en 2009 et en 2010. Seulement 1 000 greffes rénales ont été réalisées depuis 1986 pour des patients algériens souffrant d'IRCT, dont 600 greffes en Algérie et 400 à l'étranger. (Rayane, 2011).

CHAPITRE I : Prise en charge de l'IRCT par dialyse ou greffe

Un plan d'action pour la prise en charge de l'IRC devrait être lancé au cours du mois de juin 2014 avec un état des lieux de l'IRC afin de déterminer, avec exactitude, le nombre des malades par des données et des statistiques qui figureront dans le registre national de l'IRC. (Rayane, 2014).

V- Traitements de suppléance rénale :

Quand l'IRC arrive au stade terminal, les reins n'assurent plus leurs fonctions, il est donc indispensable de suppléer ces fonctions défaillantes. Autrement, il s'en suit la mort rénale qui conduit à la mort du patient.

Il existe deux grands traitements de suppléance rénale: la transplantation rénale et la dialyse ou l'épuration extra rénale (EER).

Les recommandations préconisent l'initiation d'un traitement de suppléance à partir d'une clairance de créatinine de 15 ml/min.

V-1- Hémodialyse :

V-1-1- Définition :

L'hémodialyse est une méthode d'épuration extra corporelle du sang, proposée aux patients ayant une IRC terminale.

Elle remplace la fonction de filtration du sang normalement assurée par les reins. On l'appelle périodique parce qu'elle n'est pas continue comme la fonction rénale naturelle. Elle se fait, le plus souvent, à raison de 3 séances par semaine pendant une durée de 4 heures environ par séance.

V-1-2-Principe :

L'hémodialyse repose sur un échange de différentes molécules entre le sang du malade et le dialysat de composition proche de celle du plasma normal, à travers une membrane semi perméable.

CHAPITRE I : Prise en charge de l'IRCT par dialyse ou greffe

En effet, le sang du patient dialysé circule à l'intérieur d'une cartouche qui contient une membrane très fine appelée la membrane dialysante.

À l'intérieur de ce dispositif, schématisé dans la **figure 1**, circule à contre courant le liquide de dialyse (ou dialysat) qui est à base d'eau et de sels minéraux. Le sang et le liquide de dialyse ne sont jamais en contact direct dans la cartouche, ils sont séparés par la membrane dialysante.

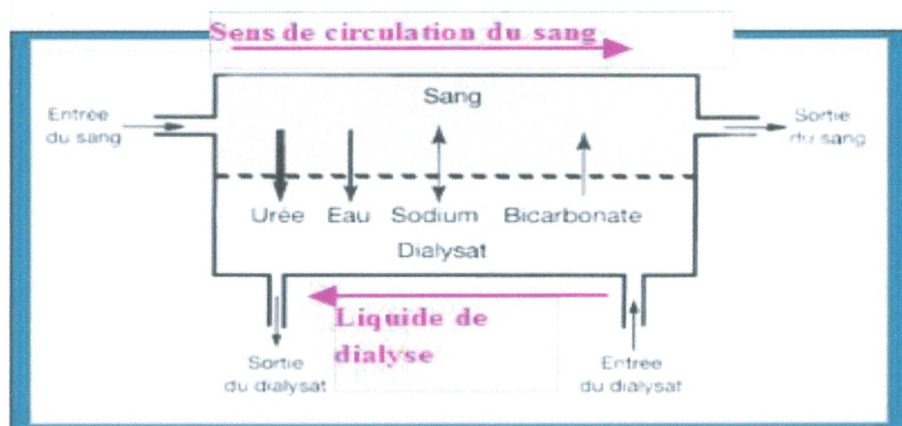


Figure 1 : Principe de l'hémodialyse. (Simon, 2000).

V-2-Dialyse péritonéale :

V-2-1-Principe :

Cette technique repose sur l'utilisation du péritoine ; une membrane richement vascularisée et de grande surface, comme membrane permettant les échanges entre le sang du malade et le dialysat.

En pratique, un cathéter est introduit dans la cavité péritonéale pour fournir un accès permanent. Deux litres de dialysat stérile sont injectés dans la cavité péritonéale. Cette solution séjourne à l'intérieur de la cavité pendant environ 6 heures. Durant ce temps, se fait l'échange entre le sang du patient et le dialysat à travers le péritoine.

L'eau en excès et les déchets toxiques sont éliminés dans le dialysat au moment du drainage.

Chez quelques patients, le péritoine peut cesser d'être efficace en tant que membrane de dialyse. Il peut y avoir plusieurs causes à cela, parmi lesquelles, des infections répétées ou l'effet du glucose du liquide de dialyse.

CHAPITRE I : Prise en charge de l'IRCT par dialyse ou greffe

Dans ce cas, il peut être nécessaire de compléter la dialyse péritonéale (DP) par l'hémodialyse, et ultérieurement de procéder à un transfert définitif en hémodialyse. (**Renalinfo, 2008**).

✓ **Avantages de la dialyse péritonéale :**

Les principaux avantages de la dialyse péritonéale sont :

- **Le coût moindre :** elle est pratiquée à domicile et est moins coûteuse que l'hémodialyse à domicile.
- **Une meilleure qualité de vie :** les patients sont moins souvent hospitalisés car ils sont en meilleur état général.

En revanche, elle s'adresse principalement à des sujets autonomes et jeunes ce qui est loin d'être le cas de la majorité des patients dialysés. (**Grenêche, 2005**).

V-3-Transplantation rénale :

V-3-1-Définition :

La transplantation rénale est une intervention chirurgicale au cours de laquelle on implante dans l'organisme, au niveau de la fosse iliaque, un rein sain provenant d'un donneur vivant ou décédé. Son efficacité dans l'épuration des déchets azotés (urée, créatinine, ...) et dans le contrôle de l'équilibre hydro électrolytique est nettement supérieure à celle des deux techniques de dialyse. De plus, elle permet de restaurer la fonction endocrine rénale (synthèse d'Erythropoïétine, hydroxylation de la vitamine D).

Les femmes enceintes atteintes d'IRC mènent plus facilement leur grossesses à terme après transplantation rénale que par dialyse.

V-3-2-Type de donneur :

-Cas du donneur vivant:

Depuis la révision de la loi de bioéthique d'août 2004, un donneur vivant doit avoir la qualité de père ou mère du receveur.

CHAPITRE I : Prise en charge de l'IRCT par dialyse ou greffe

Par dérogation, peuvent être autorisés à se prêter à un prélèvement d'organe dans l'intérêt thérapeutique direct d'un receveur :

- Son conjoint ;
- Ses frères ou sœurs ;
- Ses fils ou filles ;
- Ses grands parents ;
- Ses oncles ou tantes ;
- Ses cousins germains ou cousines germaines ;
- Le conjoint de son père ou de sa mère ;
- Et toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur.

✓ Les critères médicaux :

Le donneur doit avoir un groupe sanguin compatible avec celui du receveur :

- Un donneur du groupe O peut donner à un receveur du groupe O, A, B ou AB ;
- Un donneur du groupe A peut donner à un receveur du groupe A ou AB ;
- Un donneur du groupe B peut donner à un receveur du groupe B ou AB ;
- Un donneur du groupe AB ne peut donner qu'à un receveur du groupe AB.

Un bilan rénal général et un examen psychologique sont réalisés pour écarter tout risque de complication après le don. Ce bilan doit être normal avant d'entamer la procédure du don.

-Cas de donneur décédé:

Un rein sain provenant d'une personne décédée subitement est transplanté dans l'organisme du receveur. Avant que ce rein soit greffé, une série d'analyses médicales est effectuée afin de déterminer s'il est compatible avec le receveur. Par ailleurs, la famille du donneur doit consentir au don d'organe.

CHAPITRE I : Prise en charge de l'IRCT par dialyse ou greffe

V-3-3- Bilan Préopératoire :

A-Bilan du donneur :

Il est établi à partir des recommandations de l'agence de biomédecine (**Annexe I**). Le donneur potentiel s'entretient seul avec le néphrologue qui lui explique les avantages et les inconvénients de la greffe par donneur vivant apparenté et les risques qu'il encoure. Il lui fournit un document d'information écrit et réalise un premier bilan de faisabilité (groupe sanguin, typage HLA, cross match) afin de déterminer les investigations ultérieures.

Si celui-ci est positif, il y a ouverture d'un dossier commun néphro-uro-anesthésie qui est géré par un infirmier référent pré-greffe, dépendant de l'unité de transplantation.

B- Bilan du receveur :

Le bilan pré-greffe est le même avant toute transplantation quelque soit l'origine du rein ; il est réalisé par le néphrologue traitant avant l'inscription du patient sur la liste d'attente de greffe. Les modalités de cette inscription sont identiques quel que soit la provenance du greffon. L'ensemble des examens suivants doit être réalisé après une consultation avec le néphrologue, l'urologue et l'anesthésiste :

- ↪ Un bilan biologique (groupe sanguin, RAI, typage HLA, Anticorps leucocytoplaquettaires, sérologies CMV, HIV, hépatites B et C, toxoplasmose, EBV, HTLV1 et 2, syphilis) ;
- ↪ Un ECG et une échographie cardiaque (associés à une épreuve d'effort, une scintigraphie ou une coronarographie selon l'avis du cardiologue) ;
- ↪ Une radiographie du thorax et de l'abdomen et une échographie abdominale ou un scanner abdominal selon l'avis du chirurgien ;
- ↪ Une échographie doppler aorto-iliaque ou une IRM angio-abdominale selon l'avis du chirurgien. En plus d'une densitométrie osseuse et d'un bilan parathyroïdien (recherche d'une hyperparathyroïdie avec une éventuelle indication chirurgicale) ;
- ↪ Une fibroscopie oeso-gastroduodénale, une consultation en ORL avec une radiographie des sinus, une consultation dentaire et un panoramique.

CHAPITRE I : Prise en charge de l'IRCT par dialyse ou greffe

- ↳ Si le patient est de sexe féminin, une consultation gynécologique avec frottis cervico-vaginal, ainsi qu'une mammographie si l'âge est supérieur à 40 ans sont réalisées.
- ↳ Si le patient est de sexe masculin et d'âge supérieur à 50 ans, le dosage des PSA est demandé.

VI-Traitement immunosuppresseur :

VI-1-Rappel sur la réponse allo-immune :

La réponse allo-immune conduit à la prolifération des lymphocytes T activés, elle est illustrée dans la **figure2**. Cette activation nécessite 3 signaux :

- **Signal 1** : reconnaissance d'un antigène porté par une cellule présentatrice de l'antigène par le récepteur (TCR) du lymphocyte T naïf. Ceci conduit par différentes voies de signalisation à l'activation des facteurs nucléaires de transcriptions NFκB, NFAT et AP-1.
- **Signal 2** : il correspond à l'engagement des molécules de surface CD40-L et CD28 qui permet le renforcement du signal 1. Il aboutit à la formation d'IL-2 par le lymphocyte.
- **Signal 3** : la liaison de l'IL-2 sur son récepteur entraîne la prolifération cellulaire des lymphocytes T et à la sécrétion de cytokines.

La sécrétion de cytokines active les lymphocytes T cytotoxiques, les lymphocytes B, les macrophages, les cellules NK (natural killer) et les cellules endothéliales. L'ensemble de ces cellules induit une destruction des tissus étrangers conduisant au rejet aigu. (**Bourbon, 2013**).

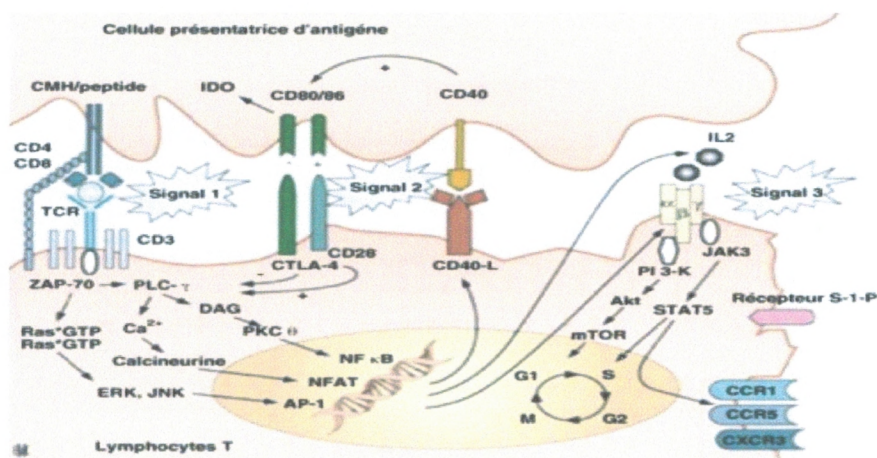


Figure 2: Représentation de la réponse allo-immune. (Balssa 2011).

CHAPITRE I : Prise en charge de l'IRCT par dialyse ou greffe

VI-2- Stratégie thérapeutique de l'immunosuppression :

La stratégie thérapeutique comprend plusieurs phases : la phase d'induction, la phase d'entretien et la phase d'entretien à long terme.

Les recommandations les plus récentes retrouvées dans la littérature sont celles émises par **KDIGO** et publiées en 2009 (**clinical practic, 2009**). Ces recommandations font suite à deux autres guides plus anciens émis par l'American Society of Transplantation (AST). (**Kasiske, 2000**).

VI-2-1-Traitement d'induction :

Le groupe **KDIGO** recommande de commencer par une association d'immunosuppresseurs avant ou au moment de la transplantation rénale, et l'utilisation d'anticorps anti-IL-2 en première intention à l'exception des patients exposés à un risque élevé de rejet où les anticorps anti-lymphocytaires sont indiqués.

A-THYMOGLOBULINE:

***Forme pharmaceutique :** la Thymoglobuline se présente sous forme de poudre lyophilisée pour solution à diluer pour perfusion.

***Mécanisme d'action :** c'est une immunoglobuline anti-thymocytes humains faite à partir de sang de lapins chez lesquels des cellules provenant du thymus humain ont été injectées. Elle existe sous forme d'anticorps poly clonaux dirigés contre de nombreux antigènes de surface (jusqu'à 23 antigènes différents Ac anti-molécules adhésion, Ac anti- HLA,...), elle provoque une lyse massive des lymphocytes T dépendant du complément et engendrant une déplétion massive et rapide des lymphocytes T humains. (**Thiyagarajan, 2013**).

***Mode d'administration :** la thymoglobuline est administrée à travers un cathéter en perfusion intraveineuse sur une période d'au moins 4 heures.

***Posologie :** la première dose de **5 mg/ml** est donnée le jour de la transplantation rénale et sera poursuivie jusqu'au cinquième jour, tout en contrôlant la formule de numération sanguine (FNS) vue que la thymoglobuline donne une leucopénie.

CHAPITRE I : Prise en charge de l'IRCT par dialyse ou greffe

B- Basiliximab:

***Forme pharmaceutique :** le Basiliximab ou Simulect® se présente sous forme de poudre blanche plus un solvant pour solution injectable ou pour perfusion.

***Mécanisme d'action :** c'est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain (IgG1) produit à partir d'une lignée cellulaire murine de myélome selon la technique de l'ADN recombinant.

Il est dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-2 (antigène CD25), qui est exprimé à la surface des lymphocytes T en réponse à une stimulation antigénique.

En se liant spécifiquement avec une grande affinité à l'antigène CD25, il empêche la liaison de l'interleukine-2 ; signal critique de prolifération des lymphocytes T ; au cours de la réponse immunitaire impliquée dans le rejet d'allogreffe. Le blocage complet et constant du récepteur de l'interleukine-2 est maintenu aussi longtemps que les taux sériques du Basiliximab dépassent 0,2µg/ml (généralement jusqu'à 4 à 6 semaines après l'administration).

Lorsque les concentrations redescendent au dessous de ce niveau, l'expression de l'antigène CD25 retourne aux valeurs initiales en 1 à 2 semaines. Le Basiliximab n'entraîne pas de myélosuppression. (Lopez,2006).

***Mode d'administration :** la solution reconstituée peut être administrée soit en injection intraveineuse en bolus, soit en perfusion intraveineuse en 20 à 30 minutes.

***Posologie :** la posologie standard totale est de 40 mg, administrée en deux doses de 20 mg chacune. La première dose de 20 mg doit être administrée dans les 2 heures qui précèdent la transplantation. La seconde dose doit être administrée 4 jours après la transplantation.

VI-2-2-Traitement immunosuppresseur initial :

Le **KDIGO** recommande l'association d'une anticalcineurine (de préférence le Tacrolimus) avec un antimétabolite (de préférence le Mycophénolate mofétil) avec ou sans corticoïdes.

Pour les patients à bas risque immunologique, le **KDIGO** suggère d'arrêter les corticoïdes durant la première semaine suivant la greffe.

CHAPITRE I : Prise en charge de l'IRCT par dialyse ou greffe

A-Inhibiteurs de la calcineurine :

Les inhibiteurs de la calcineurine constituent la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur des patients transplantés. Deux drogues sont actuellement disponibles :

- **Cyclosporine** (Sandimmun®, Neoral®) : polypeptide produit par un champignon *Tolypocladium inflatum*.
- **Tacrolimus** (Prograf ®, Advagraf®) : isolé à partir d'un champignon *Streptomyces tsukubaensis*.

***Mécanisme d'action :** ces deux molécules se lient à des récepteurs intracellulaires ubiquitaires, les immunophilines. La cyclosporine se fixe sur la cyclophiline, et le tacrolimus sur la FK-binding-protein (FKBP-12).

Les immunophilines complexées lient et inhibent la calcineurine ; une phosphatase qui active des promoteurs de la transcription de gènes de cytokines telles l'interleukine-2, l'interféron-gamma et le facteur de nécrose tumorale au sein des lymphocytes T activés.

B-Antimétabolites :

Les antimétabolites sont représentés par l'azathioprine (Imurel®) et le mycophénolate mofétil (Cellcept®, Myfortic® quand il s'agit de l'acide mycophénolique).

- **Azathioprine** : c'est un dérivé imidazolé de la 6-mercaptopurine qui est l'analogue d'une base purique, l'hypoxanthine. Son action porte sur les lymphocytes T plus que sur les B. L'azathioprine agit par inhibition de la synthèse de novo des purines et par perturbation de l'inter conversion de ces bases, bloquant ainsi la synthèse d'ADN et le passage du cycle cellulaire en phase S. Elle est métabolisée en acide thioinosinique et en nucléotides dérivés de la 6-thioguanine qui sont intégrés à l'ADN et entraînent des cassures chromosomiques ainsi que des anomalies des acides nucléiques. (Thervet, 2011).
- **Mycophénolate mofétil** : c'est l'ester 2-morpholinoéthyle du MPA. Le MPA est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase.

CHAPITRE I : Prise en charge de l'IRCT par dialyse ou greffe

Il inhibe donc, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse de novo des nucléotides à base de guanine. Etant donné que la prolifération des lymphocytes B et T est essentiellement dépendante de la synthèse de novo des purines, et que d'autres types de cellules peuvent utiliser des voies métaboliques "de suppléance", le MPA a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules.

C-Glucocorticoïdes :

En stratégie immunosuppressive, ce sont surtout la prédnisone, la prédnisolone et la méthylprédnisolone qui sont utilisées.

L'action des glucocorticoïdes est multiple et non complètement élucidée. Ils empêchent la présentation de l'antigène aux lymphocytes et inhibent la production par les macrophages d'IL-1 et d'IL-6. Ils se fixent sur des récepteurs intracellulaires, ce qui empêche la translocation nucléaire du NF- κ B étant l'un des facteurs de transcription des cytokines. Ils diminuent aussi l'expression de l'IL-2 et de l'IFN γ .

Ils possèdent aussi des effets anti-inflammatoires par inhibition de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes.

Tableau 2 : Représentation des posologies de corticoïdes chez un greffé. (CHU Tlemcen, 2014).

Jour de greffe	J1 (Pg)	J2 (Pg)	J 3 (Pg)	A vie
500 mg + 250 (per op)	250mg	120mg	80 mg	5 mg – 10mg

Pg : post greffe, **Per op :** per opératoire.

Les différents mécanismes d'action des immunosuppresseurs sont représentés dans la **figure3**.

CHAPITRE I : Prise en charge de l'IRCT par dialyse ou greffe

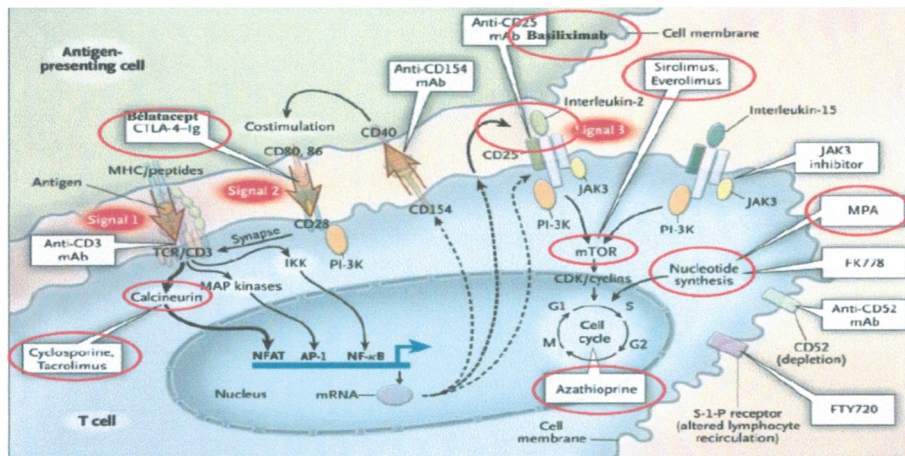


Figure 3 : Représentation des différents mécanismes d'action des immunosuppresseurs. (Abbal, 2013).

V-2-3-Traitements immunosuppresseurs d'entretien à long terme :

Le **KDIGO** préconise de diminuer les doses d'anticalcineurines 2 à 4 mois après la transplantation si aucun rejet aigu n'est survenu. Il n'est pas conseillé de les arrêter.

Les corticoïdes n'ont pas été arrêtés lors de la première semaine, il est conseillé de les poursuivre au long terme.

V-3- Principaux effets indésirables des immunosuppresseurs :

Le **tableau 3** résume les principaux effets indésirables des immunosuppresseurs avec en gras les plus fréquents.

CHAPITRE I : Prise en charge de l'IRCT par dialyse ou greffe

Tableau 3: Principaux effets indésirables des immunosuppresseurs. (Abbal, 2013).

Traitement immunosuppresseur	Effets indésirables
Ciclosporine	<p>Néphrotoxicité, hypertension artérielle, neurotoxicité (tremblements),</p> <p>hyperkaliémie, hyperglycémie, infections, augmentation du risque de</p> <p>cancer, hyperuricémie (goutte), hyperlipidémie, hypercholestérolémie,</p> <p>hypertrichose, hypertrophie gingivale, hépatotoxicité</p>
Tacrolimus	<p>Néphrotoxicité, hypertension artérielle, hyperkaliémie,</p> <p>hyperglycémie, infections, augmentation du risque de cancer, troubles</p> <p>gastro-intestinaux, neurotoxicité (tremblements)</p>
Mycophénolate Mofétil	<p>Infections, augmentation du risque de cancer, troubles gastrointestinaux, leucopénie, pancytopénie, neutropénie, acidose, trouble de la kaliémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypophosphatémie, hyperuricémie, anorexie, tremblements, vertiges, tachycardie, augmentation des enzymes hépatiques</p>
Corticoïdes	<p>Troubles métaboliques (rétention hydrosodée, hypokaliémie, hypercatabolisme protéique, ostéoporose, diabète), infections, ulcère, syndrome de Cushing, retard de cicatrisation, excitation, insomnie</p>
Anticorps anti-IL-2	<p>Apparition d'anticorps humains anti-murins, infections, augmentation du</p> <p>risque de cancer, hypersensibilité, troubles gastro-intestinaux</p>

**Chapitre II : Hyperparathyroïdie
secondaire dans l'insuffisance rénale
chronique**

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

I-Introduction :

L'hyperparathyroïdie secondaire (HS) est une forme de l'ostéodystrophie et est une complication fréquente de l'IRC. Elle représente une entité particulièrement connue et étudiée. En effet, un taux sanguin élevé de parathormone (PTH) a des répercussions majeures sur le squelette mais aussi sur d'autres organes.

La prévention des troubles du métabolisme phosphocalcique constitue un défi dans l'IRC, bien qu'au cours des années, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi de nouvelles molécules thérapeutiques.

La transplantation rénale est la greffe d'organe vascularisé la plus couramment réalisée, c'est le traitement le plus évolué de l'IRC, les deux autres étant l'hémodialyse et la dialyse péritonéale.

II-Epidémiologie de l'hyperparathyroïdie secondaire dans l'insuffisance rénale chronique :

L'hyperparathyroïdie est, à long terme, une complication fréquente observée chez l'insuffisant rénal chronique. Malgré les progrès récents et continus des thérapeutiques de suppléance rénale et pharmacologiques (contrôle de la rétention phosphorée, ajustement de la calcémie, administration intermittente de haute dose de vitamine D), la parathyroïdectomie reste nécessaire chez un certain nombre de patients.

II-1-Facteurs de risque des hyperparathyroïdies secondaires réfractaires :

Des facteurs de risque démographiques, cliniques et thérapeutiques ont été étudiés permettant d'identifier les patients pour lesquels le traitement médical doit être optimal. Ils sont incomplètement élucidés et univoques.

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

Les situations suivantes sont associées à un risque relatif (RR) plus élevé de recourir à une parathyroïdectomie chez un sujet IRC :

- **Sexe féminin :** le RR est multiplié par 2, en raison d'une hypersensibilité à l'action de la PTH associée à une dysfonction ovarienne (anovulation et aménorrhée) prédisposant à une augmentation des conséquences osseuses de l'hyperparathyroïdie. (**Malberti, 2001 ; Lim, 1980**).
- **Race :** les patients noirs sont sujets à développer une pathologie parathyroïdienne plus sévère en raison d'une masse plus importante des parathyroïdes et d'un taux circulant de PTH plus élevé par rapport aux patients de race blanche. (**Gupta, 2000**).
- **Age précoce de dialyse:** chez les sujets âgés, les taux de PTH sont moins élevés et les co-morbidités font discuter le traitement chirurgical. En revanche, la parathyroïdectomie est statistiquement moins fréquente chez les patients dont l'âge est inférieur à 55 ans. (**Malberti, 2001**).
- **Modalité de suppléance de la fonction rénale:** les patients en dialyse péritonéale présentent un RR plus élevé par rapport à ceux en hémodialyse, en raison d'un contrôle sub-optimal des phosphates. (**Billa, 2000**). Au delà de 10 ans de dialyse, le recours à la parathyroïdectomie est 3 fois plus fréquent. (**Malberti, 2001**).

Les situations ci-dessous sont liées à un (RR) moindre d'une prise en charge chirurgicale :

- **Néphropathie diabétique :** en raison d'un turnover osseux bas associé à l'hyperglycémie et à l'incapacité de l'insuline à inhiber l'excrétion de la PTH. (**Malberti, 2001**).
- **Transplantation rénale chez un patient dialysé :** malgré les progrès récents et continus des thérapeutiques de suppléance rénale et pharmacologiques (contrôle de la rétention phosphorée, ajustement de la calcémie, administration intermittente de haute dose de vitamine D), la parathyroïdectomie reste nécessaire chez un certain nombre de patients. (**Evenepol, 2004 ; Malberti, 2001**).

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

III- Intervenants du métabolisme phosphocalcique :

III-1-Calcium:

A-Absorption: les besoins en calcium (Ca^{+2}) correspondent à des apports alimentaires de l'ordre de 1g/jour. Seul 1/5 du Ca^{+2} ingéré est absorbé au niveau de l'iléon (65%) et du jéjunum (35%). L'absorption digestive se fait par deux mécanismes schématisés dans la figure 4.

a-Sécrétion passive (para cellulaire) : non saturable, concerne la moitié ou les deux tiers de l'absorption et dépend de la différence de concentration du Ca^{+2} entre le plasma et la lumière digestive. Elle prédomine quand l'apport alimentaire est très élevé.

b-Absorption active (trans cellulaire) : permettant le passage d'un tiers du Ca^{+2} . Elle est directement liée à la vitamine D et indirectement à la PTH. Elle prédomine quand l'apport alimentaire est très faible, dans des conditions physiologiques (croissance, grossesse, lactation..) ou pathologiques (granulomatoses, hyperparathyroïdie...) durant lesquelles la concentration du Calcitriol est élevée (**Lafag proust, 2004**).

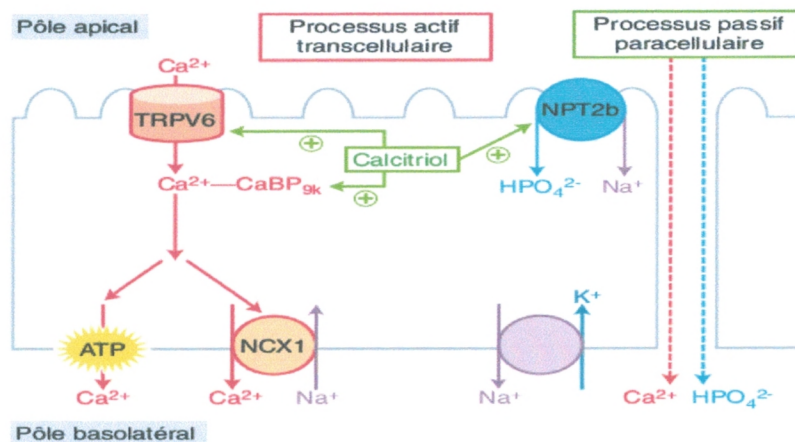


Figure 4: Schéma de l'absorption du calcium au niveau de l'entérocyte. (Courbebaisse, 2010).

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

c-Facteurs influençant l'absorption digestive du calcium :

L'absorption intestinale du Ca^{+2} peut être augmentée ou diminuée en fonction d'un certain nombre de facteurs.

✓ **Facteurs diminuant l'absorption calcique :**

Les glucocorticoïdes diminuent le transport du Ca^{+2} par interférence avec la production du calcitriol, en diminuant sa synthèse ou en augmentant son catabolisme. Le mécanisme exact est encore mal élucidé.

✓ **Facteurs augmentant l'absorption calcique :**

La quantité de Ca^{+2} ingéré joue un rôle important. Les apports diététiques sont d'autant plus nécessaires lorsque son transport actif est limité, comme chez le nourrisson ou le sujet âgé, ou quand les besoins calciques sont accrus, comme chez la femme enceinte ou lors de la puberté et la croissance rapide.

Un régime pauvre en phosphates contribue à une meilleure absorption du Ca^{+2} car d'une part, sa complexation par les phosphates dans la lumière intestinale réduisant sa solubilité et son transport transmembranaire est diminuée, et d'autre part, les apports limités en phosphates s'accompagnent d'une stimulation de la synthèse rénale du calcitriol, d'une augmentation du nombre des récepteurs de la vitamine D et donc d'une stimulation du transport actif du Ca^{+2} .

Les sucres, y compris le lactose, stimulent l'absorption intestinale du Ca^{+2} en agissant surtout au niveau des parties distales de l'intestin grêle.

L'hormone de croissance et l'hormone parathyroïdienne (PTH) ont une action indirecte sur l'absorption du Ca^{+2} par stimulation de la synthèse du calcitriol. Les estrogènes et la prolactine agissent directement sur l'intestin.

B-Distribution : la mesure par spectrophotométrie d'absorption atomique (SAA) par **Copelend en 1976** a permis d'établir les niveaux de distribution du Ca^{+2} dans l'organisme.

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

Ses résultats ont montré une répartition intra et extracellulaire comme suit :

- **En milieu extracellulaire** : le Ca^{+2} se trouve dans le plasma à des concentrations allant de 2,25 à 2,5 mmol/l (90 à 100 mg/l), il existe sous deux formes :
 - ↳ **Forme libre ou ultra filtrable** : représentant 60% du Ca^{+2} plasmatique. Elle est composée de 50% du Ca^{+2} ionisé ou actif, maintenu dans une fourchette étroite de 1,14 à 1,32 mmol/l et de 10% de Ca^{+2} complexé aux sels de phosphate, de citrate et de bicarbonate.
 - ↳ **Forme liée aux protéines plasmatiques**: essentiellement à l'albumine (80%) et à la globuline (20%). Cette fraction est non diffusible et constitue 40 à 45% du Ca^{+2} plasmatique (1mmol/l).

- **En milieu intracellulaire** : le Ca^{+2} est présent au niveau :
 - ↳ **Du tissu osseux** : qui constitue un véritable réservoir renfermant 99% du Ca^{+2} total de l'organisme (l'équivalent de 1kg pour un adulte de 70kg). Il est stocké sous forme d'hydroxyapatite et de carbonate de calcium. **(Courbebes, 2010)**.
 - ↳ **Des organites intracellulaires** : comme les mitochondries et le réticulum endoplasmique.

C-Elimination : l'élimination concerne le Ca^{+2} intestinal non absorbé (environ 500 à 800 mg/jour) et le Ca^{+2} excrété dans les urines (environ 150 mg/jour).

La PTH et la vitamine D influencent l'excrétion rénale du Ca^{+2} en augmentant sa réabsorption tubulaire en fonction des variations de la calcémie. La réabsorption du Ca^{+2} est également stimulée par la déshydratation extracellulaire, l'alcalose métabolique et la calcitonine.

Chez un adulte avec une fonction rénale normale, 225mmol du Ca^{+2} sont filtrées quotidiennement (65 à 70% au niveau du tube contourné proximal (TCP), 20 à 25% au niveau de l'anse ascendante de Henle et enfin 8 à 10% au niveau du tube contourné distale (TCD) qui seul fait l'objet d'une régulation hormonale). En revanche, 4 mmol de Ca^{+2} seulement sont excrétées dans les urines. **(Lespessailles, 2009)**.

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

D-Régulation de la calcémie : la calcémie d'un sujet normal se maintient à une valeur remarquablement stable grâce à la régulation des flux calciques entre l'os et le liquide extracellulaire, d'une part, et entre le liquide extracellulaire et le rein, d'autre part. (Houillier, 2000). Il existe trois systèmes de régulation des mouvements calciques. Il s'agit de :

- ↳ **Système régulé :** représenté par le Ca^{+2} ionisé dont la stabilité dépend de l'équilibre entre les débits d'entrée et de sortie du Ca^{+2} dans le liquide extracellulaire comme le montre la **figure 5** ;
- ↳ **Système de stockage :** représenté par le squelette qui libère le Ca^{+2} quand la calcémie ionisée diminue ;
- ↳ **Système régulateur :** représenté par les hormones calcitropes, PTH et calcitriol.

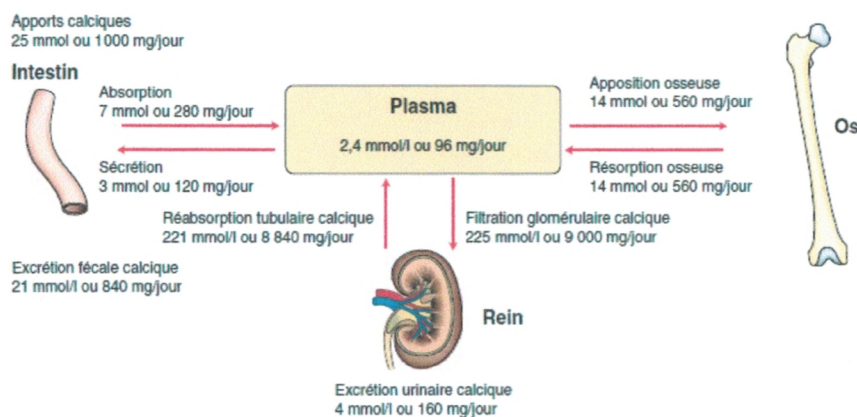


Figure 5 : Représentation schématique des flux d'entrée et de sortie du calcium à l'équilibre chez un individu de 70Kg. (Lespessailles, 2009).

La PTH a une action majeure sur la réabsorption du Ca^{+2} en augmentant son transport à travers le tube contourné distal (TCD). (Friedman, 1999). Ceci a été illustré par les travaux de perfusion calcique effectués par Peacock et Nordin en 1968 et l'établissement d'une courbe représentée dans la **figure 6** qui exprime la relation entre l'excrétion urinaire du Ca^{+2} à jeun et sa concentration plasmatique.

Il a été démontré que lors d'une hyperparathyroïdie la courbe est déplacée vers la droite indiquant que la quantité du Ca^{+2} urinaire est plus basse quelle que soit la calcémie.

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

En revanche, lors d'une hypoparathyroïdie, la courbe est déplacée vers la gauche avec augmentation de l'excrétion rénale du Ca^{+2} .

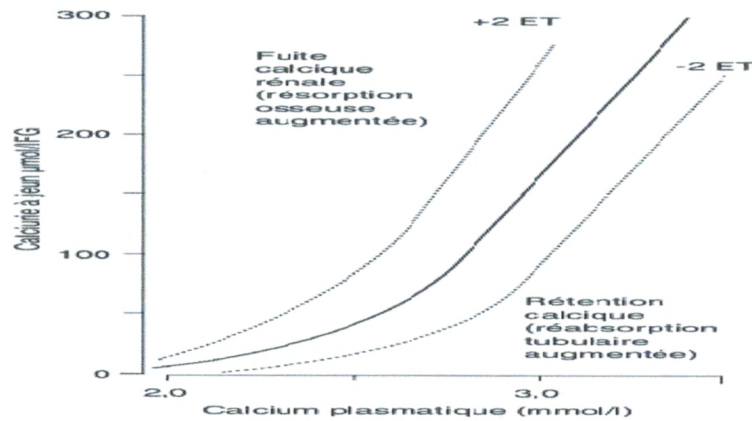


Figure 6 : Relation entre le calcium plasmatique et urinaire à jeun corrigée pour la filtration glomérulaire. (Peacock et Nordin, 1968).

Habituellement, l'absorption du Ca^{+2} alimentaire affecte transitoirement la calcémie et n'est pas impliquée dans sa régulation à court terme. Cependant, une absorption intestinale de 150 à 200 mg/jour est nécessaire pour le maintien d'un capital calcique normal, et en particulier, à la stabilité du contenu calcique osseux.

En effet, la calcémie demeure stable à jeun car la perte urinaire du Ca^{+2} ; obligatoire dans cette situation; est exactement compensée par une mobilisation du Ca^{+2} osseux responsable d'un flux calcique net de l'os vers le liquide extracellulaire. Ainsi, en l'absence d'un apport alimentaire suffisant (800 à 1000 mg/jour) et/ou d'une absorption intestinale normale, la calcémie se maintient aux dépens d'une diminution progressive du contenu calcique osseux. (Houillier, 2000).

Le remodelage osseux, c'est-à-dire l'activité continue de destruction (par les ostéoclastes) et de renouvellement (par les ostéoblastes), ne participe pas au contrôle de la calcémie parce que ces deux activités sont très étroitement coordonnées et responsables chacune d'un flux de Ca^{+2} entre l'os et le liquide extracellulaire identique mais opposé. Le flux résultant est nul. (Houillier, 2000).

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

E-Rôle du calcium : le rôle du Ca^{+2} dans l'organisme dépend de sa forme, en effet :

- **Sous forme de sels complexes :** il possède des fonctions mécaniques au niveau osseux (squelette et dents).
- **Sous forme libre ou ionisée:** il participe dans de nombreuses réactions métaboliques, les principales sont:
 - ↳ La transmission de l'influx nerveux ;
 - ↳ Le changement de la perméabilité des membranes cellulaires ;
 - ↳ La médiation de l'action cellulaire et la régulation des processus de sécrétion de nombreuses hormones ;
 - ↳ La participation à des réactions en chaîne telle que la coagulation sanguine et l'activité musculaire ;
 - ↳ L'activation enzymatique.

III-2-Phosphate :

A-Absorption : l'alimentation est la principale source des phosphates (environ 700 mg /jour). L'absorption intestinale est assez élevée (50 à 80%) au niveau du jéjunum. Elle est assurée par deux mécanismes illustrés dans la **figure 7** :

- ↳ **Passif :** non saturable, intervient quand les apports sont normaux ou élevés ;
- ↳ **Actif :** saturable, influencé par la vitamine D et intervient quand la concentration intra-luminale des phosphates est inférieure à 1mmol/l, impliquant un co-transporteur sodium/phosphate NPT2B. (**White, 1998**).

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

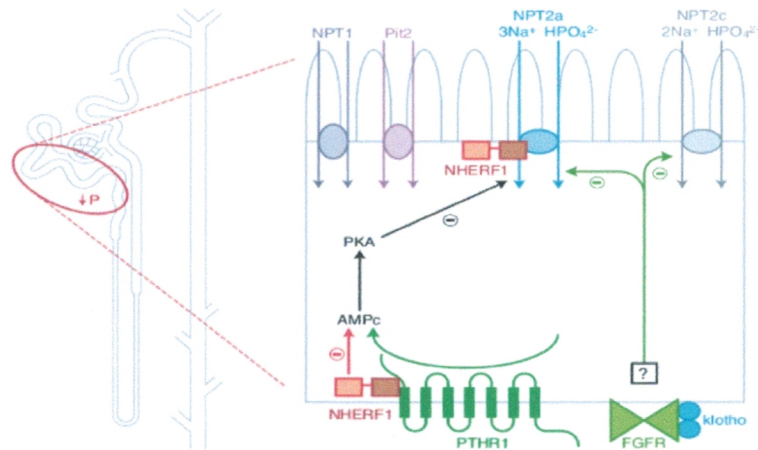


Figure 7 : Schéma de la réabsorption des phosphates par les cellules tubulaires proximales. (Courbebaisse, 2010).

FGF23: fibroblast growth factor 23; **NHERF1:** sodium-hydrogen regulatory factor 1; **PKA:** protéine kinase A; **P:** phosphate.

B-Distribution : la répartition des phosphates (Pi) est superposable à celle du Ca^{+2} entre le tissu osseux et le plasma où ils sont présents sous forme inorganique comportant :

- ↳ 55% sous forme ionisée (libre): de 25 à 45 mg/l (1 à 2 mmol /l) ;
- ↳ 35% liés à des cations ;
- ↳ 10% liés aux protéines plasmatiques.

Dans le secteur intracellulaire du tissu osseux, se trouve 85% des phosphates (550g pour un adulte de 70kg) sous forme d'hydroxyapatite.

C-Elimination : les phosphates sont éliminés dans les fèces et les urines (20% des phosphates filtrés sont excrétés). La réabsorption urinaire est caractérisée par un transport maximal des phosphates inorganiques (TrnPi) permettant ainsi de réguler leur balance en fonction des apports. La PTH intervient en diminuant la réabsorption des Pi au niveau du TCP.

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

D-Régulation de la phosphatémie : la concentration plasmatique des phosphates est régulée dans des limites plus larges que celles de la calcémie. Chez l'adulte, le rein joue un rôle primordial dans le maintien de la phosphatémie et de la balance des phosphates.

La PTH agit sur son récepteur PTHR1 et stimule la production de l'adénine mono phosphate (AMP cyclique) via l'adénylate cyclase ce qui induit l'inhibition du co-transporteur sodium/phosphate NPT2a. Le mécanisme général de la régulation du statut phosphocalcique est représenté dans la **figure 8**.

Les phosphatonines, en particulier, la FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23) possèdent un effet phosphaturiant majeur et interviennent en diminuant la réabsorption des phosphates par inhibition de la synthèse du calcitriol et la stimulation de sa dégradation.

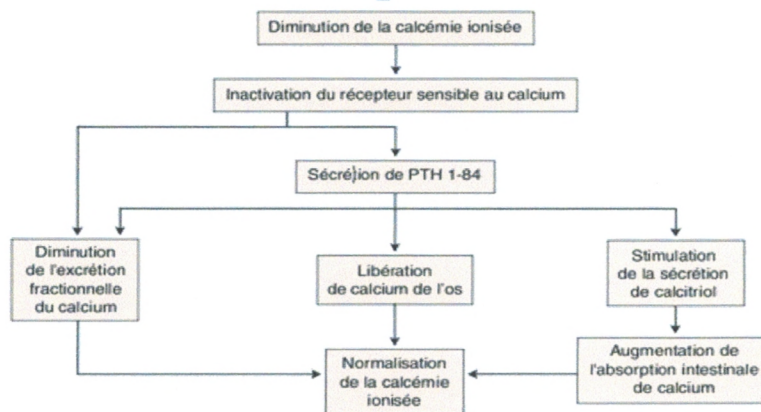


Figure 8 : Représentation schématique de la régulation de la calcémie et de la phosphatémie par les hormones calcitropes et la PTH. (Courbebaisse, 2010).

E-Rôle des phosphates : ils participent avec le Ca^{+2} essentiellement dans la composition des cristaux d'hydroxyapatite au niveau du tissu osseux. Ils assurent également d'autres rôles:

- ↳ Rôle de tampon intracellulaire et urinaire ;
- ↳ Rentrent dans la composition des acides nucléiques et phospholipides des membranes ;
- ↳ Liés à l'adénine ou à la guanine, ils participent à l'activation enzymatique et à la libération ou au stockage d'énergie.

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

III-3-Parathormone :

La PTH est sécrétée par la parathyroïde, constituée par des petites glandes au nombre de quatre ou huit et située au niveau du cou en arrière et à proximité de la glande thyroïde. Son rôle dans la régulation du Ca^{+2} a été identifié depuis les années 20. Elle constitue, en association avec la vitamine D, l'un des régulateurs majeurs de l'homéostasie calcique.

A-Structure et synthèse :

La structure primaire de la PTH a été déterminée à la fin des années 50, elle consiste en une chaîne monocaténaire de 84 acides aminés de 9425 Dalton, représentée dans la **figure 9**.

Chez l'homme, le gène **11** code pour un peptide de 111 acides aminés, la Pré-Pro-PTH, qui est rapidement clivé dans le réticulum endoplasmique puis dans l'appareil de Golgi en un peptide de 90 acides aminés, la Pro-PTH, et enfin en PTH, qui est stockée dans des granules sécrétoires puis sécrétée. L'ensemble du processus ; de la transcription du gène au clivage de la Pro-PTH ; dure 15 à 20 minutes.

La région N-terminale de la PTH est celle où l'on note le moins de variations inter espèces. Elle représente la séquence biologiquement active en se liant à un récepteur membranaire couplé à la protéine G.

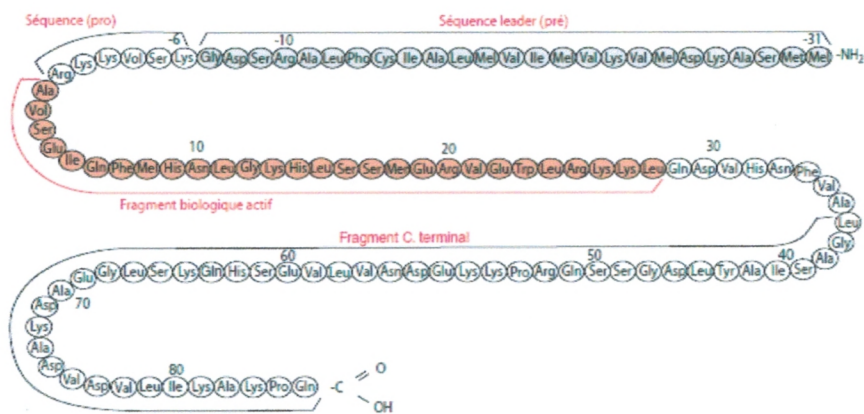


Figure 9 : Structure de la molécule pré-pro-parathormone. (Houillier, 2008).

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

B-Métabolisme périphérique de la parathormone :

a) Formes circulantes :

La PTH circulante est un mélange d'hormone intacte et de fragments provenant de la protéolyse de la molécule entière. Cette dernière se produit dans les glandes parathyroïdes et les organes périphériques. La PTH circule essentiellement sous deux formes :

↳ **L'hormone intacte** : biologiquement active, de demi-vie brève (15 min), sa concentration sanguine varie de 10-60pg/ml.

↳ **Le fragment carboxy-terminal** : biologiquement inactif, de demi-vie longue.

b) Formes sécrétées :

Dans le sang, la demi-vie de la PTH (1-84) n'excède pas 15 minutes. Elle est dégradée quasi-instantanément par le foie en fragments non (1-84), principalement C-terminaux (53-84) et (7-84). Les fragments PTH non (1-84) sont excrétés par voie rénale, leur demi-vie est longue. Ils s'accumulent dans le sang en cas d'insuffisance rénale.

Chez le sujet sain, les formes immuno-réactives circulantes de la PTH sont composées de 10% de PTH (1-84) et de 90% de fragments non (1-84). En cas d'IRC, les fragments non (1-84) constituent jusqu'à 99% des formes immuno-réactives.

C-Régulation :

C-1- Régulation par le calcium extracellulaire :

Il existe une liaison étroite entre la concentration extracellulaire du calcium ionisé [Ca^{2+}] et la sécrétion de la PTH par les cellules parathyroïdiennes. Des études *in vitro* ont démontré une relation inverse (**Brown, 1989**). Les études *in vivo*, en particulier chez l'homme, ont précisé que c'est une sigmoïde inverse qui peut être décrite à l'aide de quatre paramètres représentés dans la **figure 10**. Ainsi une diminution de la [Ca^{2+}] s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion de la PTH alors qu'une élévation de la calcémie inhibe la sécrétion. (**Brent, 1988; Papapoulos, 1979**).

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

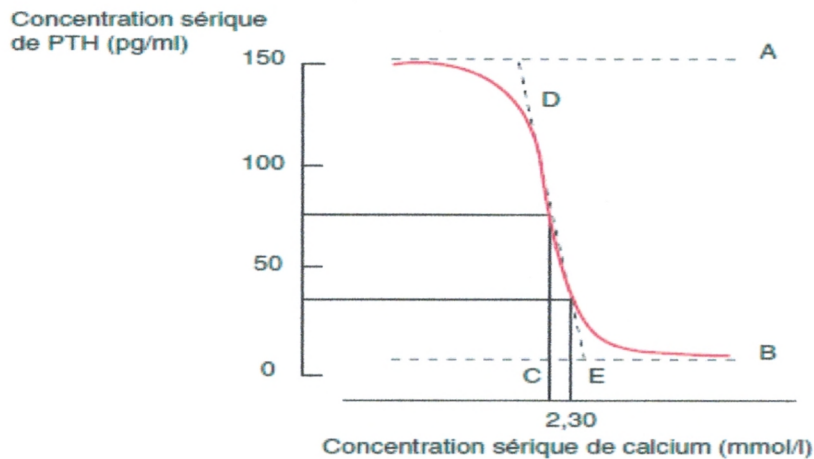


Figure 10 : Relation sigmoïde liant la sécrétion de parathormone PTH à la concentration plasmatique du calcium. (Houillier, 2008).

A : Le taux de sécrétion maximale (PTH Max) qui représente la réserve de sécrétion des parathyroïdes lorsqu'elles sont soumises à une hypocalcémie aiguë suffisamment intense ;

B : Le taux de sécrétion minimale (PTH Min) qui n'est jamais nul, même en présence de calcémies très élevées ;

C : La concentration de Ca^{+2} à laquelle la sécrétion de PTH est la moitié de la suppression maximale (ou calcium set-point) ;

P : La pente maximale de la relation (au voisinage du set-point) ;

D : calcémie à jeun.

Le set-point joue un rôle important dans le maintien de la calcémie à des valeurs normales. Du fait de la situation du set-point dans la zone de plus grande pente de la relation, de faibles variations de la calcémie entraînent de grandes variations de la sécrétion de PTH, permettant ainsi de maîtriser la concentration du Ca^{+2} à l'intérieur des valeurs étroites.

****Mécanismes cellulaires de la relation PTH-Calcémie :**

La concentration du Ca^{+2} extracellulaire module directement la sécrétion de la PTH et la synthèse de l'ARNm de la Pré-pro-PTH par les cellules parathyroïdiennes. Ces cellules possèdent un récepteur du Ca^{+2} récemment cloné par **Brown en 1989**. Le Ca^{+2} extracellulaire se fixe sur ce récepteur et inhibe la sécrétion de la PTH. Le mécanisme est schématisé dans la **figure 11**.

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

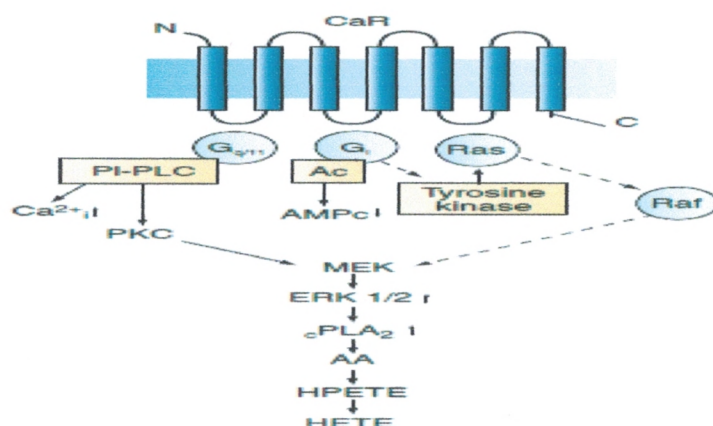


Figure 11 : Voies de transduction impliquées dans la réponse à l'activation cellulaire du récepteur du calcium (CaSR). (Houillier, 2008).

Gi : protéine G inhibitrice, **AMPc :** adénosine monophosphate cyclique, **PLC:** phospholipase c, **PKC :** protéin kinase c, **MEK :** MAPK/ERK Kinase, **PLA2 :** phospholipase a2, **AA :** acide arachidonique, **HETE :** acide hydroxyeicasotétraénoïque, **Ac :** adénylate cyclase

-Régulation à moyen terme (quelques minutes à plusieurs heures) :

En réponse à une hypocalcémie soutenue, l'augmentation de la sécrétion de la PTH fait appel à la mobilisation des stocks intracellulaires de l'hormone déjà synthétisée. Cependant, les réserves cellulaires ne permettent d'assurer une sécrétion maximale que pendant 60 à 90 min.

-Régulation à long terme (quelques heures à plusieurs jours) :

Lorsqu'une hypocalcémie se prolonge au-delà de quelques heures, l'accroissement nécessaire de la sécrétion de la PTH ne peut plus résulter de la seule mobilisation des stocks hormonaux existants mais se produit en modifiant la capacité de sécrétion maximale. Ainsi, pour une même valeur de la calcémie, la sécrétion de la PTH augmente proportionnellement à l'élévation de la capacité de sécrétion maximale. Cette dernière est le résultat de l'augmentation du nombre des cellules parathyroïdiennes suite à une prolifération cellulaire qui ne survient qu'après plusieurs jours d'hypocalcémie permanente.

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

D'autres facteurs régulent la sécrétion de la PTH à long terme, ils sont rapportés dans la **figure 12**, il s'agit :

- ↪ Des métabolites de la vitamine D ;
- ↪ Du Calcitriol qui inhibe directement la transcription de l'ARNm de la Pré-Pro-PTH ;
- ↪ Du magnésium extracellulaire qui peut se lier au récepteur du calcium: il existe une relation inverse entre la concentration plasmatique du magnésium et la sécrétion de la PTH *in vivo* et *in vitro* ;
- ↪ Des phosphates qui stimulent la sécrétion de la PTH par effet direct sur les cellules parathyroïdiennes sans modification de la synthèse de l'ARNm de la Pré-pro-PTH.

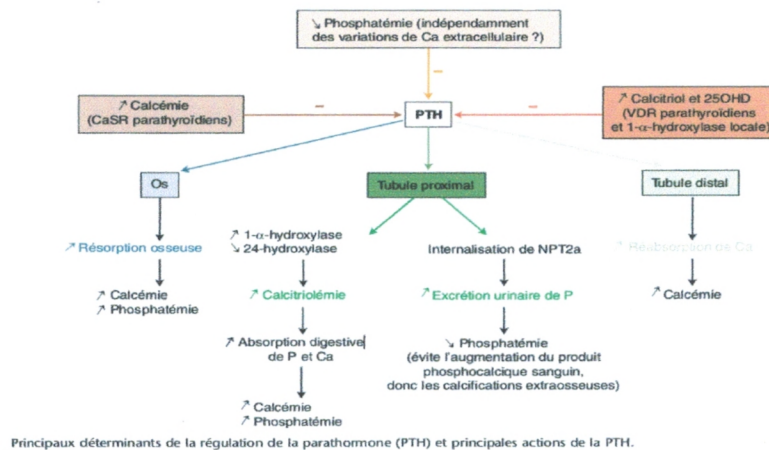


Figure 12 : Principaux facteurs de la régulation de la parathormone et ses principales actions. (Courbebaisse, 2010).

D-Effets physiologiques :

A-Au niveau du rein :

La PTH exerce plusieurs actions à ce niveau, elle agit par :

- **Augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium :** cet effet est plus souvent masqué par l'élévation concomitante de la charge filtrée du Ca^{+2} , consécutive à l'élévation de la calcémie induite par la PTH. De même, la diminution de la réabsorption tubulaire du Ca^{+2} , provoquée par l'absence de PTH n'aboutit pas, le plus souvent, à une élévation de la calciurie puisque la charge filtrée du Ca^{+2} diminue en raison de l'hypocalcémie.

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

En revanche, à calcémie et charge filtrée du Ca^{+2} égales, la calciurie des patients hypoparathyroïdiens est significativement plus élevée que la calciurie des patients atteints d'ostéomalacie, chez qui la sécrétion de la PTH est augmentée. Ainsi, la PTH régule le seuil d'excrétion urinaire du Ca^{+2} et joue, par ce biais, un rôle majeur dans le maintien de la calcémie à l'état stable.

- Diminution de la réabsorption tubulaire des phosphates ;
- Activation de la 1 α hydroxylase.

B- Au niveau de l'os :

La PTH augmente l'activité des ostéoclastes existants et induit une ostéoclastogénèse *in vivo* et *in vitro*. En fait, l'ostéoclaste ne constitue pas lui-même une cible de la PTH puisqu'il ne possède pas de récepteurs pour cette hormone. La cellule cible est l'ostéoblaste qui exprime un récepteur membranaire pour la PTH. Cette dernière, stimule l'expression ostéoblastique du **RANKL** qui est un puissant inducteur de la formation des ostéoclastes et des interleukines 1 et 6 qui activent la résorption ostéoclastique.

La PTH administrée à long terme augmente le nombre et l'activité des ostéoblastes. Elle possède aussi un effet sur le pancréas et favorise la sécrétion de la gastrine qui provoque une augmentation des sécrétions acides au niveau de l'estomac pouvant entraîner un ulcère.

III-4-Vitamine D :

A- Structure et synthèse :

Il s'agit d'une vitamine liposoluble qui a deux origines : exogène alimentaire et endogène par synthèse cutanée à partir d'un précurseur. (**Haute Autorité de santé, 2013**).

a) Source endogène :

Pendant l'exposition solaire, le 7-déhydrocholesterol (ou provitamine D3) est transformé par les rayons UVB (290-315 nm) en vitamine D3 (cholécalférol) qui passe dans la circulation sanguine et est transportée au:

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

- ✓ **Foie** : par une protéine porteuse, la *Vitamin D Binding Protein* (VDBP), où elle subit une première hydroxylation en position 25 par la 25-hydroxylase-cytochrome P450 puis sera transformée en 25-OH vitamine D ou Calcidiol.

C'est une forme de stockage biologiquement inactive. Son dosage à un intérêt dans l'appréciation de l'état de carence ou d'intoxication (**Lafage-Proust, 2010**).

- ✓ **Rein** : où elle est hydroxylée en position 1 et transformée par la 25-hydroxy-vitamine D-1- alpha hydroxylase en 1,25 [OH] 2 vitamine D ou Calcitriol. C'est la forme active de la vitamine D.

b) Source exogène :

Les sources alimentaires de la vitamine D sont diverses et rapportées dans le **tableau 4**. Elle est essentiellement présente dans les poissons gras et leurs produits dérivés. La vitamine D2 (Ergocalciférol) qui possède la même activité biologique que la vitamine D est contenue dans les levures et les plantes.

Les apports alimentaires assurent en moyenne 120 à 200 UI par jour. En cas d'exposition solaire insuffisante, ils doivent être augmentés. Les besoins quotidiens sont:

- ✓ **Enfants (0 –2ans)** : 1000UI/ jour ;
- ✓ **Enfants (2ans), adulte jeune** : 400UI/ jour ;
- ✓ **Sujet âgé (>70 ans)** : 800UI/ jour.

Tableau 4 : Sources alimentaires de vitamine D. (**Haute Autorité de santé, 2013**).

Produits	Concentration ($\mu\text{g}/100\text{g}$)*
Huile de foie de morue	200
Saumon, hareng, anchois, pilchard	12-20
Sardine, truite arc en ciel, maquereau, margarine	8-12
Anguille, thon, huître, caviar, jaune d'œuf	3-8
Truite des rivières, limande, œufs de lompe	1,5-3
Rouget, foies de génisse et d'agneau, beurre, jambon, lard, pâtés, champignons.	0,6-1,5

* 1 μg = 40 UI.

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

B- Régulation de la synthèse de la vitamine D :

La synthèse de la 1,25(OH) 2D est stimulée par des concentrations croissantes de PTH. De faibles concentrations en phosphates peuvent également induire sa production.

A l'opposé, la production de la 1,25(OH) 2 D est inhibée par le Fibroblast Growth Factor 23(FGF23) sécrété par les ostéocytes. De plus, la 1,25(OH) 2D à concentration élevée exerce un rétrocontrôle négatif sur sa propre synthèse en inhibant la 1- α -hydroxylase et en stimulant la 24-hydroxylase qui transforme la 1,25(OH) 2 D en 24,25(OH) 2 D, forme biologiquement inactive du calcitriol. **(Briot, 2009).**

En cas d'insuffisance en vitamine D, l'absorption intestinale du Ca^{+2} est diminuée, ce qui engendre une baisse de la calcémie ionisée, elle-même responsable d'un accroissement de la production de la PTH. Or, la PTH augmente la production de la 1,25(OH) 2D. Ainsi, en cas de déficit en 25(OH) 2D, la concentration sérique de la 1,25(OH) 2D peut être augmentée. **(Holick, 2009).**

C-Mode d'action cellulaire :

La vitamine D a une double action au niveau cellulaire :

A-Action « génomique » :

La vitamine D est avant tout une hormone stéroïdienne. Comme les œstrogènes ou le cortisol, elle traverse la membrane plasmique et se fixe sur un récepteur spécifique (VDR) qui a une affinité 1000 fois supérieure pour le calcitriol que pour la 25-OH-vitamine D. Le couple VDR-vitamine D s'hétérodimérise avec le récepteur des rétinoïdes, il traverse la membrane nucléaire et se fixe sur les séquences promotrices de l'ADN des gènes cibles intestinaux et régule ainsi la transcription de leur ARN messager.

A-Action «non génomique » :

Le rôle de la vitamine D dans l'homéostasie calcique est encore mal précisé. En effet, la vitamine D est capable d'induire dans des cellules cibles l'activation des voies de transduction du signal sans passer par son récepteur nucléaire.

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

D- Effets physiologiques :

A-Sur le tube digestif :

La vitamine D stimule l'absorption intestinale du Ca^{+2} en induisant la synthèse de l'ARNm de la Calcium Binding Protein (CBP) notamment au niveau du duodénum. Le calcitriol stimule le transport intestinal du Ca^{+2} en augmentant l'expression du gène de la Ca^{+2} -ATPase basolatérale.

B-Sur l'os :

-Métabolisme osseux, action endocrine : la vitamine D joue un rôle majeur dans la croissance et la minéralisation osseuse. Un déficit profond en vitamine D peut ainsi entraîner des défauts de minéralisation osseuse comme le rachitisme et l'ostéomalacie. (**Courbébaisse, 2010 ; Briote, 2009**).

-Rôle extra-osseux, action autocrine ou paracrine : de nombreux tissus expriment à la fois des récepteurs de la vitamine D (VDR) et la 1- α -hydroxylase. La 25(OH) D peut ainsi être localement convertie en 1,25(OH) 2D (calcitriol) qui contrôle l'expression de plusieurs centaines de gènes. Cette action serait à la base des actions non phosphocalciques attribuées à la vitamine D, comme la différenciation et la prolifération cellulaires, l'apoptose et l'angiogénèse. Cependant, le rôle exact du calcitriol sur les différents tissus et ses conséquences physiologiques restent encore à préciser. (**Courbébaisse, 2010 ; Briote, 2009 ; Cavalier, 2009**).

E-Rôle anticancéreux :

Des enquêtes épidémiologiques ont également suggéré des associations possibles entre les concentrations basses de vitamine D et la survenue de certains cancers (colorectal, prostate, pancréas, poumons...). L'effet anti tumoral serait lié au fait que la forme active de la vitamine D [1,25 (OH)₂ D] régulerait des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire (9,12). (**Briot, 2009**).

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

IV-physiopathologie de l'hyperparathyroïdie secondaire :

Les troubles du métabolisme phosphocalcique apparaissent précocement dans l'IRC (clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min). Cependant, la cinétique d'apparition et l'impact des différents facteurs sont encore controversés et les études actuelles sont essentiellement transversales. Les principaux mécanismes de l'HS sont résumés dans la **figure 13**.

Néanmoins, la rétention phosphorée, induite par la diminution de la filtration glomérulaire, joue un rôle clé dans le développement de l'hyperparathyroïdie secondaire, en inhibant la synthèse de la forme active de la vitamine D ou calcitriol et en induisant une hypocalcémie. Par ailleurs, le déplacement du set-point du Ca^{+2} vers une valeur plus élevée, constaté dans l'HS avancée, traduit une insensibilité des cellules parathyroïdiennes à l'effet inhibiteur du Ca^{+2} sur la sécrétion de la PTH. **(Brown, 1976)**.

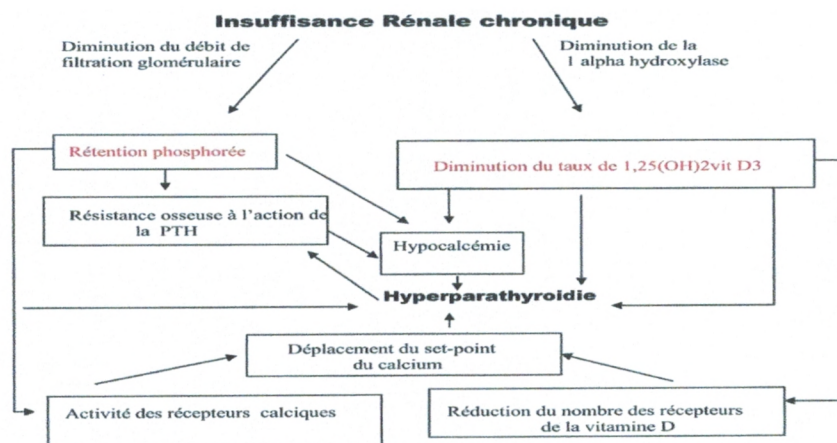


Figure 13 : Représentation des mécanismes physiopathologiques de l'hyperparathyroïdie secondaire dans l'insuffisance rénale chronique. **(Slatopolsky, 1994)**.

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

IV-1-Anomalies du métabolisme phosphocalcique induites par la maladie rénale chronique :

IV-1-1- FGF23 :

Le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) est une molécule récemment identifiée qui agit sur les reins et les parathyroïdes en se fixant sur des récepteurs après association au facteur *Klotho*. Il est impliqué dans le contrôle de l'homéostasie des phosphates et du métabolisme du calcitriol.

- 1) Au cours de la maladie rénale chronique (MRC), la concentration sérique du FGF23 augmente à mesure que la filtration glomérulaire diminue, cela est dû à la fois à une augmentation de la synthèse et à une rétention liée à l'insuffisance rénale. Elle est corrélée positivement à la phosphatémie.

Des données suggèrent que l'augmentation de la sécrétion du FGF23 par l'os accroît l'excrétion urinaire des phosphates par les néphrons fonctionnels, ce qui devrait permettre à la phosphatémie de rester normale au début de la MRC. **(Lafage-Proust, 2010).**

Par un processus de rétrocontrôle négatif, le FGF23 aurait aussi une action inhibitrice sur la synthèse de la PTH par les glandes parathyroïdes. **(Ben-Dov, 2007).**

Enfin, le FGF23 diminue les concentrations sériques du calcitriol en inhibant la 1-alpha-hydroxylase rénale et en stimulant la 25-hydroxyvitamine D-24-hydroxylase. **(Shimada, 2004).**

- 2) Chez les patients dialysés, une concentration sérique élevée du FGF23 semble prédire la survenue d'une hyperparathyroïdie secondaire réfractaire et est positivement corrélée à la phosphatémie et à la calcémie. **(Torres, 2008 ; Kazama, 2005 ; Nakanishi, 2005).**

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

IV-1-2-Diminution de la synthèse rénale du calcitriol :

La MRC réduit progressivement la synthèse rénale du calcitriol, et ce malgré l'augmentation croissante de la PTH sérique qui stimule, en temps normal, la formation du calcitriol. Il s'ensuit une diminution de l'absorption digestive du Ca^{+2} et une baisse de son effet freinateur sur ses récepteurs sensibles (CaSR) dans les cellules parathyroïdiennes. Cependant, la concentration sérique du calcitriol peut être maintenue, bien qu'à des taux inférieurs à la normale, du fait des capacités de synthèse par des tissus autres que le rein.

Les phosphates en excès, induisent également une aggravation du déficit en calcitriol par diminution de l'efficacité de la 1-alpha-hydroxylase rénale. (Silver, 2009).

IV-1-3-Anomalies des glandes parathyroïdes :

Au niveau des glandes parathyroïdes, l'augmentation de la concentration intracellulaire en phosphates accroît la durée de vie des ARNm de la PTH. On assiste également dans ces glandes à une réduction de l'expression des récepteurs sensibles au calcium, ce qui perturbe les relations entre la calcémie et le freinage de la PTH, et à une prolifération accrue des cellules parathyroïdiennes, ce qui augmente la masse glandulaire et entretient ainsi l'hyperparathyroïdie secondaire.

D'autres récepteurs voient également diminuer leur expression parathyroïdienne comme celui de la vitamine D (VDR), du FGF23 (FGFR1) et de son corécepteur *Klotho*. (komaba, 2010 ; Brown, 1976).

L'ensemble de ces troubles conduit au développement des lésions glandulaires du type hyperplasie, puis d'adénomes qui évoluent vers une hyperparathyroïdie réfractaire nécessitant éventuellement un traitement chirurgical par ablation (parathyroïdectomie).

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

IV-1-4-Ostéodystrophie rénale:

Ce phénomène regroupe :

- **Des perturbations biologiques** : hypocalcémie, hyperphosphatémie, élévation de la PTH et déficit en vitamine D.
- **Des anomalies du remodelage osseux** : déminéralisation, fragilité.
- **Des calcifications des vaisseaux et des tissus mous** : constituant un facteur de risque majeur de mortalité et de morbidités cardio-vasculaires.

Les patients en IRC peuvent avoir une ou plus des anomalies citées ci-dessus. L'hypocalcémie de l'IRC est multifactorielle. Associée à l'hyperphosphatémie, elle entraîne une stimulation continue des parathyroïdes et une augmentation de la sécrétion de la PTH puis l'apparition progressive d'une hyperparathyroïdie secondaire entraînant une résorption osseuse et des dépôts calciques dans les tissus mous.

V-Expression biologique de l'hyperparathyroïdie secondaire :

Du point de vue biologique, la calcémie tend à diminuer en même temps que l'insuffisance rénale s'aggrave. L'hyperphosphatémie apparaît quand la fonction rénale est réduite à moins de 20%.

Le dosage de la PTH est un élément essentiel du diagnostic biologique, il permet de reconnaître la molécule intacte et biologiquement active. Sa concentration plasmatique a une bonne corrélation avec les données apportées par la biopsie osseuse dont l'indication est devenue exceptionnelle. Des taux de PTHi jusqu'à 20 fois la limite supérieure de la normale (15 à 60pg/ml) peuvent être retrouvés en cas d'hyperparathyroïdie franche. **(Nolen, 2000)**.

Un taux sanguin élevé de PTH a des répercussions sur :

-**Le métabolisme lipidoglucidique**: favorisant une hyperlipidémie et une hyperglycémie.

-**Les lignées hématopoïétiques** :

- **Anémie** : c'est une conséquence des troubles de l'hématopoïèse induits par une fibrose médullaire extensive. Une augmentation de l'hématocrite (Ht) a été décrite au décours de la parathyroïdectomie chez le patient IRC.
- Inhibition de l'agrégation plaquettaire.

-**La réponse immunitaire** : en affectant les lymphocytes T et B. **(Barbour, 1978)**.

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

Depuis quelques années, de nombreux travaux évaluent les corrélations entre certains marqueurs tumoraux et les données histophotométriques osseuses. L'iso enzyme osseuse des phosphatases alcalines semble le marqueur le plus sensible vis à vis du remodelage osseux. Sa concentration n'est pas modifiée par l'insuffisance rénale et dépend uniquement de l'activité ostéoblastique. Son élévation franche chez les patients hémodialysés s'accompagne toujours de signes d'hyperparathyroïdie franche ou de remodelage osseux élevé. Il existe aussi une corrélation positive entre l'iso enzyme et la concentration plasmatique de la PTHi. Le **tableau 5** regroupe les principaux indicateurs biologiques d'HPT II aire.

Tableau 5 : Principaux indicateurs biologiques des principales causes d'HPT II aire. (Courbebaisse, 2010).

Causes de l'HS	Phosphatémie	DFG	Calciurie	1,25(OH) ₂ D	TSH
IRC	N ou H		B	B ou N	N
Pseudohypoparathyroïdie	H	H	H, B, N	B	N
Déficit en Vit D	B ou H	B	B	B	N
RVR 1	B	B	B	B ou N	N
RVR 2	B	B	B	H	N
Maladie cœliaque	B	B	B	B ou N	N
Hyper calciurie rénale	B	B	H	H ou N	N

N : normal ; H : haut ; B : bas ; IRC : insuffisance rénale chronique ; RVR : rachitisme vitaminorésistant ou pseudocarentiel.

VI-Expression clinique de l'hyperparathyroïdie secondaire :

L'hyperparathyroïdie secondaire est souvent asymptomatique. Les signes cliniques sont aspécifiques et insidieux, ils s'observent en cas d'hyperparathyroïdie franche et sont précédés par des anomalies radiologiques et biologiques.

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

VI-1-Atteinte osseuse :

L'atteinte osseuse se manifeste par des douleurs des membres inférieurs (pieds, chevilles, genoux) qui peuvent être affectés par une arthrite ou une périarthrite. Les déformations osseuses touchant principalement le rachis, les hanches et les os longs des membres inférieurs sont favorisées par la surcharge pondérale. Des fractures osseuses peuvent survenir spontanément ou par des traumatismes minimes (fractures costales). Chez l'enfant, les déformations osseuses ressemblent à celles observées au cours du rachitisme. Le produit phosphocalcique, les phosphatases alcalines sériques et le taux de PTH sont alors particulièrement élevés. (Nolen, 2000).

VI-2-Ruptures tendineuses spontanées :

Elles sont le témoin d'une hyperparathyroïdie mal contrôlée. Les tendons quadricipitaux, bicipitaux, et extenseurs des doigts sont concernés.

VI-3-Calcifications métastatiques extra-osseuses :

Elles affectent les parois artérielles (média), les viscères, le tissu péri articulaire, la peau et l'œil (cornée et conjonctif).

VI-4-Prurit :

Il est lié à la présence de plusieurs facteurs comme l'élévation de la PTH et du produit phosphocalcique, l'hypercalcémie et les calcifications métastatiques. Bien qu'un taux élevé de Ca^{+2} extracellulaire joue un rôle important, le mécanisme physiopathologique (dépôt du Ca^{+2} au niveau de la peau et augmentation du nombre de mastocytes dans le tissu cutané) n'est pas bien connu.

Chez le patient IRC, le prurit peut correspondre à une aggravation de la situation d'hyperparathyroïdie secondaire. Dans le cas d'un prurit résistant au traitement médical et associé à un taux très élevé de PTH, la parathyroïdectomie devra être proposée. Il a été décrit une amélioration voir une disparition du symptôme en quelques jours. (Chou, 2000).

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

VI-5-Faiblesse musculaire et myopathie :

Cette atteinte concerne la musculature proximale. Les enzymes musculaires sont normales. Les biopsies musculaires et les tracés électromyographiques présentent des signes non spécifiques. (Lach, 2000).

VI-6-Anomalies du système circulatoire :

Les troubles du métabolisme phosphocalcique induits par l'HS participent aux calcifications artérielles et valvulaires cardiaques. (Marchais, 1999).

Des taux élevés de PTH ont ainsi été corrélés à la présence d'une hypertension artérielle, par altération de la compliance de la paroi artérielle. Chez les patients dialysés, la présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche a été associée à la sévérité de l'HS. (London, 1987).

VII-Prévention et contrôle de l'hyperparathyroïdie secondaire :

Malgré les nombreuses avancées thérapeutiques, la prise en charge médicale des désordres du métabolisme osseux engendrés par l'IRC reste un véritable défi pour le clinicien. Les troubles du métabolisme phosphocalcique apparaissent tôt dans son évolution (clairance de la créatinine inférieure à 90ml /min). Pour limiter le développement des lésions d'ostéodystrophie rénale, ils doivent être corrigés dès que la clairance est inférieure à 40 ml /min.

VII-1-Eléments de la prise en charge médicale :

L'hypocalcémie, l'hyperphosphatémie et le défaut de synthèse de la forme active de la vitamine D représentent les cibles sur lesquelles les mesures thérapeutiques doivent agir. La rétention phosphorée, en particulier, reconnue comme un facteur majeur d'aggravation de l'HS. Elle agit comme un promoteur de la prolifération cellulaire parathyroïdienne et facilite, au niveau génétique, la synthèse de la PTH. (Moallem, 1998 ; Slatopolsky, 1994).

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

VII-2-Supplémentation calcique :

Historiquement, l'apport du Ca^{+2} devait suppléer le défaut d'absorption digestive induit par la vitamine D et les carences induites par le régime alimentaire pour contrôler les besoins en phosphates. Les sels de Ca^{+2} , à forte dose, ont ensuite été utilisés comme chélateurs, en remplaçant les composés aluminiques dans le contrôle phosphoré. Des effets adverses, tels que le développement des calcifications artérielles, ont été liés à cette thérapeutique qui engendre une élévation de la calcémie, en particulier, en cas d'association avec la vitamine D.

Par conséquent, des apports plus faibles, de l'ordre de 1,5 à 1,8 g de Ca^{+2} ont été recommandés afin de pallier au déficit en vitamine D et de réduire le stimulus calcium-dépendant de la sécrétion de la PTH. **(Guerin, 2000).**

VII-3-Lutte contre la rétention phosphorée :

L'utilisation des chélateurs représente l'une des principales mesures thérapeutiques contre les déficits alimentaires en phosphates. Afin de limiter les effets secondaires à long terme des composés contenant du Ca^{+2} ou de l'aluminium, des résines échangeuses d'ions, comme le Sévélamer (Rénagel B®), ne contenant ni l'un ni l'autre, ont été utilisées en association avec les sels de Ca^{+2} pour diminuer l'absorption intestinale des phosphates et pour maintenir des apports nutritionnels calciques adéquats. **(Chertow, 1997)**

VII-4-Supplémentation en vitamine D :

L'utilisation des composés de la vitamine D, en association avec des sels de Ca^{+2} , corrigent le stimulus, l'hypocalcémie et la sécrétion de la PTH. En effet, la vitamine D augmente l'absorption digestive du calcium. Cette opération est appropriée chez les patients ayant une calcémie en dessous de la valeur supérieure de la normale et lorsqu'un contrôle préalable de la phosphatémie est effectué, afin de limiter le risque d'accidents d'hypercalcémie et d'hyperphosphatémie, et par conséquent la formation de calcifications vasculaires et des tissus mous.

D'autre part, la vitamine D et le Ca^{+2} , par interaction avec le CaRE et le VDRE, régulent négativement la transcription du gène de la PTH. **(Quarles, 1994).**

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

Depuis la fin des années 80, des doses orales puis parentérales (avec une administration intermittente 3 fois/semaine) de l'1-alpha-hydroxy-vitamine D3 ont été utilisées. La forme intraveineuse offre une meilleure thérapeutique et une efficacité pharmacologique accrue.

VII-6-Calcimimétiques :

Ils représentent une nouvelle approche dans la prise en charge de l'hyperparathyroïdie secondaire. Ils inhibent la sécrétion de la PTH en activant les récepteurs calciques membranaires. Leur efficacité a été démontrée dans plusieurs études cliniques. Leur action combinée à celle de la vitamine D est en faveur d'une prise en charge médicale optimale de l'hyperparathyroïdie secondaire. (**Goodman, 2003**).

Chapitre III : Hyperparathyroïdie secondaire après transplantation rénale

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE APRES TRANSPLANTATION RENALE

I- Physiopathologie :

L'hyperparathyroïdie persistante après une transplantation rénale réussie est appelée l'hyperparathyroïdie tertiaire ou autonomisée. Elle est présente chez 10 à 63 % des patients, un an ou plus après la greffe, et ce d'autant plus qu'ils sont déficitaires en vitamine D. **(Bacchetta, 2013).**

Peu d'éléments permettent de prédire précocement sa survenue, son évolution est encore mal connue et la résolution spontanée est incertaine. Ainsi une hypercalcémie est associée dans 10% des cas. **(Boulanger, 2011).**

I-1-Risques de l'hyperparathyroïdie tertiaire ou autonomisée:

Il s'agit d'un ensemble de risques théoriques liés à l'hypercalcémie regroupant :

- ↳ Une polyurie ;
- ↳ Une morbidité cardiaque (rythme) ;
- ↳ Une polyglobulie (indépendante de la PTH) ;
- ↳ Un retard de la reprise de la fonction rénale et une calcification du greffon ;
- ↳ Une lithiase (si hypercalciurie, elle est exceptionnelle) ;
- ↳ Une HTA ou une vasoconstriction ;
- ↳ Une dysfonction rénale **(Martinez, 2006).**

I-2-Hyperparathyroïdie autonomisée et os :

La minéralisation osseuse diminue dans les 6 mois suivant la transplantation chez la majorité des patients. En effet, il existe une corrélation négative entre cette dernière et les concentrations de la PTH. En revanche, il est difficile de distinguer les hyperparathyroïdies autonomisées des secondaires.

La fréquence des fractures en post-greffe est très variable, la part due à l'hyperparathyroïdie autonomisée est inconnue.

I-3-Hyperparathyroïdie autonomisée et calcifications rénales :

Des études de biopsies systémiques ont montré des calcifications rénales chez 18% des patients en post-greffe de 6 mois, elles sont favorisées par un taux de PTH et une calcémie élevés. **(Martinez, 2006).**

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE APRES TRANSPLANTATION RENALE

I-4-Hyperparathyroïdie autonomisée et calcifications vasculaires

Une amélioration des calcifications vasculaires est observée chez le transplanté présentant un débit de filtration glomérulaire (DFG) conservé, une hypophosphatémie et un produit phosphocalcique normaux. (Martinez, 2006).

I-5-Recommandations :

Le **KDIGO (2010)** a donné les recommandations suivantes :

- ↳ Chez les patients en post-greffe immédiate : mesure de la calcémie, la phosphorémie, la PTH et les PAL jusqu'à atteinte des valeurs stables, elle dépend de l'importance des anomalies du métabolisme minéral et de la progression de l'IRC comme le montre le **tableau 6**;
- ↳ La carence en vitamine D (25[OH] D) doit être recherchée et corrigée ;
- ↳ Chez les patients avec une clairance en créatinine supérieure à 30 ml/min, une mesure de la densité minérale osseuse (DMO) est conseillée dans les 3 premiers mois en cas de prise de corticoïdes ou en présence des facteurs de risque de l'ostéoporose ;
- ↳ En cas de diminution de la DMO, un traitement par la vitamine D (active) est indiqué ;
- ↳ Une biopsie osseuse est conseillée avant l'utilisation de bisphosphonates. (Jean, 2010).

Tableau 6 : Suivi biologique phosphocalcique des patients greffés, d'après les recommandations K-DIGO 2010 (Bacchetta, 2013).

Stades	Recommandations du suivi phosphocalcique
1–3 T	Calcium et phosphore tous les 6 à 12 mois, PTH au moins une fois, à adapter ultérieurement à l'évolution de la fonction rénale
4 T	Calcium et phosphore tous les 3–6 mois, PTH tous les 6 à 12 mois
5 T	Calcium et phosphore tous les 1–3 mois, PTH tous les 3 à 6 mois
3–5 T	Phosphatases alcalines tous les ans, et plus fréquemment si la PTH est augmentée
1–5 T	25OH vitamine D à mesurer régulièrement, l'intervalle à déterminer en fonction des résultats et des traitements mis en place. Un déficit en 25OH vitamine D devra être corrigé

Le risque de fractures osseuses des transplantés est élevé, mais la pathologie osseuse sous-jacente est multifactorielle et les stratégies thérapeutiques ne sont pas encore validées.

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE APRES TRANSPLANTATION RENALE

II- Expressions biologiques :

II-1-PTH :

Suite à une transplantation rénale, une diminution du taux plasmatique de la PTH par involution progressive de l'hyperplasie des glandes parathyroïdes est observée, ce processus prend souvent plusieurs mois (**Martinez, 2006**). Le pourcentage des patients ayant une PTH normale en post-greffe est :

- De 18% après 3mois (**Mourad, 2005**) ;
- Inférieur à 22 % après un an (**Lemonte, 2005**) ;
- Inférieur à 27% après six ans (**Roe, 2005**);
- Inferieur à 23% après dix ans (**Torres, 1998**).

II-2-Vitamine D :

Les greffés présentent un déficit en vitamine D. En effet, 87% d'entre eux ont des réserves en dessous des valeurs recommandées (30 ng/dl). Cette insuffisance est due à :

- ↳ Des apports insuffisants en vitamine D chez les dialysés et les greffés ;
- ↳ Une réduction de l'exposition solaire : recommandée aux patients afin de prévenir le risque des cancers cutanés ;
- ↳ Une augmentation du catabolisme de la 25 (OH) D ;
- ↳ Des traitements immunosuppresseurs ;
- ↳ Une augmentation de la sécrétion du FGF23 en post- greffe. (**Martinez, 2005**)

II-3-Calcium :

L'évolution naturelle de l'hypercalcémie après la greffe rénale est, dans la plupart des cas, une résolution spontanée. La pathogenèse de l'hypercalcémie post-greffe n'est pas nécessairement le résultat d'une hyperparathyroïdie persistante. (**Lewin, 2006**). Sa prévalence est variable et définie par un taux de 20 à 58% après un an et de 12% après deux ans. (**Lefrancois, 2013**).

Environ 5 à 10 % des patients transplantés ont une hypercalcémie persistante pendant plusieurs années, le plus souvent modérée et asymptomatique. (**Mourad, 2005**).

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE APRES TRANSPLANTATION RENALE

La cause principale reconnue est un hyperparathyroïdisme persistant. D'autres mécanismes peuvent être impliqués comme les fortes doses de corticostéroïdes, l'hypophosphatémie, la résorption des dépôts phosphocalciques tissulaires et la normalisation de la synthèse du calcitriol qui augmente l'absorption intestinale du Ca^{+2} et potentialise l'action de la PTH sur l'os. **(Lewin, 2006 ; Mourad, 2005).**

Si la calcémie reste supérieure à 3,1 mmol/l après un an et/ou s'il existe des signes radiologiques de résorption osseuse, la parathyroïdectomie doit être envisagée. Dans de rares cas d'hyperparathyroïdisme mal contrôlé avant la transplantation, une hypercalcémie sévère et symptomatique (altération de la fonction rénale, calciphylaxie) se développe dans les semaines suivant la transplantation et impose une parathyroïdectomie précoce.

II-4-Phosphore :

Dans les premiers mois suivant la transplantation, une hypophosphorémie modérée est très fréquente. Elle est due à une augmentation de l'excrétion urinaire du phosphore (par dysfonction tubulaire du greffon) et à l'hyperparathyroïdisme persistant. Quand la phosphorémie est inférieure à 0,48 mmol/l, elle peut entraîner des myalgies, une faiblesse musculaire et une ostéomalacie.

La supplémentation en phosphore est indiquée précocement en post-greffe. Elle doit être évitée à long terme en cas d'hyperparathyroïdisme persistant car l'apport de phosphore favorise la sécrétion de la PTH. **(Mourad, 2005).**

II-5-Phosphatases alcalines :

Les PAL appartiennent à un vaste groupe de protéines fixées par un groupement carboxyl-terminal-glycane-phosphatidyl-inositol sur la surface des cellules membranaires. Il existe deux sources de PAL sériques élevées : le foie et l'os.

Six isoenzymes des PAL sont aujourd'hui connues : hépatique, intestinale, osseuse, rénale, placentaire et tumorale. **(Harris, 1989 ; Goldstein, 1982).** Cette diversité est due, d'une part, à l'existence d'au moins quatre gènes chez l'homme, et d'autre part, à des modifications post-transcriptionnelles.

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE APRES TRANSPLANTATION RENALE

L'isoenzyme osseuse (bAP) a un poids moléculaire de 80 kDa, elle n'est pas dialysable ni filtrable et sa concentration plasmatique n'est pas modifiée par les variations de la fonction rénale. Elle est uniquement produite par les cellules ostéoblastiques sous forme d'une molécule tétramérique intracellulaire, secondairement libre dans la circulation sous forme dimérique. Elle est relativement résistante car elle garde la majorité de son activité. **(Urene, 1997).**

De nombreuses techniques de dosage directes et spécifiques des isoformes hépatiques et osseuses ont été développées. Le dosage plasmatique de la phosphatase alcaline osseuse (PAO) semble apporter plus de précision que le dosage des phosphatases alcalines totales (PALt).

Des kits commerciaux utilisant des anticorps monoclonaux ont permis une amélioration significative de la caractérisation de la PAO. Une faible réactivité croisée de 2 à 8% avec les isoenzymes hépatiques biliaires et placentaires persiste, ce qui permet de différencier les élévations des PALt dues aux hépatopathies ou aux néoplasies cellulaires résultantes des ostéopathies dans la majorité de cas. **(Moss, 1982).**

La fonction exacte de la PAO n'est pas encore clairement identifiée, elle pourrait être impliquée dans la minéralisation de la matrice osseuse, son taux sérique est considéré comme un bon index de l'activité ostéoblastique. **(Lespessailles2009).**

Après transplantation rénale, l'hypocalcémie, l'hyperphosphorémie et le déficit en calcitriol sont souvent corrigés, ce qui entraîne une baisse de la PTHi plasmatique.

La bAP a tendance à augmenter, probablement en raison d'un accroissement du remodelage osseux. Ses valeurs chez les transplantés rénaux sont encore indéterminées.

Lors du traitement médical de l'HS par le calcitriol injectable, la concentration sérique de la bAP reflète mieux l'activité ostéoblastique et le remodelage osseux que celle de la PTHi et des tAP. Elle paraît indispensable et indissociable de la PTHi dans l'évaluation de l'efficacité du traitement.

Le calcitriol peut avoir un effet direct sur l'os et diminuer le remodelage osseux sans avoir un effet majeur sur le taux de la PTHi. Cet effet pourrait aboutir à l'installation paradoxale d'un remodelage osseux trop bas et d'une ostéopathie adynamique. **(Urene, 1997).**

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE APRES TRANSPLANTATION RENALE

III- Ostéodystrophie rénale

L'ostéodystrophie rénale (ODR) définit toutes les modifications du métabolisme minéral et osseux concomitantes avec l'IRC, ses principales manifestations sont les douleurs osseuses ou les anomalies biologiques. Elle regroupe de multiples aspects nosologiques représentés par des tableaux cliniques, radiologiques et physiopathologiques différents. (Solal, 2013).

La pathologie la plus fréquente et la plus précoce est l'HS où le remodelage osseux peut être intense, faisant place à une **ostéite fibreuse**. Le second groupe est représenté par les pathologies à bas remodelage osseux, en particulier **l'ostéomalacie** dont l'origine peut être liée à un trouble du métabolisme de la vitamine D ou être iatrogène (aluminium, fer), dans ce cas elle est appelée **l'ostéopathie adynamique**.

III-1-Facteurs d'atteinte osseuse après transplantation rénale :

Ces facteurs rassemblent :

- ↳ Une ostéodystrophie rénale préexistante en situation d'IRC (pré-greffe) ;
- ↳ Une transplantation rénale sur un terrain de MRC ;
- ↳ Une malnutrition ;
- ↳ Une inflammation chronique, un hypogonadisme ;
- ↳ Des protocoles d'immunosuppression encore souvent constitués en partie par des corticothérapies à hautes doses. (Lespessailles, 2009).

III-2-Remodelage osseux :

Le remodelage osseux se caractérise par la combinaison de deux processus opposés : la formation et la résorption.

La formation dépend des **ostéoblastes** (cellules responsables de la production des principaux composants de la matrice osseuse : collagène et substances de soutien). En revanche, la résorption dépend des **ostéoclastes** (cellules multinucléées géantes, fréquemment retrouvées en contact des surfaces osseuses calcifiées et dans les lacunes formées par leur activité résorptive). L'équilibre entre la formation et la résorption détermine le gain et la perte qui signifie la balance de la masse osseuse. (Urene, 1997).

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE APRES TRANSPLANTATION RENALE

III-2-1-Marqueurs du remodelage osseux :

Les marqueurs urinaires et sanguins du remodelage osseux sont classés habituellement selon le processus métabolique qu'ils reflètent. Ainsi, on distingue les marqueurs de la formation osseuse et ceux de la résorption. Les principaux marqueurs du remodelage osseux sont listés dans le **tableau 7**.

Tableau 7: Marqueurs de la résorption et de la formation osseuse (adapté de Christgau et Cloos). (Lespessailles, 2009).

Marqueurs Résorption	Prélèvement	Tissus	AMM (%)	RT (%)	VMS (%)
CTX (crosslaps)	Sérum	Matrice os	58	-67	31
CTX (crosslaps)	Urine	Matrice os	65	-70	38
NTX (osteomark)	Sérum	Matrice os	55	-25	25 à 40
NTX (osteomark)	Urines	Matrice os	69	-62	25 à 54
DPD (pyrilinksD)	Urines	Matrice os	20	-40	21 à 40
PD (pyrilinks)	Urines	Os, cartilage, peau	13	-35	25 à 40
PICP	Sérum	Os, peau	20	-13	43
PINP	Sérum	Os, peau	50	-52	38
BSP	Sérum	Os	48	-32	
OC (N-MID)	Sérum	Ostéoblastes	45	-30	15 à 29
OC (INTACT)	Sérum	Ostéoblastes	37	-15	
BSAP	Sérum	Os	43	-29	15 à 20

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE APRES TRANSPLANTATION RENALE

CTX : C-télopeptide de collagène type I, **NTX** : N-télopeptide de collagène cde type I
DPD : Désoxypyridinoline, **PD** : pyridinoline. **AMM** : augmentation moyenne à la ménopause, **RT** : réponse typique après 6 mois de biophosphanates, **VMS** : variation minimale significative, **PINP** : propeptide N-terminal du procollagène de type I, **PICP** : propeptide C-terminal du procollagène de type I, **BSP** : Sialoprotéine osseuse, **OC** : ostéocalcine, **BSAP** : phosphatases alcaline osseuses.

III-3-Nosologie :

La MRC altère le tissu osseux à trois niveaux : le remodelage (ou turnover), la minéralisation et la masse (ou volume). Ces trois paramètres doivent donc être évalués indépendamment et sont regroupés sous le terme d'ostéodystrophie rénale définie par les recommandations **KDIGO 2006** dans la classification TMV et résumée dans le **tableau 8. (Moe, 2006).**

Tableau 8 : Classification Turnover Minéralisation Volume (TMV) des différents types d'ostéodystrophie rénale en histomorphométrie. **(Bacchetta, 2013).**

Classification TMV	Formation	Minéralisation	Volume
Ostéomalacie	Basse	Anormale	Bas à normal
Os adynamique	Basse	Normale	Bas à normal
Atteinte osseuse de l'HPT modérée	Moyenne	Normale	Normal à élevé
Ostéodystrophie rénale mixte	Elevée	Anormale	Normal
Ostéite fibreuse	Elevée	Normale	Elevé

III-4-Variétés histopathogéniques et leur étiopathogénie :

III-4-1-stéite fibreuse : C'est la forme la plus fréquente. Sur le plan histologique, elle se caractérise par une accélération du remodelage osseux, qui se traduit par un taux élevé de la formation osseuse et une hyper résorption ostéoclastique. Elle est secondaire à des taux plasmatiques de PTH continuellement élevés.

En effet, cette hormone stimule directement les cellules stromales desquelles sont issus les ostéoblastes qui activent à leur tour les précurseurs ostéoclastiques. Il existe ainsi une

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE APRES TRANSPLANTATION RENALE

prolifération des ostéoclastes hyperactifs. Ces derniers sont responsables de l'augmentation de la surface de la résorption osseuse.

Les ostéoblastes sont larges et nombreux. Leur activité entraîne l'augmentation des surfaces ostéoblastiques et ostéoïdes. L'épaisseur des bordures ostéoïdes, ajustée au taux d'apposition osseuse est en revanche normale, témoignant de l'absence de troubles de la minéralisation.

Le volume ostéoïde est toujours augmenté parallèlement à l'accroissement des surfaces, ce paramètre n'est pas synonyme d'ostéomalacie.

Facteurs étiopathogéniques : L'ostéite fibreuse est secondaire à des taux plasmatiques continuellement élevés de PTH dus à trois mécanismes cellulaires stimulés par des facteurs autocrines et paracrines et freinés par la surcharge aluminique, l'hyperglycémie et le déficit en estrogènes. Les facteurs étiopathogéniques sont:

- ↳ Une augmentation de la sécrétion individuelle des cellules parathyroïdiennes parallèlement à leur hypertrophie ;
- ↳ Une augmentation du pourcentage des cellules activement sécrétrices ;
- ↳ Une augmentation de leur nombre total.

Ce dernier mécanisme fait intervenir une prolifération insuffisamment contrebalancée par l'apoptose. Il définit l'hyperplasie des glandes parathyroïdiennes.

Ainsi, cinq principaux facteurs systémiques peuvent être médicalement contrôlés : l'hypocalcémie, la rétention phosphorée avant même la survenue de l'hyperphosphorémie, l'hypocalcitréolémie, la baisse relative de la 25OH vitamine D et l'acidose.

III-4-2- Ostéomalacie : L'ostéomalacie est caractérisée par une augmentation considérable du volume ostéoïde. C'est la conséquence de l'augmentation des surfaces et de l'épaisseur des bordures ostéoïdes. Elle est due à un défaut primaire de minéralisation qui reste prédominant sur celui de la formation. Cette dernière reste normale ou le plus souvent diminuée.

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE APRES TRANSPLANTATION RENALE

Facteurs étiopathogéniques : La carence en vitamine D et l'intoxication à l'aluminium sont les deux facteurs principaux impliqués dans l'ostéomalacie chez l'insuffisant rénal.

L'ostéomalacie aluminique se rencontre surtout en cas d'intoxication massive par le dialysat, mais peut néanmoins se voir en cas de prise prolongée de fortes doses de complexant aluminique du phosphore.

En l'absence d'intoxication aluminique, une ostéomalacie peut se voir sous forme de stries de Looser-Milkman pour des concentrations plasmatiques de 25OH vitamine D inférieures à 10 ng/ml (25 nmol/l), comme chez le sujet à fonction rénale conservée.

D'autres facteurs peuvent cependant être la cause avec des concentrations normales en vitamine D comme l'acidose, l'hypocalcémie et l'accumulation de substances toxiques du fait de l'insuffisance rénale comme les pyrophosphates, le fluor et le strontium. (**Schrooten, 1997**).

L'hypophosphorémie en l'absence d'excès de complexant du phosphore peut se voir exceptionnellement chez l'insuffisant rénal en cas de malabsorption ou d'anorexie, et contribue ainsi à une ostéomalacie même en l'absence de carence en vitamine D ou d'intoxication à l'aluminium.

III-4-3-Ostéopathie mixte : Cette dénomination désigne des ostéopathies à remodelage osseux élevé mais avec un volume ostéoïde augmenté. Elle est parfois considérée comme une association d'ostéite fibreuse et d'ostéomalacie.

III-4-4-Ostéopathie adynamique (OPA): Contrairement à l'ostéite fibreuse, elle se caractérise par une diminution du taux de formation osseuse aboutissant à une moindre production d'ostéoïdes par les ostéoblastes. La minéralisation secondaire est réduite de façon proportionnelle. Il en résulte une épaisseur des bordures ostéoïdes toujours normale, voire diminuée.

Sa principale étiologie est l'intoxication aluminique. Certains auteurs ont restreint sa définition à une surface positive pour l'aluminium dépassant 25 %. Cependant, ces mêmes auteurs ont montré que la prévalence des hypercalcémies est proportionnelle à l'étendue de la surface aluminique même lorsque celle-ci est en dessous du seuil de 25 %, du moment que la maladie osseuse devient de plus en plus symptomatique, avec survenue de fractures malgré la diminution de l'intoxication aluminique.

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE APRES TRANSPLANTATION RENALE

Ceci démontre le mauvais pronostic à long terme de cette ostéopathie adynamique aluminique. Elle s'oppose au caractère asymptotique et non hypercalcémiant de l'ostéopathie adynamique non aluminique. En effet, des patients jamais exposés à l'aluminium du bain ou des complexants du phosphore ne présentent pas ces complications. **(Fournier, 1997).**

Il faut signaler par ailleurs que les conséquences d'une surcharge, même modérée, en aluminium pourraient être renforcées par la carence en fer induite par l'érythropoïétine. Cette carence favorise l'accumulation de l'aluminium dans les parathyroïdes et les ostéoblastes, potentialisant ainsi l'ostéopathie adynamique.

De plus, l'OPA est favorisée par la prise antérieure de corticoïdes et l'hypothyroïdie. L'âge avancé n'est peut être qu'un artefact lié à l'absence de mesure du taux de formation osseuse sur un nombre suffisant de sujets âgés sains, c'est à-dire sans insuffisance rénale ni pathologie osseuse autonome. **(Ghazali, 2003)**

IV- Perte osseuse et risque fracturaire après transplantation :

IV-1-Perte osseuse : La perte osseuse lombaire est très rapide après la transplantation (à une vitesse médiane de 13,2 % par an) dans les 6 premiers mois, elle ralentit ensuite (à -6,5 %) dans la première année et disparaît à partir de la deuxième année (+0,1 % par an). Une évolution vers une récupération osseuse partielle au delà de la 7^{ème} année (+1 % par an). **(Brandenburg, 2004).**

La cinétique de la perte osseuse lombaire est comparable à celle de la hanche, bien que d'amplitude un peu moindre pour la DMO (-6 à -9 % dans la 1^{ère} année). Cette perte osseuse précoce n'est pas constante et touche 40 à 90 % des greffés rénaux. **(Courbebaisse, 2011).**

IV-2-Risque de fracture : La perte osseuse chez les greffés rénaux est associée à une augmentation de l'incidence et de la prévalence des fractures. Le risque est plus élevé chez les greffés que chez les dialysés. **(Ball, 2002).** Il varie en fonction de la population. En effet, en comparant le risque observé chez des sujets contrôles sains, l'incidence des fractures est multipliée par 5 chez les patients transplantés de sexe masculin, par 18 chez les femmes transplantées entre 25 et 44 ans et par 34 chez celles entre 45 et 64 ans. **(Amsey-Goldman, 1999).**

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE APRES TRANSPLANTATION RENALE

La prévalence cumulée des fractures a été évaluée entre 19 et 44 %, les sites de fractures les plus fréquents étant les vertèbres, les hanches, les chevilles et les pieds. (Courbebaisse, 2011).

V- Complications de la greffe rénale :

Les complications ostéo-articulaires post-greffe sont une source de morbidité non négligeable. Elles peuvent être divisées en deux grandes catégories, souvent intriquées, regroupant:

- ↪ Une persistance des désordres phosphocalciques de l'insuffisance rénale: hyperparathyroïdisme persistant, hypercalcémie, hypophosphorémie ;
- ↪ Des pathologies favorisées par le traitement immunosuppresseur : ostéopénie, ostéonécrose aseptique, hyperuricémie, goutte et troubles de la croissance chez l'enfant. (Mourad, 2005).

V-1- Ostéopénie et ostéoporose :

V-1-1-Aspects quantitatifs :

Plusieurs études ont montré qu'il existe une perte osseuse rapide et précoce, de 3 à 6 mois après la transplantation, prédominant sur l'os trabéculaire. Elle est évaluée à 1,6 % par mois durant les 5 premiers mois. Une stabilisation, voire une amélioration, de la masse osseuse est constatée au delà de 1 an après la transplantation.

La perte osseuse se poursuit à long terme de façon plus lente, 8 ans après la greffe. Elle est de 1,7 % par an. (Mourad ,2005).

V-1-2-Pathogénie de la perte osseuse :

La perte osseuse des transplantés est multifactorielle, elle est due à l'action de :

A. Immunosuppresseurs :

Le rôle de la corticothérapie est majeur. Parmi les mécanismes invoqués, on cite :

- ↪ L'inhibition de l'ostéo formation ;
- ↪ L'augmentation de l'activité des ostéoclastes ;
- ↪ La diminution de l'absorption intestinale du calcium ;
- ↪ La diminution de la synthèse des hormones gonadiques.

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE APRES TRANSPLANTATION RENALE

Les inhibiteurs de la calcineurine (Ciclosporine et Tacrolimus) entraînent une ostéopénie à *turn-over* élevé, mais cet effet semble être contrebalancé par l'effet d'épargne des corticoïdes.

B. Hyperparathyroïdisme :

Il contribue à la diminution du capital osseux souvent présente avant la greffe.

V-1-3- Manifestations cliniques :

L'ostéopénie accroît le risque des fractures pathologiques dont la prévalence varie de 7 à 21 % chez les patients transplantés. Il s'agit surtout de fractures périphériques, survenant de façon spontanée ou après des traumatismes minimes.

V-2- Ostéonécrose (nécrose avasculaire ou ischémique) :

L'ostéonécrose est un processus de destruction au niveau d'une extrémité osseuse, elle représente probablement la complication osseuse la plus invalidante après la transplantation rénale. Elle est souvent multifocale (50 à 70 % des patients atteints ont plus d'une articulation touchée), et affecte les têtes fémorales, les genoux et les autres zones portantes du squelette (Courbebaisse, 2011).

V-2-1-Facteurs pathogéniques :

La survenue de l'ostéonécrose est principalement due à la corticothérapie, son incidence est passée de 15 à 5 % depuis l'introduction de la ciclosporine. La pathogénie semble multifactorielle et est due à:

- L'augmentation de la pression intra médullaire ;
- L'hyperplasie des adipocytes ; micro embolies graisseuses et micro fractures.

V-2-2-Diagnostic :

Le diagnostic doit être suspecté devant toute douleur persistante de l'articulation. Les radiographies standards sont peu contributives, surtout à un stade précoce ; l'examen le plus sensible est l'imagerie par résonance magnétique.

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE APRES TRANSPLANTATION RENALE

V-2-3-Traitement :

À un stade précoce, la décompression osseuse peut parfois être efficace, mais le traitement chirurgical s'impose le plus souvent (remplacement articulaire).

La réduction de la corticothérapie est peu efficace sur une ostéonécrose constituée, mais peut aider à prévenir d'autres foyers d'ostéonécrose.

V-3- Douleurs osseuses :

Les deux principales causes des douleurs osseuses sont :

- ↳ Les fractures ostéoporotiques ;
- ↳ L'ostéonécrose.

La ciclosporine, surtout en cas de ciclosporinémies résiduelles élevées, a parfois été suspectée dans la survenue des douleurs ostéo-articulaires, par vasoconstriction et hypertension intraosseuse.

V-4- Hyperuricémie et goutte :

L'hyperuricémie est très fréquente après transplantation rénale, elle est favorisée par l'insuffisance rénale, l'utilisation des diurétiques et d'anticalcineurines. Son traitement inclut les règles hygiéno-diététiques et surtout un traitement hypo-uricémiant.

Des crises de goutte surviennent chez 5 à 15 % des transplantés hyperuricémiques; elles sont mono articulaires atteignant les membres inférieurs (genoux, tibio-tarsiens..). Leur traitement repose sur la colchicine. L'augmentation transitoire de la corticothérapie peut être une alternative thérapeutique intéressante en cas de contre-indications ou d'intolérance à la colchicine.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être utilisés avec prudence et sous surveillance de la fonction rénale. Enfin, en cas d'échec thérapeutique et d'arthrites goutteuses fréquentes et invalidantes, les traitements par diurétiques et ciclosporine doivent être reconsidérés. (Mourad, 2005).

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE APRES TRANSPLANTATION RENALE

VI- Recommandations pour la prévention et le traitement de la perte osseuse après transplantation

Les recommandations suivantes doivent être prises en considération :

- ↪ Maintien un taux optimal de PTH (100-250 pg/ml) durant l'épuration extrarénale ;
- ↪ Surveillance la densité osseuse par ostéodensitométrie (vertébrale et fémorale) immédiatement après la transplantation et à 6, 12 et 24 mois ;
- ↪ Utilisation la dose la plus faible possible de corticoïdes ;
- ↪ Supplémentation vitaminocalcique (1,2 g/j de calcium et 400 UI/j de vitamine D), chez les patients non hypercalcémiques ;
- ↪ Respect de règles hygiéno-diététiques : arrêt de l'alcool et du tabac, exercice physique ;

Utilisation de bisphosphonates en cas de perte osseuse rapide durant les 6 premiers mois.

(Torres, 2002).

Chapitre IV : Présentation de l'étude

I-Problématique :

L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) induit des troubles métaboliques causant une hyperparathyroïdie secondaire reflétée par une augmentation du taux plasmatique de la parathormone qui est à l'origine de l'ostéodystrophie rénale.

La transplantation rénale permettant de corriger la filtration glomérulaire pourrait être à l'origine d'une résolution de l'hyperparathyroïdie secondaire.

I-1-Objectifs de l'étude :

Cette étude a pour objectif de:

- Déterminer la prévalence de l'hyperparathyroïdie chez l'insuffisant rénal chronique après transplantation rénale
- Identifier les facteurs de risque associés.

II-Matériels et méthodes :

II-1-Type d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale descriptive portant sur un échantillon de 34 greffés rénaux, suivis en service de néphrologie du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Tlemcen, durant la période allant d'Octobre 2013 à Avril 2014.

II-2-Facteurs de risque étudiés :

Au cours de l'étude, les différents facteurs de risque recherchés pouvant être associés à l'hyperparathyroïdie secondaire sont : l'âge, le sexe, la durée de dialyse, la calcémie, la phosphorémie, le taux de vitamine D, le taux de PTH pré-greffe.

II-3-Population :

Nous avons recrutés les patients greffés à partir de l'unité de consultation de greffe au niveau du service de néphrologie, CHU Tlemcen.

A. Critères d'inclusion:

Nous avons inclus dans l'étude tout patient transplanté rénal présentant une clairance rénale stable supérieure à 60ml/min et dont la durée de greffe s'étend de 3mois à 10 ans.

B. Critère d'exclusion:

Nous avons exclu :

- Les patients avec une clairance rénale inférieure à 60 ml /min ;
- Les patients greffés depuis plus de 10 ans
- Les patients dont la période post-greffe n'a pas atteint 3mois.

II-4-Consentement :

Un consentement éclairé a été fourni aux patients inclus dans cette étude.

III- Recueil des informations :

Le recueil des informations a été réalisé à l'aide d'une fiche de suivi établie et remplie par les enquêteurs eux-mêmes et ce à partir des dossiers médicaux des patients greffés ou dialysés (**ANNEXE II**). Elle comprend l'âge du patient, le sexe, le type d'épuration extra-rénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale), la date de la transplantation rénale, le traitement d'induction, les médicaments associés et les co-morbidités (diabète, hypertension).

Les données ont été par la suite saisies et analysées par le logiciel **SPSS (version 21)**.

L'hypertension a été définie par l'utilisation d'un traitement antihypertenseur. Le diabète a été défini par l'utilisation d'un traitement antidiabétique (oral et /ou insulines) en cours.

VI-Paramètres étudiés :

Au cours de l'IRC, le rein perd ses capacités d'excrétion et de réabsorption, engendrant un déséquilibre phosphocalcique qui est à l'origine d'une hyperparathyroïdie secondaire.

Dans la trajectoire de prouver sa normalisation ou sa persistance après transplantation, nous avons étudié les données biologiques suivants regroupés dans le **tableau 9** :

- **Des paramètres endocriniens** : dosage de la parathormone (PTH) avant et après transplantation rénale et dosage de la vitamine D ;
- **Des paramètres biochimiques** : bilan phosphocalcique (calcémie, phosphatémie), phosphatases alcalines (PAL), bilan rénal (créatinine, clairance), bilan hépatique (ASAT, ALAT), bilan lipidique (cholestérol, triglycérides).

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

Tableau 9 : Normes des paramètres étudiés, du laboratoire d'analyse, CHU Tlemcen.

Paramètres étudiés	Normes du laboratoire
Créatinine	7-13mg/l
Cholestérol	1.8- 2.2g/l
Triglycérides	0.5- 1.5 g/l
TGO	0-45 U/L
TGP	0-35 U/L
Calcium	80à 104mg/l
Phosphore	25-50mg/l
PAL	30-120UI/L
PTH	25-65pg/ml
Vit D	> 30ng/ml

V-Prélèvement et conservation :

Les prélèvements sanguins ont été réalisés sur des tubes héparinés, le matin chez les patients greffés ayant atteint l'état d'équilibre et ce juste avant la prise quotidienne de leur traitement immunosuppresseur (*Tacrolimus ou Cyclosporine*) au niveau de l'unité de prélèvement du service de néphrologie du CHU Tlemcen. Après identification, les échantillons ont été transportés, à température de 0 à 2°C, au niveau des laboratoires d'analyse. Chaque tube a été accompagné du billet de salle du patient, d'une fiche navette et d'une fiche de demande d'analyse. (ANNEXE III).

L'exploitation des paramètres hémobiotiques a été effectuée le jour même sur sang total au niveau du laboratoire du service d'hémiologie.

Les paramètres biochimiques ont été également mesurés le jour même sur sérum. Le prétraitement des tubes sanguins héparinés a été réalisé dans le laboratoire du service de biochimie par centrifugation (2500 tour / minute pendant 8 minutes).

La mesure des paramètres endocriniens a été effectuée dans le laboratoire du service de médecine nucléaire où les prélèvements sanguins ont été centrifugés, aliquotés puis congelés à -20°C jusqu'au jour du dosage. L'échantillon peut être conservé 6 mois à -20°C.

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

Les paramètres biochimiques et endocriniens sont regroupés dans le **tableau 10**.

Tableau 10 : Résumé des conditions de prélèvements concernant chaque paramètre biologique étudié.

Paramètres	Type d'échantillon	Tube utilisé	Volume sanguin prélevé
Calcium/ Phosphore	Sérum	Héparine	3 ml
Phosphatases alcalines	Sérum	Héparine	3 ml
Parathormone	Sérum	EDTA	Minimum 500µl
Vitamine D	Sérum	EDTA	Minimum 500µl
Créatinine	Sérum	Héparine	3 ml
Cholestérol	Sérum	Héparine	3 ml
Triglycérides	Sérum	Héparine	3 ml
TGO, TGP	Sérum	Héparine	3 ml
Glycémie	Sérum	Héparine	3 ml
Protides	Sérum	Héparine	3 ml
Albumine	Sérum	Héparine	3 ml

VI-Dosage sérique des paramètres biochimiques:

VI-1-Dosage du calcium :

Le dosage du calcium sérique a été réalisé par méthode colorimétrique sur un automate SIEMENS RL dimension max, montré dans la **figure 14**.



Figure 14 : SIEMENS RL dimension max.

A- Principe :

Le calcium forme avec le complexant crésolphtaléine en milieu alcalin un composé coloré en violet dont l'intensité est proportionnelle à la concentration du calcium.

B- Réactifs :

Le kit **Biomaghreb (20051)** a été utilisé pour le dosage sérique du calcium. Il contient trois réactifs, sa composition est détaillée dans le **tableau 11**.

Tableau 11 : Réactifs utilisés pour le dosage colorimétrique du calcium.

Réactifs	Type de solution	Composition	Concentration
Réactif 1	Tampon Alcalin	2-Amino-2-méthyl-1-Propanol 1	500 mmol/L
Réactif 2	Chromogène	Complexant crésolphtaléine Hydroxy-8 quinoléine	0,62 mmol/L 69 mmol/L
Réactif 3	Standard	Standard calcium	2,5 mmol/L

C- Conservation des réactifs :

Les réactifs du kit **Biomaghreb (20051)** restent stables durant 4 heures à 20 - 25°C ou durant 20 heures à 2-8°C.

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

D- Calibrateurs :

La courbe d'étalonnage pour le dosage du calcium sérique sur SIEMENS RL **dimension max** a été réalisée en utilisant trois points de calibration (A, B, C) aux concentrations rapportées dans le **tableau 12**.

Tableau 12 : Concentrations des calibrateurs utilisés pour le dosage du calcium.

Calibrateur	[Ca ⁺²] mg/l
A	0
B	76
C	107
D	139

E- Contrôles de qualité:

Au cours de cette étude, trois niveaux de contrôles de qualité (CQ) (faible, moyen et élevé) ont été utilisés, leurs valeurs étant toujours comprises dans les intervalles représentés dans le **tableau 13**.

Tableau 13 : Concentrations et intervalles de contrôle (QC1, QC2, QC3) du calcium sérique.

Valeur cible	QC1 5.9mg /dl	QC2 10.4mg/dl	QC3 14.1mg/dl
Plage de contrôle (mg/dl)	5.27 – 6.44	8.73 – 10.7	11.9 – 14.5
Plage de contrôle (mmol/l)	1.32 – 1.61	2.18 – 2.67	2.97– 3.63

F-Matériel :

- Pipette automatique (1000µl) réglable et embouts adéquats ;
- Centrifugeuse: **HUMAN 14K , MAX-Mplanck-Ring21D-65205**;
- Automate Siemens dimension RL max ;
- Cupules ou godets de dosage ;
- Cuve de 1cm d'épaisseur.

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

G-Mode opératoire :

La préparation du blanc (B), des calibrateurs (C) et des échantillons (E) est représentée dans le **tableau 14**. La solution obtenue par mélange des réactifs (R1+ R2) volume à volume a été utilisée pour le dosage.

Chacun des points préparés a été mélangé et incubé 5 minutes à température ambiante. La coloration qui en résulte est stable pendant une heure.

La lecture spectrophotométrique des densités optiques (DO) sur **SIEMENS dimension RL max** a été effectuée à la longueur d'onde de 570 nm et à température de 20 à 25°C, par rapport au blanc.

La courbe d'étalonnage a été établie en relevant les valeurs moyennes des DO des trois points de calibration puis validée par les trois contrôles de qualité.

Tableau 14 : Préparation du blanc, du standard, et des échantillons.

	B	C	E
Calibrateurs	/	20 µl	/
Sérum	/	/	20 µl
Mélange			
(R1+R2)	1 ml	1 ml	1 ml

B : blanc, **C** : calibrateur, **E** : échantillon.

Résultats :

Les résultats ont été obtenus par application de la formule suivante:

$$DO_{\text{Echantillon}} \times n / DO_{\text{Standard}}$$

Avec **n** = Valeur du standard¹.

Ils sont exprimés en mg/l, mg/dl ou en mmol/l en fonction de la valeur de **n**.

¹ **n** = 100 : Résultats en mg/l.
n = 10 : Résultats en mg/dl.
n = 2,5 : Résultats en mmol/l.

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

H-Performances du dosage :

✓ Linéarité:

La méthode est linéaire jusqu'à 150 mg/l (3,75 mmol/l).

Si la concentration est élevée, l'échantillon est dilué au demi ($\frac{1}{2}$) par une solution de NaCl à 9g /l. Le résultat est multiplié par le facteur de dilution.

VI-2-Dosage du phosphore :

Le dosage du phosphore sérique (P) a été réalisé par méthode spectrophotométrique sur un automate **SIEMENS Dimension RL max**.

A- Principe :

Le phosphore inorganique, associé au molybdate en milieu acide puis réduit par un mélange de sulfate p-méthylaminophénol (PMAPS) et de bisulfite, donne naissance à un composé réduit dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en phosphore inorganique.

B- Réactifs :

La cartouche **PHOS FLEX (DF61)** a été utilisée pour le dosage sérique du phosphore, elle comprend trois réactifs disposés dans des puits numérotés de 1 à 8 dont la composition est détaillée dans le **tableau 15**.

Tableau 15 : Réactifs utilisés pour le dosage spectrophotométrique du phosphore.

Réactifs	Disposition	Composition	Concentration
Réactif 1	Puits 1 à 6	PMAPS	0.64 mmol/L
		Bisulfite de sodium	8.55mmol/l
Réactif 2	Puits 7	Lithium dodécyle sulfate	6.15mmol/L
Réactif 3	Puits8	Molybdate de sodium+ H ₂ SO ₄	1.10mmol/l

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

C- Conservation et stabilité des réactifs :

Les réactifs de la cartouche **PHOS FLEX (DF61)** sont liquides et prêts à l'emploi s'ils se conservent entre 2- 8°C. Après ouverture des puits contenant les réactifs, la stabilité peut durer jusqu'à 3 jours pour les puits de 1 à 6 et jusqu'à 30 jours pour les puits 7 et 8.

D- Calibrateurs :

Le dosage du phosphore sérique nécessite l'étalonnage de l'appareil qui s'effectue en utilisant une courbe d'étalonnage de trois calibrateurs aux concentrations rapportées dans le **tableau 16**.

Tableau 16 : Concentrations des calibrateurs utilisés pour le dosage du phosphore.

Calibreur	P (mg/l)
A	0
B	20
C	50
D	80

E- Contrôles de qualité (CQ) :

Les trois niveaux de contrôles de qualité (**CQ**) (faible, moyen et élevé) utilisés dans le dosage du phosphore sérique et leurs intervalles sont représentés dans le **tableau 17**.

Tableau 17 : Concentrations et plages des contrôles (QC1, QC2, QC3) du phosphore sérique.

Valeur cible	QC1 18mg /l	QC2 38mg/l	QC3 69mg/l
Plage de contrôle (mg/dl)	17-20.8	34.3-42	63.8-77.9

F-Mode opératoire :

Le mélange des réactifs a été effectué comme le montre le **tableau 18**, la solution obtenue a été utilisée pour le dosage bichromatique en point final.

La même procédure a été réalisée pour la préparation des calibrateurs de la courbe d'étalonnage ainsi que les contrôles de qualité.

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

La densité optique (DO) des mélanges a été lue avec une longueur d'onde de 340 nm à température de 37°C, par rapport au blanc réactif.

Tableau 18 : Les différents volumes nécessaires pour le dosage du phosphore.

	Echantillon	Réactif 1	Réactif 2	Réactif 3	Diluant
Volume prélevé	3 µl	50 µl	20 µl	20 µl	350µl

Résultats :

Les concentrations du phosphore sérique sont calculées et exprimées en mg/dl (mmol/l) automatiquement par **SIEMENS dimension RL max**. Ils sont toujours interprétés par rapport aux antécédents médicaux du patient et les signes cliniques. Ils sont compris dans un domaine de mesure qui varie de 25 à 50 mg/l (0.81 à 1.58mmol/l).

Les échantillons présentant un taux supérieur à 90mg/dl doivent être redoser après dilution manuelle ou automatique. Le résultat lu tiendra compte du facteur de dilution.

G-Performances du dosage

✓ Précision :

Les échantillons ont été analysés en triple à chaque niveau pendant 20jours. Les écarts-types intra-séries et inter-séries ont été calculés par la méthode de l'analyse des variances. Les résultats sont rapportés dans le **tableau 19**.

Tableau 19 : Précision du dosage du phosphore.

Matériel	Moyenne mg/dl (mmol/l)	Ecart-type (CV%)	
		Inter-séries	Intra-séries
Contrôle QCS* Normal	3.6 (1.16)	0.05 (0.02) (1.4)	0.13 (0.04) (3.6)
Contrôle QCS* Anormal	8.5 (2.74)	0.08 (0.03) (0.9)	0.17 (0.05) (2.0)

*QCS : marque commerciale de GILFORD CA 92714, USA.

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

✓ Limites de la procédure :

Il existe un dysfonctionnement du système si les écart-types (ET) de la précision rapportés dans le **tableau 20** sont observés lors de cinq tests consécutifs.

Tableau 20 : Limites de Précision du dosage du phosphore.

Concentration	ET
2.0mg/dl (0.65mmol/l)	≥ 0.15mg/dl (0.05mmol/l)
8.0mg/dl (2.58mmol/l)	≥ 0.40mg/dl (0.13mmol/l)

✓ Spécificité :

Le biais est défini comme la différence existant entre le contrôle (ne contenant pas une substance interférente) et l'échantillon test (contenant une substance interférente). Un biais supérieur à 10% est considéré comme « interférence ». Les résultats de l'analyte ne doivent pas être corrigés en fonction du biais. Le **tableau 21**. Représente les substances interférentes et leurs concentrations.

Tableau 21 : Concentrations des substances interférentes avec le phosphore.

Substances	Concentration du test Unités SI	p (mg/dl) (mmol/l)	Biais (%)
Hémoglobine (hémolysat)	50mg/dl (0.03mmol/l)	1.1mg/dl (0.361)	≤10
Bilirubine (indirecte)	5mg/dl (86 mmol/l)	1.0 (0.32)	≤10
Lipidémie (INTRALIPID)	200mg/l (2.29mmol/l)	1.1 (0.36)	≤ 10

✓ Sensibilité :

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

La sensibilité analytique représente la plus faible concentration du phosphore qui puisse être différenciée de zéro. Il s'agit de la valeur moyenne (n=20), plus deux écart-types du calibrateur CHEM II du niveau I. Sensibilité analytique= 0.0mg/dl (0.00mmol/l).

VI-3-Dosage des phosphatases alcalines :

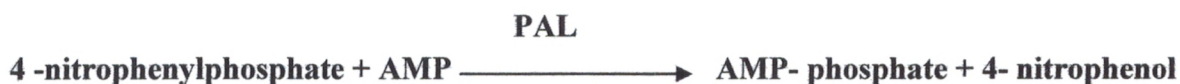
Le dosage plasmatique des phosphatases alcalines (PAL) a été effectué par méthode colorimétrique sur un automate HUMASTAR 300 montré dans la **figure 15**.



Figure 15 : HUMASTAR 300

A-Principe :

La phosphatase alcaline (PAL) catalyse, en milieu alcalin, le transfert du groupement phosphate du 4-nitrophénylphosphate au 2-amino-2-méthyl-1-propanol (AMP), en libérant le 4-nitrophénol selon la réaction suivante :



La concentration catalytique a été déterminée à partir de la vitesse de formation du 4-nitrophénol mesurée à 405 nm.

B-Réactifs :

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

Le kit **BIOSYSTEMS (11593)** a été utilisé pour le dosage sérique des PAL. Il contient deux réactifs, sa composition est détaillée dans le **tableau 22**.

Tableau 22 : Composition des différents réactifs utilisés pour le dosage des PAL.

Réactifs	Composition	Concentration
Réactif A	2-Amino-2-méthyl-1-propanol	0,4 mol/l
	Sulfate de zinc	1,2 mmol/l
	Acide N-hydroxyéthyléno diaminotriacétique	2,5 mmol/l
	Acétate de magnésium	2,5 mmol/l
	Réactif B	4-Nitrophénylphosphate

C-Conservation :

Les réactifs du kit **BIOSYSTEMS (11593)** doivent être conservés à 2-8°C et restent stables jusqu'à la date de péremption.

D- Calibrateurs :

Une courbe d'étalonnage constituée de trois points a été réalisée pour le dosage des PAL sur **HUMASTAR 300**. Le **tableau 23** représente les concentrations des calibrateurs.

Tableau 23 : Concentrations des calibrateurs des PAL.

Calibrateurs	PAL (U/l)
A	0
B	59
C	453
D	837

E- Contrôle de qualité:

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

Trois niveaux de contrôles de qualité (CQ) (faible, moyen et élevé) ont été utilisés, leurs concentrations et leurs intervalles sont représentés dans le **tableau 24**.

Tableau 24 : Concentrations et intervalles de contrôle (QC1, QC2, QC3) des PAL.

Valeur cible	QC1 42U/l	QC2 129U/l	QC3 246U/l
Plage de contrôle (U/l)	37.7 – 56.5	118 – 117	231 – 346
Plage de contrôle ($\mu\text{mmol/l}$)	0.629 – 0.944	1.97– 2.96	3.85– 5.78

F-Mode opératoire :

La solution (X) utilisée pour le dosage des PAL a été obtenue en mélangeant 4ml du Réactif A avec 1ml du Réactif B. elle est stable 2 mois à 2-8°C. Dans une cuve de lecture, 20 μl du blanc, de l'échantillon ou des calibrateurs ont été ajoutés à 1ml de la solution (X). La courbe d'étalonnage des PAL a été réalisée en analysant les calibrateurs et validée avec les trois niveaux de contrôles de qualité.

L'absorbance (A) de chaque point a été mesurée à une longueur d'onde de 405nm et à température de 25 à 30°C, par rapport au blanc. La lecture a été répétée chaque minute afin de calculer l'accroissement moyen de (A) par minute ($\Delta A/\text{min}$).

Résultats : La concentration des PAL de l'échantillon est calculée selon la formule suivante :

$$\Delta A/\text{mn} \times 2746 = U/l$$

Le résultat en U/l est directement affiché sur l'appareil.

G-Caractéristiques de la méthode :

- ✓ **Linéarité** : la méthode est linéaire jusqu'à une concentration de 1200 U/l (20 $\mu\text{kat/l}$). Pour des valeurs supérieures, les échantillons ont été dilués au demi ($1/2$) avec l'eau distillée ;
- ✓ **Limite de détection** : elle est de 1,0 U/l (0,017 $\mu\text{kat/l}$) ;
- ✓ **Justesse**: les résultats obtenus avec ce réactif n'ont pas montrés de différences significatives par rapport aux réactifs de référence ;

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

- ✓ **Spécificité** : aucune interférence n'a été observée avec les triglycérides < 10 g/l et la bilirubine < 20 mg/dl. En revanche, l'hémoglobine > 5 g/l et certains médicaments et substances peuvent interférer ;
- ✓ **Répétabilité (intra-sérielle) et reproductibilité (inter-sérielle)**: elles sont représentées dans les **tableaux 25** et **26** respectivement.

Tableau 25 : Répétabilité intra-séries du dosage des PAL.

Concentration moyenne	CV%	N
61 U/l (1,02 µkat/l)	1,0 %	20
244 U/l (4,07 µkat/l)	0,7 %	20

CV : coefficient de variation, N : nombre d'échantillons.

Tableau 26 : Reproductibilité inter-série du dosage des PAL.

Concentration moyenne	CV%	N
61 U/l (1,02 µkat/l)	3,4 %	25
244 U/l (4,07 µkat/l)	1,1 %	25

CV : coefficient de variation, N : nombre d'échantillons.

VI-4-Dosage de la parathormone PTH intacte:

La détermination quantitative de la PTH plasmatique intacte a été effectuée par méthode immunologique microparticulaire ou chimiluminescence (CMIA) sur **ARCHITECT i1000sr** montré sur la **figure 16**.

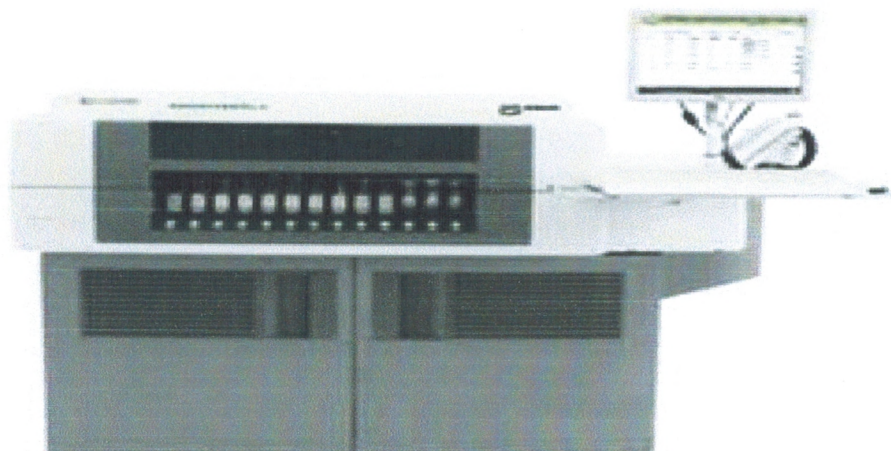


Figure 16 : ARCHITECT *i1000sr*

A-Principe :

La PTH plasmatique intacte est mise en présence du diluant et des microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-PTH poly clonaux.

Après lavage, le conjugué d'anticorps anti-PTH marqué à l'acridinium est ajouté pour former un mélange réactionnel. Suite à un deuxième lavage, les solutions de pré-activation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel. La réaction de chimiluminescence qui en résulte est mesurée en unités relatives de lumière (URL).

Il existe une relation directe entre la quantité de PTH plasmatique intacte et les URL détectés par le système optique ARCHITECT *i 1000sr*.

B-Réactifs :

Le kit 8K25-25 a été utilisé pour le dosage de la PTH plasmatique intacte, sa composition est résumée dans le **tableau 27**.

Tableau 27 : Compositions des différents réactifs utilisés pour le dosage de la PTH.

Réactif	Composition	Conservateur
Microparticules	Recouvertes d'anticorps anti-PTH (chèvre, poly clonaux) + tampon TRIS.	Azide de sodium

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

Conjugué	Anticorps anti-PTH (chèvre, poly clonaux) marqués a l'acridinium + tampon MES + stabilisant de protéines (bœuf, chèvre).	Azide de sodium
Diluant	Tampon phosphate + stabilisant de protéines (bœuf, chèvre).	Azide de sodium
Solution de pré-activation	Eau oxygénée 1,32 %	
Solution d'activation	Hydroxyde de sodium 0,35 N.	
Tampon de lavage	Solution saline tamponnée au phosphate.	

C-Calibrateurs :

Le dosage de la PTH plasmatique intacte par **ARCHITECT i system** a été réalisé au moyen d'une courbe d'étalonnage comportant sept points (A, B, C, D, E et F) représentés dans le **tableau 28**.

Tableau 28 : Concentrations des différents calibrateurs de la PTH.

Calibrateurs	PTH (pg/ml)
A	0.0
B	4.8
C	24
D	120
E	600
F	3000

D-Contrôle de qualité:

Les valeurs des trois niveaux de contrôle (faible, moyen et élevé) qui ont été utilisés étaient toutes comprises dans les intervalles qui figurent dans le (**Tableau 29**).

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

Tableau 29 : Concentrations et plages des contrôles (QC1, QC2, QC3) de la parathormone.

Valeur cible	QC1 9U/l	QC2 60U/l	QC3 330U/l
Plage de contrôle (pg/ml)	6 – 14	42.2 – 87.8	162.5 – 337.5

E-Préparation des échantillons :

Les échantillons plasmatiques ont été décongelés et homogénéisés (par vortex à faible vitesse ou par retournement 10 fois). L'apparition de couches ou de stratifications nécessite un renouvellement de la procédure jusqu'à ce qu'ils soient visiblement homogènes.

Les échantillons contenant de la fibrine, des globules rouges ou des particules en suspension ont été centrifugés à 10 000 x g/ min pendant 10 minutes avant l'analyse.

F-Procédure du dosage :

-Le flacon de réactif a été homogénéisé afin de remettre en suspension les microparticules qui se sont déposées pendant le transport, puis recouvert d'un septum. L'ARCHITECT Intact PTH Reagent Kit a été chargé sur l'analyseur ;

-Le godet-échantillon a été rempli avec 200 µl du sérum pour le premier dosage ARCHITECT Intact PTH. Un volume de 150 µl a été additionné pour chaque dosage ARCHITECT Intact PTH supplémentaire effectué sur le même godet-échantillon. Avant de charger le godet à bord de l'analyseur, le volume de l'échantillon doit être vérifié afin de minimiser les effets de l'évaporation.

-Les calibrateurs et les contrôles ARCHITECT Intact PTH ont été homogénéisés délicatement par retournement avant l'emploi. Les flacons doivent être tenus à la verticale. Un volume de 15 gouttes de chacun des calibrateurs ou 10 gouttes de chacun des contrôles a été distribué dans les godets respectifs, avant de lancer l'analyse.

G- Procédures de dilution des échantillons :

Les échantillons aux concentrations en PTH intacte supérieures à 3000pg/ml ont été dilués manuellement au demi ($\frac{1}{2}$) par addition de 150 µl du diluent à 150 µl du plasma. Le résultat final multiplié par le facteur de dilution est calculé automatiquement.

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

H-Intervalle de mesure :

L'intervalle de mesure de l'ARCHITECT Intact PTH est le suivant :

- Pour le protocole URGENTS : 4,0 pg/ml à 2 500 pg/ml ;
- Pour le protocole de routine : 3,0 pg/ml à 3 000 pg/ml ;

Les résultats situés en-dessous de cet intervalle doivent être rendus comme étant < 4,0 pg/ml ou < 3,0 pg/ml, respectivement.

J- Performances de la méthode :

✓ Linéarité :

Le dosage ARCHITECT Intact PTH a été conçu de manière à ce que la valeur observée sur des échantillons dilués corresponde à +/-10 % du résultat attendu pour l'intervalle de dilution allant de 20 à 80 %. Une étude de dilution a été effectuée à l'aide d'échantillons dont les valeurs de PTH intacte sans dilution étaient comprises entre 65,6 pg/ml et 2257 pg/ml. Les données de cette étude sont résumées dans les **tableaux 30**.

Tableau 30 : Résumé des paramètres de l'étude.

Echantillon	Facteur de dilution	Valeurs observées (pg/ml)	% moyen de récupération
1	Sans dilution	65,6	-
	0.2 à 0.8	53,8 à 12,4 97	779,9
2	Sans dilution	779.9	-
	0.2 à 0.8	644,7 à 163,2 103	103
3	Sans dilution	2 257,0	-
	0.2 à 0.8	1 860,5 à 435,2 98	98

✓ Sensibilité fonctionnelle :

La sensibilité est définie comme la plus faible concentration mesurable qui peut être distinguée avec un risque d'erreur de 5%. Elle a été déterminée comme étant ≤ 4 pg/ml pour le protocole URGENTS et ≤ 3 pg/ml pour le protocole de routine.

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

✓ Sensibilité analytique :

La sensibilité analytique est définie comme la concentration à deux écarts-types au-dessus du calibrateur A (0,0 pg/ml), avec un intervalle de confiance de 95 %. Le dosage ARCHITECT Intact PTH a été conçu de manière à fournir une sensibilité analytique ≤ 1 pg/ml. Elle a été calculée comme étant de 0,31 pg/ml pour le protocole URGENTS et de 0,23 pg/ml pour le protocole de routine.

✓ Spécificité :

La réactivité croisée (RC) de la PTH plasmatique intacte avec les composés de structure similaire est $\leq 0,01$ %. Les résultats du protocole (EP7-A du NCCLS.8)² sont rapportés dans le **tableau 31**.

Tableau 31 : Concentrations des différents fragments de PTH ayant une réactivité croisée nulle.

Fragment de PTH	Concentrations (pg/ml)	Réactivité croisée (%)
1-34	100 000	0,00
39-68	100 000	0,00
53-84	100 000	0,00
44-68	100 000	0,00
39-84	100 000	0,00

✓ Interférence :

L'interférence a été démontrée par le protocole EP7-A du NCCLS. Le dosage ARCHITECT Intact PTH a été conçu de manière à présenter une interférence potentielle ≤ 10 % avec l'hémoglobine, la bilirubine, les triglycérides et les protéines, aux concentrations indiquées dans le **tableau 32**.

Tableau 32 : Résumé des concentrations de substances potentiellement interférentes avec la PTH.

Substance potentiellement interférente	Concentration (mg/dl)
Hémoglobine	500
Bilirubine	20

² Des aliquotes de l'ARCHITECT Intact PTH Calibrator A ont été surchargés avec des substances susceptibles de provoquer une réactivité croisée aux concentrations indiquées avant de déterminer leur concentration en PTH intacte.

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

Triglycérides	5000
Protéines BC	4
Protéines HC	9.5

BC : basse concentration, **HC** : haute concentration.

Des anticorps hétérophiles présents dans le sérum humain peuvent réagir avec les immunoglobulines des réactifs, interférant avec les dosages immunologiques *in vitro*. (**Boscato, 1988**). Les échantillons des patients qui sont exposés de façon routinière aux animaux ou à des produits contenant du sérum d'animaux peuvent être sujets à cette interférence et fournir de ce fait des valeurs anormales.

✓ Reproductibilité :

La reproductibilité du dosage ARCHITECT Intact PTH est $\leq 9\%$ pour le **CQ1** et $\leq 7\%$ pour les **CQ2** et **CQ3**. L'étude du protocole **EP5-A du NCCLS** pour l'analyse URGENTS et de routine a donné les résultats rapportés dans le **tableau 33 et 34** respectivement.

Tableau 33 : Reproductibilité du dosage ARCHITECT Intact PTH avec protocole URGENTS.

	N	Concentration moyenne (pg/ml)	Intra-série		Total a*	
			Total a		E.T	CV (%)
			E.T	CV (%)		
CQ1	878	8.5	0.74	8.7	0.74	8.7
CQ2	880	56.5	2.34	4.1	2.35	4.2
CQ3	880	208.9	8.62	4.1	8.62	4.1

*a : variabilité totale du dosage comprend la variabilité intra-série, inter-séries et inter-jours.

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

Tableau 34 : Reproductibilité du dosage ARCHITECT Intact PTH avec le protocole de routine.

	N	Concentration moyenne (pg/ml)	Intra-série Totala		Total a*	
			E.T	CV (%)	E.T	CV (%)
CQ1	880	10.7	0.65	6.1	0.69	6.4
CQ2	880	69.6	2.28	3.3	2.31	3.3
CQ3	880	255.8	7.40	2.9	7.56	3.3

*a : variabilité totale du dosage comprend la variabilité intra-série, inter-séries et inter-jours.

✓ Récupération :

Le dosage ARCHITECT Intact PTH a été conçu de manière à fournir une récupération moyenne de 100 +/- 10 %. Une étude a été menée en ajoutant des concentrations connues (0, 4,8, 24, 120 et 600 pg/ml) de PTH intacte à 10 aliquotes de plasma humain présentant des concentrations endogènes comprises entre 22,9 pg/ml et 162,8 pg/ml de PTH intacte.

La concentration en PTH intacte et le pourcentage de récupération ont été calculés pour chaque échantillon. Ce dernier a fourni une moyenne de 101 %.

VI-5-Dosage de la vitamine 25 OH D :

Le dosage de la vitamine D sérique et plasmatique a été effectué par méthode immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) en une étape retardée, avec prétraitement de l'échantillon, en utilisant des protocoles de dosage flexibles, appelée Chemiflex sur ARCHITECT *i 1000SR* System.

A-Principe :

L'ajout du diluant de dosage et des microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-vitamine D à une partie aliquotée de l'échantillon prétraité permet de créer un mélange réactionnel. La vitamine D présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps anti-vitamine D.

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

Après incubation, le conjugué sous forme d'un complexe d'IgG anti-biotine / vitamine D biotinylée marqué à l'acridinium est ajouté au mélange réactionnel et se lie aux sites de liaison libres sur les microparticules. Après lavage, les solutions de pré activation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel. La réaction de chimiluminescence qui en résulte est mesurée en unités relatives de lumière (URL).

B-Réactifs :

Le kit 3L52-25 a été utilisé pour le dosage de la vitamine 25 OH D, sa composition est détaillée dans le **tableau 35**.

Tableau 35 : Composition des différents réactifs utilisés pour le dosage de la vitamine D.

Réactif	Composition	Conservateur
Microparticules	Recouvertes d' IgG anti-vit D humaine (chèvre, poly clonaux) + tampon TRIS	ProClin 300 et ProClin 950
Conjugué	Complexe d'IgG anti-biotine (souris, monoclonales) + vit D biotinylée marqués à l'acridinium + tampon BIS-TRIS HCl + stabilisant de protéines (gamma globuline bovine) + détergent	Azide de sodium
Diluant (Tampon)	Acide acétique +EDTA	ProClin 300 et ProClin 950
Réactif de prétraitement (Tampon)	Méthanol triethanolamine +acide 8-anilino-1-naphtalene sulfonate (ANSA)	
Solution de pré-activation	Eau oxygénée 1,32 %	
Solution d'activation	Hydroxyde de sodium 0,35 N	
Tampon de lavage	Solution saline tamponnée au phosphate	Agents antimicrobiens

C-Calibrateurs :

Une courbe d'étalonnage comportant sept points (A, B, C, D, E et F) représentés dans le **tableau 36** a été utilisée pour le dosage de la vitamine 25 OH D par ARCHITECT i system.

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

Tableau 36 : Concentrations des calibrateurs de la vitamine D.

Calibrateurs	Vit D (ng/ml)
A	0
B	4
C	10
D	30
E	75
F	160

D-Contrôle de qualité :

Trois niveaux de contrôle (faible, moyen et élevé) ont présenté des valeurs comprises dans l'intervalle figurant dans le **tableau 37**.

Tableau 37 : Concentrations et plages de contrôles (QC1, QC2, QC3) de la vitamine D.

Valeur cible	QC1	QC2	QC3
	12	34	87
Plage de contrôle (ng/ml)	13-25	26-54	48.8-101.3

E-Préparation des échantillons :

Les échantillons plasmatiques ont été décongelés et homogénéisés (par vortex à faible vitesse ou par retournement 10 fois). L'apparition de couches ou de stratifications nécessite un renouvellement de la procédure jusqu'à ce qu'ils soient visiblement homogènes.

Les échantillons contenant de la fibrine, des globules rouges ou des particules en suspension ont été centrifugés à 10 000 x g/ min pendant 10 minutes avant l'analyse.

F-Procédure du dosage :

-Le flacon de réactif a été homogénéisé afin de remettre en suspension les microparticules qui se sont déposées pendant le transport, puis recouvert d'un septum. L'ARCHITECT 25-OH Vitamin D Reagent Kit a été chargé sur l'analyseur ;

-Le godet-échantillon a été rempli avec 200 µl du sérum pour le premier dosage 150 µl pour le premier dosage ARCHITECT 25-OH Vitamin D. Un volume de 10 µl pour chaque dosage ARCHITECT 25-OH Vitamin D supplémentaire prélevé sur le même godet-échantillon.

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

Avant de charger le godet à bord de l'analyseur, le volume de l'échantillon doit être vérifié afin de minimiser les effets de l'évaporation ;

-Les calibrateurs et les contrôles ARCHITECT 25-OH Vitamin D ont été homogénéisés délicatement par retournement avant l'emploi. Les flacons doivent être tenus à la verticale. Un volume de 5 gouttes de chacun des calibrateurs ou 5 gouttes de chacun des contrôles a été distribué dans les godets respectifs, avant de lancer l'analyse.

G- Procédures de dilution des échantillons :

Les échantillons aux concentrations en 25-OH vitamine D > 160,0 ng/ml ont été dilués manuellement au demi (1/2) par addition de 100 µl de l'échantillon du patient (E1) à 100 µl d'un échantillon à faible concentration en 25-OH vitamine D (E2). Les concentrations sont calculées comme suit :

$$\text{Concentration (E1)} = \text{Concentration (E1 dilué au 1/2)} \times 2 - \text{Concentration (E2)}$$

H-Intervalle de mesure :

L'intervalle de mesure du dosage ARCHITECT 25-OH Vitamin D est de 8 à 160 ng/ml (20 à 400 nmol/l).

J- Performances de la méthode

✓ Linéarité :

La linéarité du dosage ARCHITECT 25-OH Vitamin D a été déterminée par une étude sur la base du protocole **EP6-A du NCCLS23**, les concentrations de vitamine D ont été obtenues en mélangeant un échantillon à concentration élevée (entre 78,4 - 165,5 ng/ ml) avec un échantillon à faible concentration (entre 0,2 - 10,7 ng/ml). La méthode est linéaire pour des concentrations allant de 9,4 à 165,5 ng/ml avec un écart absolu de la linéarité ≤ 20 %.

✓ Sensibilité :

Le dosage ARCHITECT 25-OH Vitamin D est conçu de manière à présenter une limite du blanc (LoB) ≤ 4,0 ng/ml, une limite de détection (LD) ≤ 10,0 ng/ml et une limite de quantification (LQ) ≤ 20 ng/ml.

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

✓ Spécificité :

La spécificité du dosage ARCHITECT 25-OH Vitamin D a été évaluée en analysant les substances à réactivités croisées. Les résultats du protocole **EP7-A225 CLSI**³ sont rapportés dans le **tableau 38**.

Tableau 38 : Concentrations des substances ayant une réactivité croisée potentielle avec la vitamine D.

Substance à réactivité croisée potentielle	Concentrations (ng/ml)	Réactivité croisée (RC) (%)
25-OH vitamine D3	100	105
25-OH vitamine D2	100	52
Vitamine D2	1 000	0,1
(Ergocalciférol)	1 000	0,3
Vitamine D3		
(Cholécalciférol)	20	112
24,25-(OH)2 vitamine D3	100	12,6
1,25-(OH)2 vitamine D3	100	2,7
3-épi 25-OH vitamine D3	24	0.4
Paricalcitol (Zemplar)		

$$\text{RC (\%)} = \frac{\text{Valeur moyenne éch. surchargé (ng/ml)} - \text{Valeur moyenne éch. non surchargé}}{\text{Concentration de la substance à réactivité croisée potentielle (ng/ml)}} \times 100$$

✓ Interférence :

L'interférence a été démontrée par une étude réalisée conformément au protocole **EP7-A2 CLSI**. Le dosage ARCHITECT 25-OH Vitamin D a été conçu de manière à présenter une interférence potentielle $\leq 10\%$ avec l'hémoglobine, la bilirubine, les triglycérides, les protéines, le facteur rhumatoïde, les HAMA (anticorps humains anti-souris) et les globules rouges. Les résultats de cette étude sont résumés dans le **tableau 39**.

³ Des parties aliquotes de l'ARCHITECT 25-OH Vitamin D Calibrator A ont été surchargées avec des substances susceptibles de provoquer une réactivité croisée aux concentrations indiquées avant de déterminer leur concentration en 25-OH vitamine D.

CHAPITRE IV : PRESENTATION DE L'ETUDE

Tableau 39 : Concentrations des substances potentiellement interférentes avec la vitamine D.

Substances potentiellement interférentes	Concentration
Hémoglobine	200(mg/dl)
Bilirubine	20(mg/dl)
Triglycérides	5000(mg/dl)
Protéines (albumine humaine)	12g/dl
Facteur rhumatoïde	400 U/ml
HAMA	1 000 ng/ml
Globules rouges	0,4 % (v/v)

Des anticorps hétérophiles présents dans le sérum humain peuvent réagir avec les immunoglobulines des réactifs, interférant avec les dosages immunologiques *in vitro*. (**Boscato, 1988**). Les patients exposés de façon routinière aux animaux ou aux produits contenant du sérum d'animaux peuvent être sujets à cette interférence et fournir des valeurs anormales. Les patients auxquels ont été administrées des préparations d'anticorps monoclonaux de souris à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peuvent contenir des anticorps humains anti-souris (HAMA). (**Schroff, 1985**). Ils peuvent donner des résultats faussement abaissés ou élevés lorsqu'ils sont analysés avec des kits de dosage qui utilisent des anticorps monoclonaux de souris. (**Primus, 1988**).

Chapitre V : Résultats

I-Echantillon analysé :

L'échantillon étudié est composé de 34 patients greffés depuis plus de 3 mois, suivis en service de néphrologie du CHU Tlemcen et présentant une clairance de créatinine >60ml/ min.

II-Caractéristiques de la population :

II-1-Répartition en fonction des données épidémiologiques.

Tableau 40 : Données de l'âge et de la clairance de créatinine des 34 patients.

	Moyenne	Minimum	Maximum
Age (ans)	34,59+/-11.68	15	66
Clairance (ml/min)	71,30+/-11.29	60	100

Tableau 41 : Répartition des patients selon la comorbidité associée.

Comorbidité	(%)	Nombre de patients
HTA	47.1	16
Diabète	20.6	7

II-2-Répartition des malades en fonction du sexe :

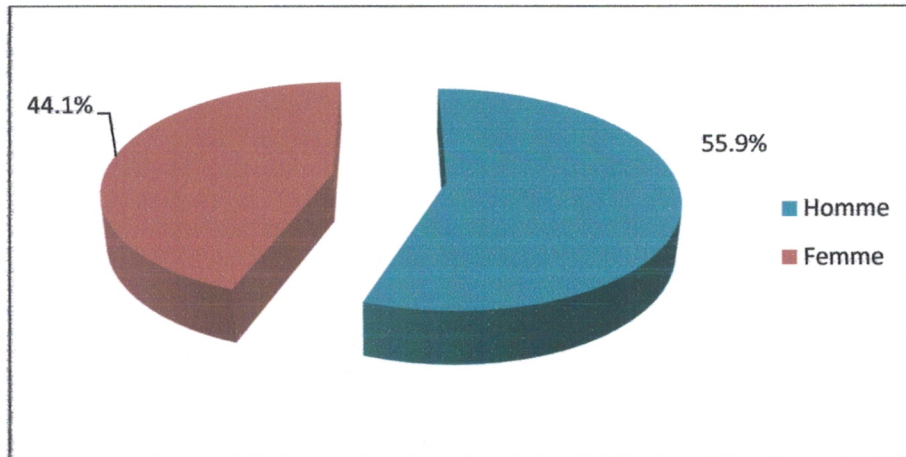


Figure 17 : Répartition des malades selon le sexe.

La répartition selon le sexe est presque équitable avec 55.9 % des hommes et 44.1% des femmes, soit un sex ratio de 1,26.

II-3-Répartition des malades en fonction de la néphropathie causale :

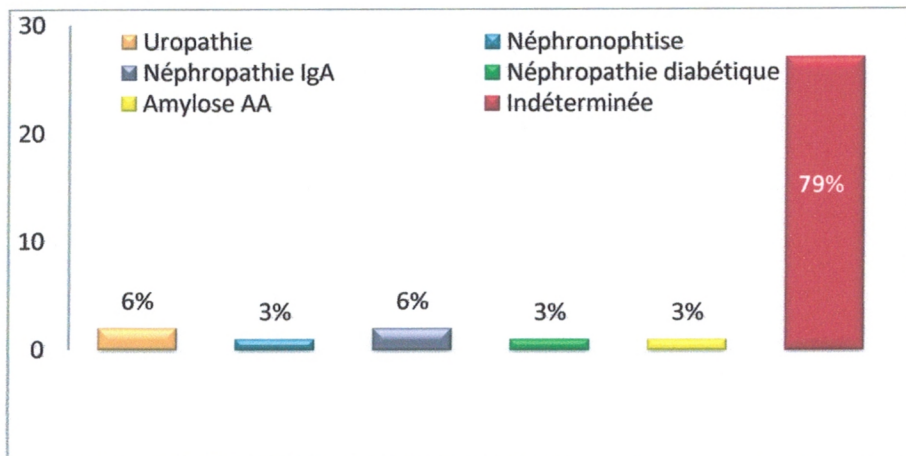


Figure 18 : Répartition des patients selon la néphropathie causale.

27 patients soit 79.4% de la population générale ont une néphropathie causale d'origine indéterminée.

II-4-Répartition en fonction de la date de greffe :

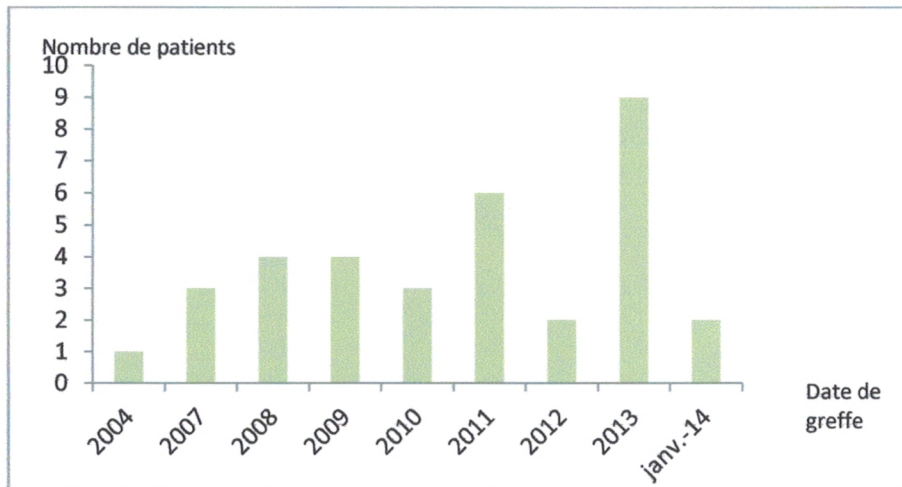


Figure 19 : Répartition des malades en fonction de leur date de greffe.

Le suivi post-greffe de la population étudiée varie de 3mois à 10 ans après la transplantation rénale.

II-5-Répartition des patients en fonction du lieu de greffe :

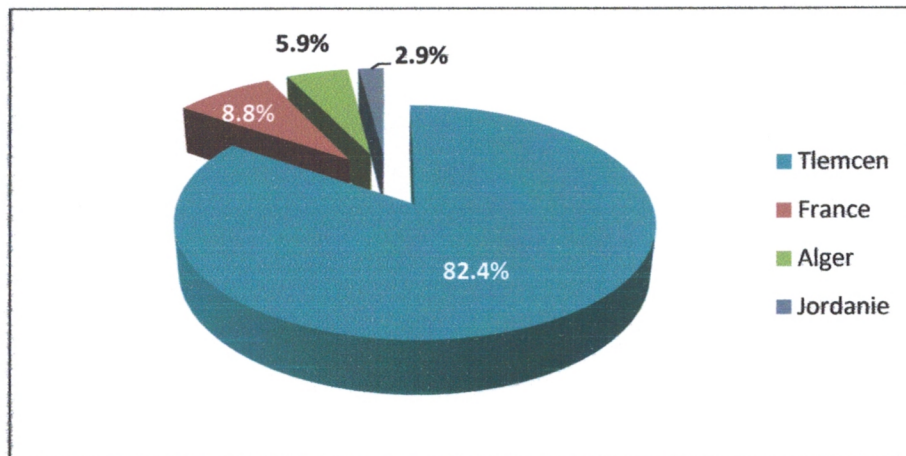


Figure 20 : Répartition des malades selon le lieu de greffe.

82.4% des patients suivis ont été greffés au CHU Tlemcen.

II-6-Répartition des malades en fonction du lien de parenté avec le donneur :

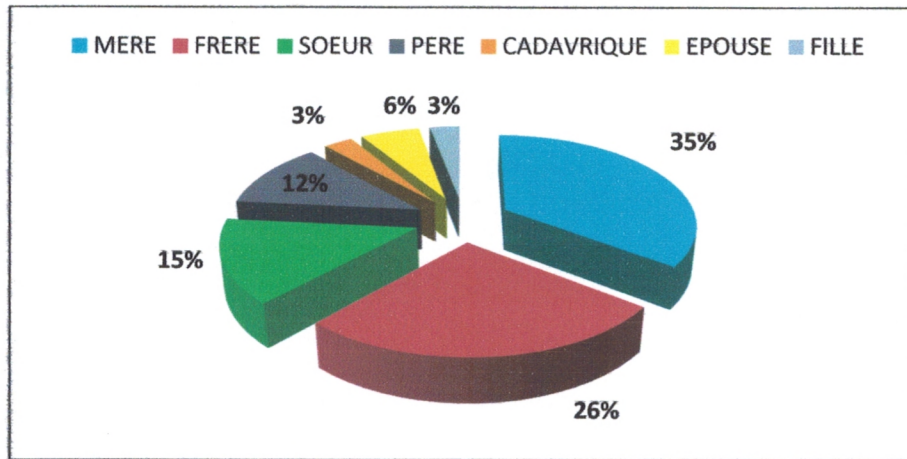


Figure 21 : Répartition des patients selon le lien de parenté avec le donneur.

35% des greffés ont pour donneuse la mère, et 26% le frère.

II-7-Répartition des patients en fonction de la compatibilité HLA :

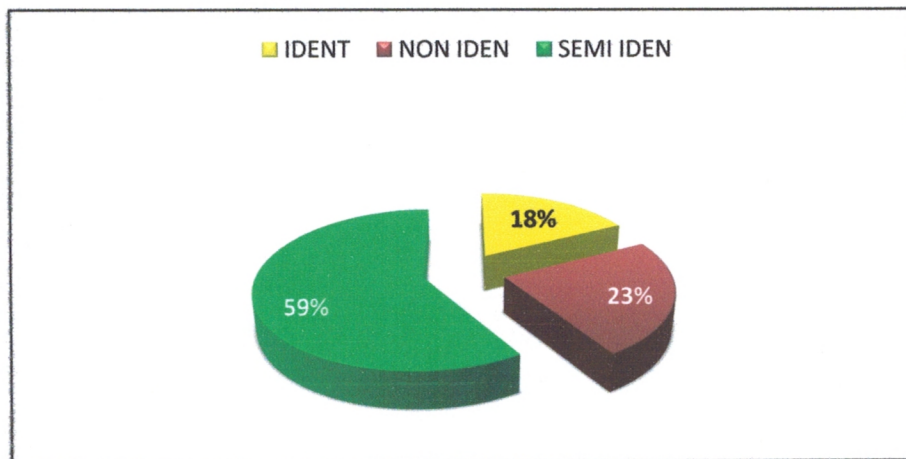


Figure 22 : Répartition des patients selon la compatibilité avec complexe HLA.

59 % sont HLA semi identique avec celui de leurs donneurs respectifs.

III-Résultats du bilan phosphocalcique, PAL, PTH et vitamine D de la population en post-greffe :

III-1- Répartition selon le statut calcique :

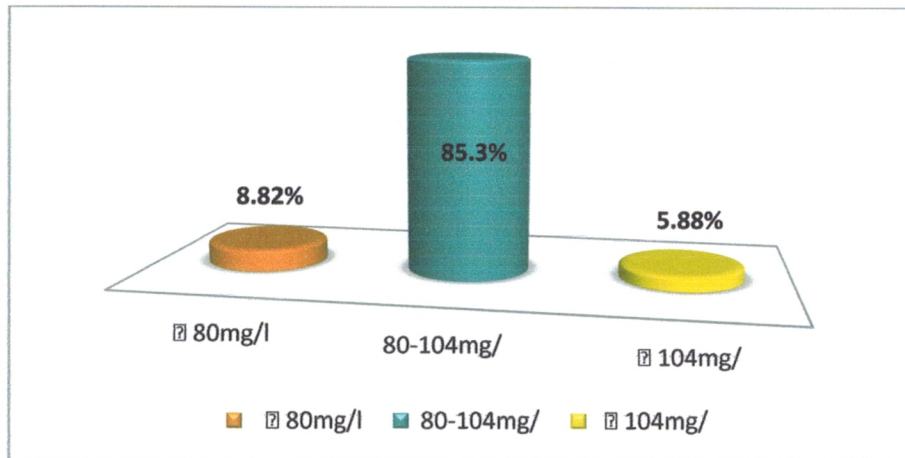


Figure 23 : Répartition de la population en fonction de la calcémie.

La majorité de la population soit 85,3% présente un taux plasmatique normal du calcium, compris entre 80 et 104 mg/l.

III-2-Répartition selon le statut phosphaté :

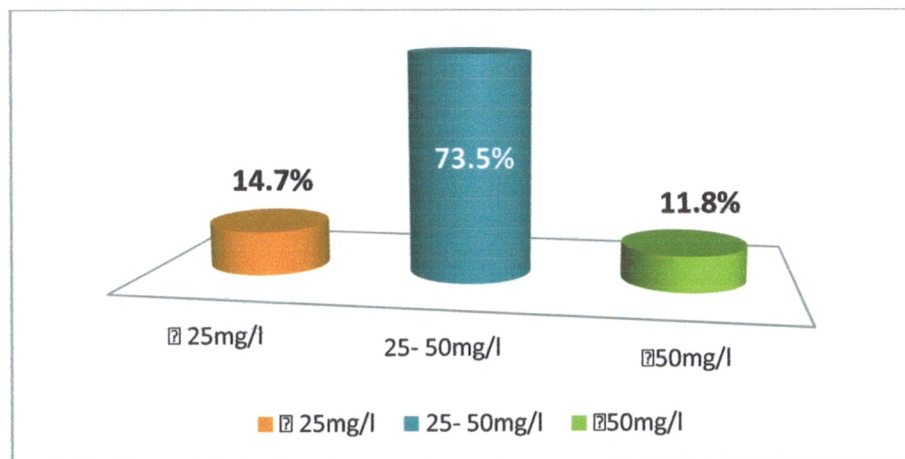


Figure 24 : Répartition de la population en fonction de la phosphorémie.

73.5% des greffés présentent une phosphorémie normale comprise entre 25-50mg/l.

III-3-Répartition selon le taux des phosphatases alcalines :

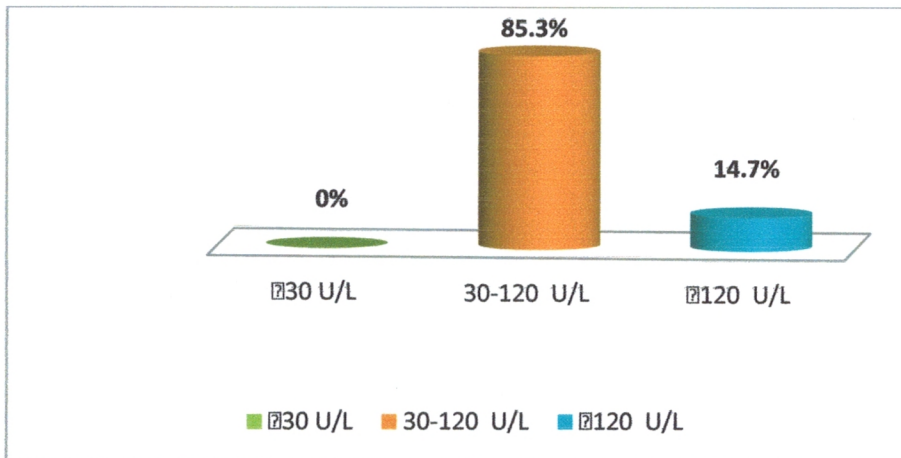


Figure 25 : Répartition de la population en fonction du taux plasmatique des phosphatases alcalines.

85.3% possède un taux normal de phosphatase alcaline compris entre 30-120U/l.

III-4-Prévalence de l'hyperparathyroïdie:

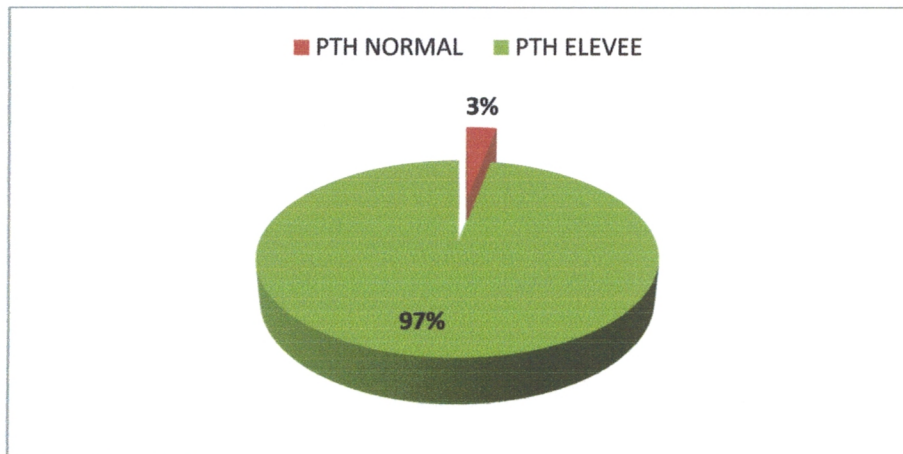


Figure 26 : Répartition de la population selon le taux plasmatique de PTH.

97% de la population possède une hyperparathyroïdie.

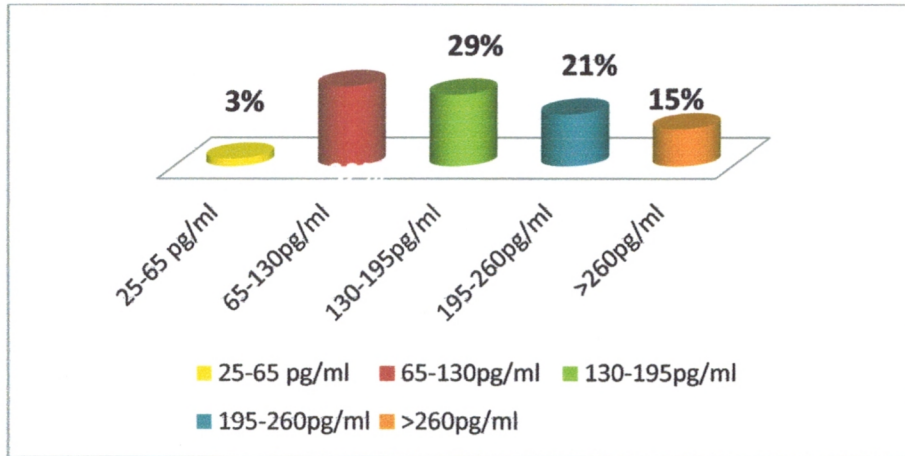


Figure 27 : Répartition de la population selon la sévérité de l’HPT II aie.

- 3% des greffés ont un taux de PTH plasmatique normal (N).
- 32% des greffés ont un taux de PTH plasmatique 2 x N.
- 29% des greffés ont un taux de PTH plasmatique 3 x N.
- 21% des greffés ont un taux de PTH plasmatique 4 x N.
- 15% des greffés ont un taux de PTH plasmatique supérieur à 4 x N.

III-5-Répartition de la population en fonction du taux de vitamine D :

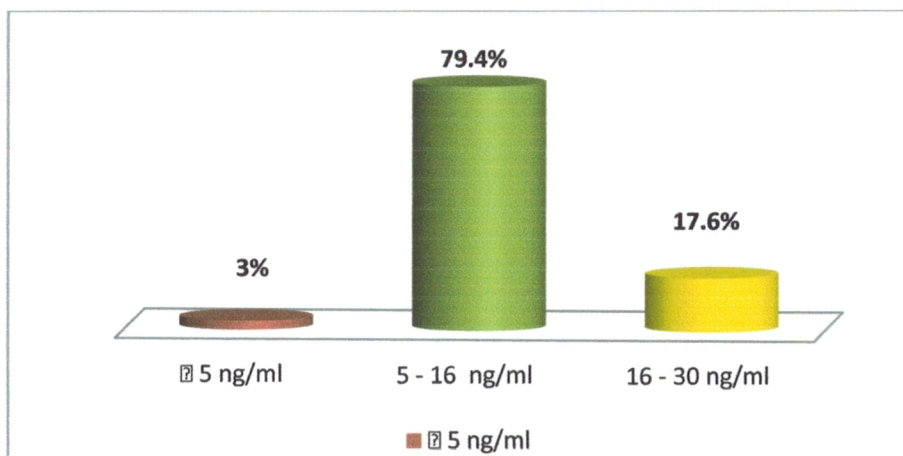


Figure 28 : Répartition de la population en fonction du taux plasmatique de vit D (25OHD).

Toute la population possède un taux de vitamine D inférieur aux normes (30ng/ml), dont 79.4% ont une carence, 17.6% une insuffisance et 3% un déficit sévère.

IV-Evolution des bilans en pré et post-greffe :

IV -1-Distribution des taux de PTH avant et après greffe :

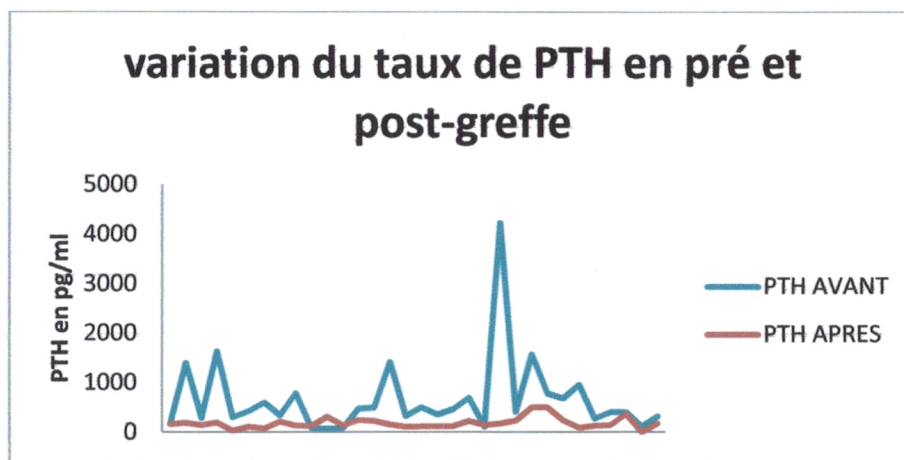


Figure 29 : Répartition des taux plasmatiques de PTH en pré et post-greffe.

Il y'a une diminution des taux plasmatiques de PTH après greffe.

Tableau 42 : Concentrations moyennes des PTH (pg/ml) en pré et postopératoire chez 34 patients.

	Moyenne	Maximum	Minimum	P
PTHi pré	650.05+/-796.97	4229	75	
PTHi post	184.24+/-104.52	500	34	0.003

P : Degré de signification de Pearson.

La comparaison de deux moyennes du taux plasmatique de PTH pour deux observations appariées en appliquant le test de l'écart réduit donne le résultat de la **figure 30**.

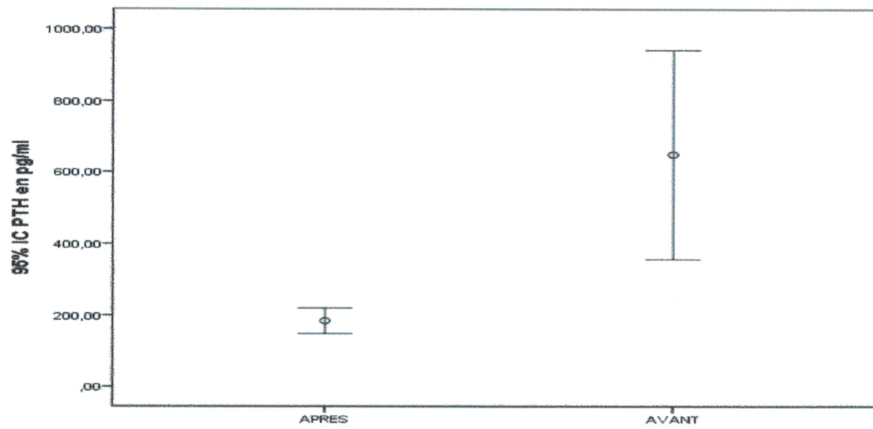


Figure 30 : Barre d'erreurs de répartition des valeurs moyennes de PTH en pré et post-greffe.

Il y'a une baisse hautement significative entre les concentrations moyennes de PTH avant et après greffe avec $p = 0.003$, (< 0.05).

IV -2-Distribution des taux de phosphore avant et après greffe :

Tableau 43 : Concentrations moyennes du phosphore (mg/l) en pré et post-opératoire chez 34 patients.

	Moyenne	Maximum	Minimum	P
Phosphore pré	50.47+/-27.17	126	13	
Phosphore post	36.14+/-12.1	70	16	0.017

P : Degré de signification de Pearson.

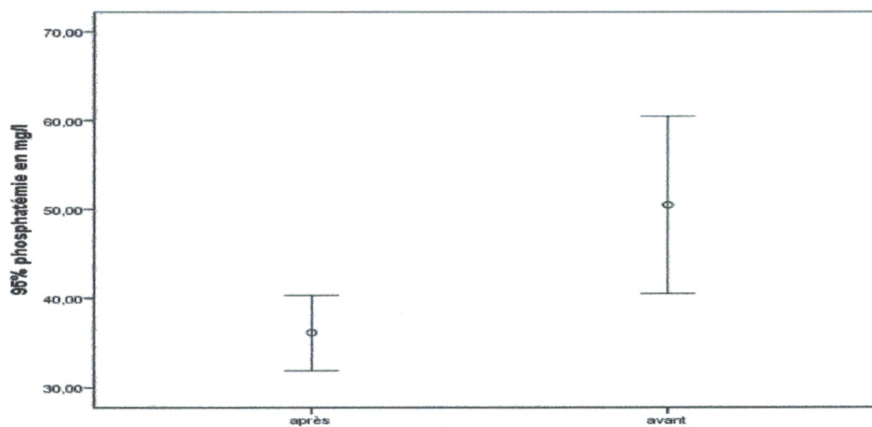


Figure 31 : Barre d'erreurs de répartition des valeurs moyennes de phosphore en pré et post-greffe.

Il y'a une baisse significative entre les valeurs du phosphore sérique avant et après greff ($p=0.017$).

IV -3-Distribution des taux de PAL avant et après greffe :

Tableau 44 : Concentrations moyennes des PAL (U/l) en pré et post-opératoire chez 34 patients.

	Moyenne	Maximum	Minimum	P
PAL pré	176.26+/-167.13	777	35	0.028
PAL post	100.83+/-57.76	295	54	

P : Degré de signification de Pearson.

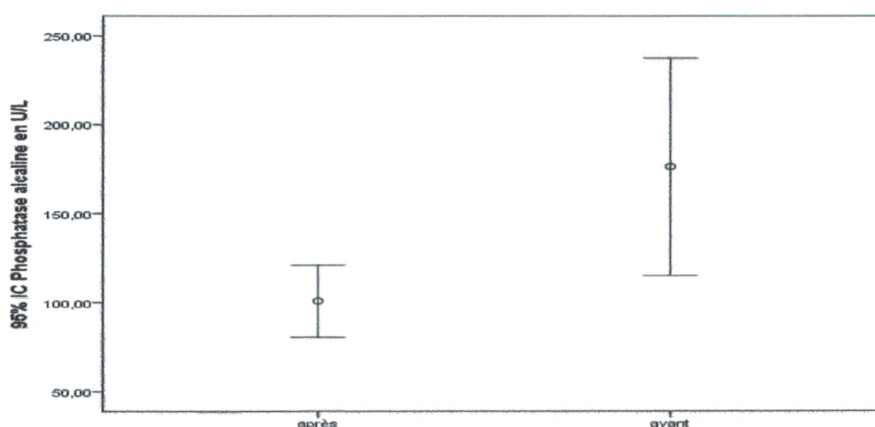


Figure 32 : Barre d'erreurs de répartition des valeurs moyennes de PAL en pré et post-greffe.

La **figure 29**, illustre qu'il y'a une baisse significative entre les valeurs de PAL avant et après greffe (**p = 0.028**).

IV -4-Distribution des taux de calcium avant et après greffe :

Tableau 45 : Concentrations moyennes du calcium (mg/l) en pré et post-opératoire chez 34 patients.

	Moyenne	Maximum	Minimum	P
Ca pré	79.6+/-28.18	110	17	0.105
Ca post	90.56+/-16.14	112	23	

P : Degré de signification de Pearson.

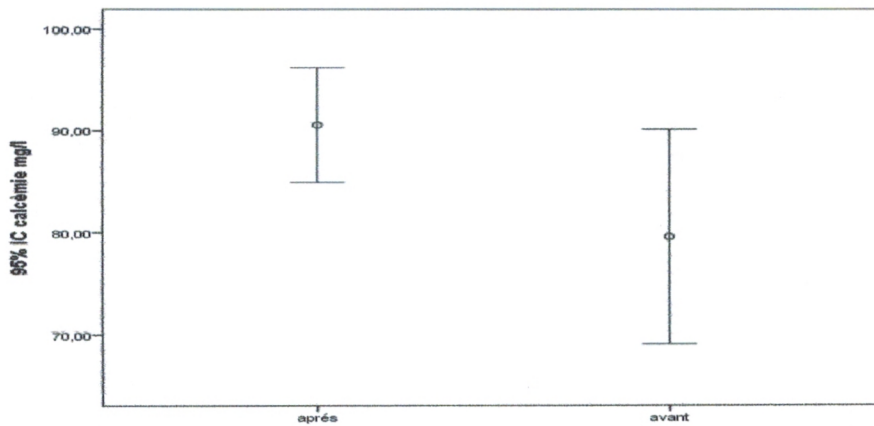


Figure 33 : Barre d'erreurs de répartition des valeurs moyennes de calcium en pré et post-greffe.

Pour le calcium, les résultats du test statistique de l'écart réduit ont montré qu'il y'a une augmentation non significative de la calcémie avant et après greffe (**p=0.105**).

V-Corrélation entre la PTH et le bilan phosphocalcique :

V-1-Corrélation entre PTH et vit D :

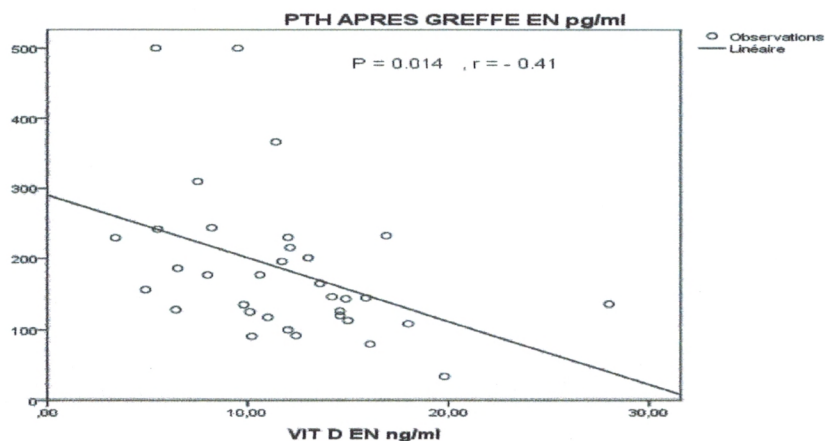


Figure 34 : Courbe de régression liant la PTH et la vitamine D.

L'analyse de régression montre une corrélation négative entre la PTH et la Vit D avec un degré de signification $P = 0.014 (< 0.05)$, et un coefficient de corrélation $r = - 0.41$

V-2-Corrélation entre PTH et phosphore :

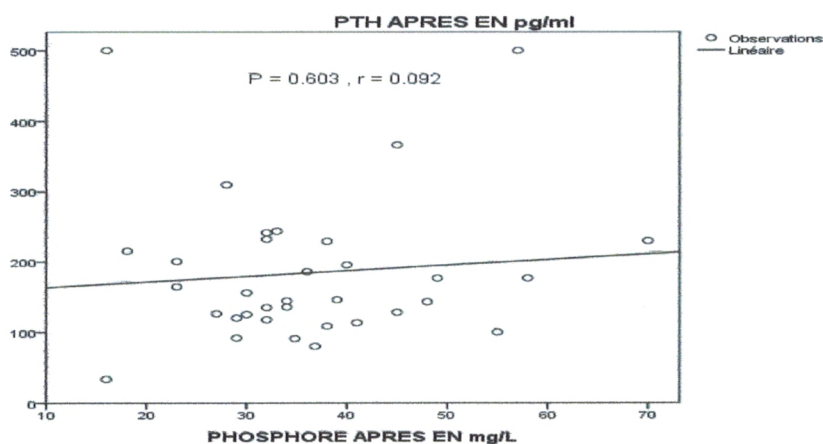


Figure 35 : Courbe de régression liant la PTH et le taux plasmatique de phosphore.

L'analyse de régression ne montre aucune corrélation entre PTH et la phosphatémie avec un degré de signification $P = 0.603 (> 0.05)$, et un coefficient de corrélation qui est très faible $r = 0.092$.

V-3-Corrélation entre PTH et PAL :

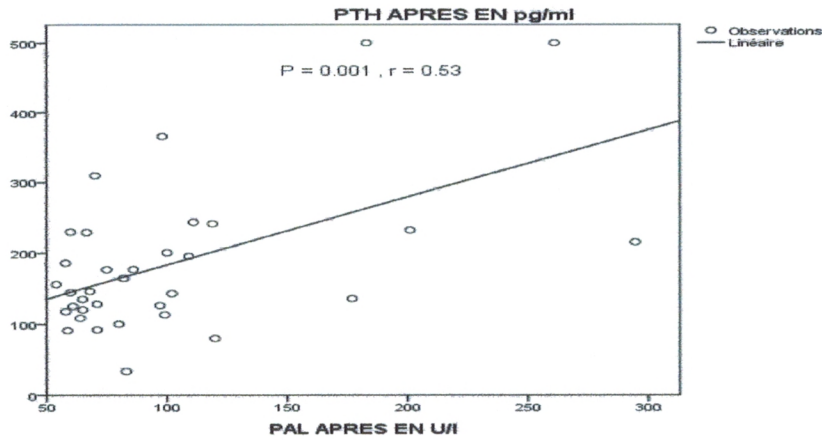


Figure 36 : Courbe de régression liant la PTH et le taux plasmatique des PAL.

L'analyse de régression montre une corrélation hautement significative entre la PTH et les PAL avec un degré de signification $P = 0.001$ (< 0.05), et un coefficient de corrélation $r = 0.53$.

V-4-Corrélation entre PTH et calcémie :

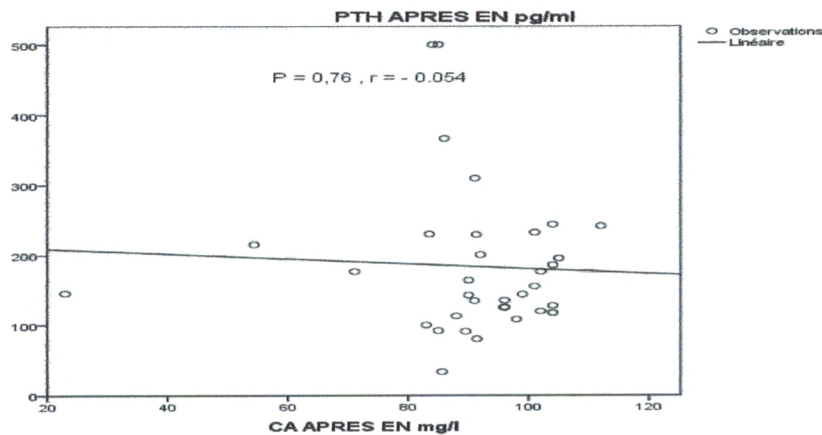


Figure 37 : Courbe de régression liant la PTH et le taux plasmatique de calcium.

L'analyse de régression ne montre aucune corrélation entre PTH et la calcémie avec un degré de signification $P = 0.76$ (> 0.05), et un coefficient de corrélation qui est très faible $r = -0.054$.

Chapitre VI : Discussion

I- Prévalence de l'hyperparathyroïdie :

La transplantation rénale représente le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique. Malgré la correction des troubles métaboliques après la greffe, les modifications minérales et osseuses ne régressent pas toujours. Les patients transplantés peuvent garder une hyperparathyroïdie persistante des mois ou des années après une transplantation rénale réussie. (Paulo, 2000).

En théorie, en restaurant une fonction rénale normale, le taux de PTH devrait se normaliser. Cependant, des taux élevés de PTH, 1 an après transplantation, ont été observés chez 17 à 25 % des patients (Evenepoel, 2004).

Dans notre étude, réalisée sur une population relativement jeune, d'âge moyen de 34,59 ans avec un sex-ratio de 1,26 et possédant tous une fonction rénale normale (clairance de la créatinine >60 ml/mn), le taux sérique moyen de PTH a baissé, passant d'une valeur moyenne de 650.05 pg / ml en prégreffe, à une valeur de 184.24 pg // ml en post greffe. En appliquant le test t de comparaison des moyennes pour des observations appariées avec un intervalle de confiance à 95%, on obtient un degré de signification ($P = 0.003$), on constate que la baisse de la PTH après greffe est significative. Cette diminution est probablement secondaire à l'amélioration des troubles phosphocalciques du fait de la normalisation de la fonction rénale après greffe.

Nous avons constaté que la PTH moyenne des six premiers mois après la greffe avait baissé à 222.67pg/ml témoignant d'une régression précoce de la PTH soit quelques mois après la greffe.

La PTH moyenne de plus d'un an a baissé à 160.44pg/ml suggérant que la baisse de l'hyperparathyroïdie se fait progressivement sur des années sans atteindre pour autant une valeur normale. La résolution de l'hyperparathyroïdie reste donc incomplète.

Ceci est confirmé par Parfitt (1982), qui suggère que la longue durée de vie des cellules parathyroïdes (36ans) contribue à l'involution très lente de la glande après la transplantation.

Seuls, 3% des patients ont présenté des concentrations de PTH dans la fourchette normale du laboratoire (25 à 65 pg/ml). Notre résultats est nettement plus bas que celui de l'étude de Lobo et al en 1995, qui a porté sur des patients greffés depuis plus de 2 ans, possédant une fonction rénale normale et dans laquelle 45 % des patients présentaient des concentrations de

PTH normal. Cependant, les fourchettes de la PTH jugées normales n'ont pas été déterminées dans cette étude.

Dans notre étude, nous avons constaté que **29.5%** avaient un taux de PTH égale à deux fois la normale, et **67,5%** un taux supérieur à deux fois la normale. Nos résultats sont comparables à ceux de l'étude de **Torres et al, (1998)**, qui a rapporté que 27% de sa population avaient un taux de PTH à deux fois la normale et presque 50% un taux supérieur à deux fois la normale traduisant que même après transplantation rénale réussie, les patients gardent un certain degré d'hyperparathyroïdisme. (**Mourad, 2005**). A l'heure actuelle, le niveau sérique de PTH optimale après transplantation rénale est mal connu; il est probable que les normes du laboratoire que nous avons adoptées dans notre étude concernent plus des individus en bonne santé et ne conviennent pas pour nos patients.

L'augmentation des phosphatases alcalines reflète les conséquences délétères de l'hyperparathyroïdie sur la minéralisation osseuse. Dans notre étude, le taux moyen de phosphatases alcalines a significativement baissé après greffe passant de **176.26 U/l** à **100U/l**, témoignant de l'amélioration de l'atteinte osseuse liée à l'hyperparathyroïdie après greffe.

II- Hyperparathyroïdie et facteurs de risque :

Hyperparathyroïdie et bilan phospho-calcique :

Dans notre étude, après un suivi moyen de 60 mois, **85.3%** des patients avaient une calcémie normale. Notre résultat est comparable à celui de l'étude de **Torres et al, (1998)** qui a rapporté qu'après un suivi moyen de 69 mois, seuls 23% des patients avaient des concentrations de PTH dans la fourchette normale, alors que **75%** des patients étaient normocalcémiques avec une fonction rénale normale.

Nous avons constaté que la phosphorémie moyenne de nos patients a significativement diminué après greffe. Ainsi malgré que **73.5%** de la population possédait une phosphatémie normale et **85.3%** une calcémie normale, l'hyperparathyroïdie a persisté chez presque la totalité des patients suggérant que d'autres facteurs interviennent dans sa genèse.

La corrélation entre l'élévation de la PTH et les taux plasmatiques du calcium et de phosphore n'a pas atteint la signification statistique avec (**p =0.76**), et (**p=0.60**) respectivement.

Ce qui démontre que la persistance de l'hyperparathyroïdie après greffe est liée à d'autres facteurs qu'aux anomalies de la calcémie et/ou de la phosphorémie.

Hyperparathyroïdie et vitamine D:

La vitamine D agissant sur son récepteur VDR situé à la surface des cellules parathyroïdiennes, inhibe la sécrétion de la PTH. Un déficit profond peut donc être responsable d'un accroissement de la production de PTH et/ou entraîner des défauts de minéralisation osseuse comme le rachitisme et l'ostéomalacie.

La 25-OH vitamine D est la forme principale de stockage de la vitamine D. Elle est présente dans le sang à des concentrations jusqu'à 1 000 fois supérieures à celles de la forme active de la vitamine D (1,25-(OH) 2-vitamine D). Elle possède une demi-vie de 2 à 3 semaines contre 4 heures pour la 1,25-(OH) 2-vitamine D. Elle est donc le marqueur de choix pour la détermination du statut de la vitamine D.

Dans notre étude, tous les patients avaient une hypovitaminose D (< 30 ng/ml); 17.6% avaient une insuffisance, 79.4% avaient une carence légère, et 3% avaient un déficit sévère. Cela est conforme à l'étude d'Aggarwal, 2012 qui a porté sur une population de transplantés rénaux et qui a trouvé que 92% des patients avaient une hypovitaminose D; 33% avaient une insuffisance, 51% avaient une carence légère, et 8% avaient un déficit sévère. On remarque alors qu'il y a une forte prévalence du déficit en vitamine D chez les greffés.

Dans notre étude, l'analyse de régression a révélée une corrélation négative entre la 25 (OH)-vitamine D3 et la PTH ($r = -0,41$), ($P=0.014$)

Ceci rejoint l'étude de Reinhardt et al. (1998), qui chez 129 patients transplantés rénaux, a démontré une corrélation inverse entre la 25 (OH) - vitamine D3 et la PTH, huit mois après transplantation. Stavroulopoulos et al, (2005), dans leur étude, ont également trouvé une corrélation inverse entre la 25 (OH) vitamine D3 et les taux sériques de PTH, chez les transplantés à long terme.

Ainsi d'autres facteurs tels que les niveaux bas de calcitriol (Lobo, 1995), une diminution relative des récepteurs parathyroïdiens de vitamine D (Korkor, 1987) peuvent, jouer un rôle supplémentaire dans le maintien de l'hyperplasie des cellules parathyroïdiennes après transplantation rénale réussie malgré la restauration d'une fonction rénale excellente à long terme.

Chapitre VI : Discussion

Dans l'étude de **Messa et al, (1998)**, qui a porté sur une population de 81 adultes ayant subi une transplantation rénale, et dans laquelle ils se sont focalisés sur le rôle du récepteur de la vitamine D (VDR) et sur le polymorphisme du gène dans l'intron 8 (l'allèle B/b), ils ont trouvés qu'aucun des huit transplantés ayant subi une parathyroïdectomie, ne présentait le génotype BB. En revanche, tous présentaient l'hyperplasie nodulaire au niveau des glandes retirées. Ces découvertes sont compatibles avec l'hypothèse que l'allèle b est associé à une activité plus faible de la transcription et / ou de la stabilité de l'ARNm, en produisant ainsi un plus faible degré de VDR qui diminuerait l'effet inhibiteur de calcitriol sur la parathyroïde.

Ainsi l'hyperparathyroïdie secondaire post-greffe peut persister. Dans cette étude, il y avait une forte prévalence de l'hypovitaminose D chez les transplantés rénaux, celle-ci ne s'est pas corrigée en dépit de l'amélioration nutritionnelle ou la normalisation de la fonction rénale, après transplantation et par conséquent, une bonne supplémentation de 25 (OH)-vitaminD3 pourrait être une alternative.

Ces conclusions pourraient avoir des implications cliniques ; les données suggèrent que l'évaluation des paramètres du métabolisme osseux doit être effectuée systématiquement après une transplantation rénale réussie.

Deux aspects importants doivent être pris en compte dans la correction chirurgicale de l'hyperparathyroïdie persistante. Un possible effet négatif sur la fonction du greffon rénal et un effet délétère sur l'os. Le recours à une parathyroïdectomie après transplantation rénale ne constitue pas la meilleure solution vu que **Schmid et al, (1997)** ont trouvé dans une étude rétrospective que 35% des 37 patients ont connu un épisode de rejet entre 1 et 76 mois après PTX, réalisée sur une moyenne de 36 mois après la transplantation. Dans une autre étude rétrospective, **Rostaing et al, (1997)** ont rapporté que la créatinine sérique augmentait de manière significative dans les 6 mois après la parathyroïdectomie.

A l'heure actuelle, le mécanisme physiopathologique derrière ce déclin de la fonction rénale reste obscur. Il a été montré dans les essais cliniques que le cimacal cet qui augmente la sensibilité des récepteurs au calcium extracellulaire était efficace dans la suppression de la sécrétion de PTH des patients souffrant de graves hyperparathyroïdie où la parathyroïdectomie était proposée, le traitement avec les calcimimétiques est une alternative claire à PTX.

CONCLUSION

La prise en charge optimale de la dérégulation du métabolisme phosphocalcique au cours de l'insuffisance rénale chronique représente un défi quotidien, avec notamment la prévention du risque fracturaire et la limitation des calcifications vasculaires

Devant l'incidence élevée de l'hyperparathyroïdie chez l'IRC avant greffe, et ses conséquences cliniques délétères osseuses et cardiaques, nous nous sommes assignés à travers cette étude à vérifier si l'hyperparathyroïdie des patients greffés de la wilaya de Tlemcen s'améliore complètement ou partiellement après greffe.

Malgré, l'efficacité de la transplantation dans la baisse de l'HPT ; la plupart de nos patients ont gardé un certain degré d'Hyperparathyroïdisme, en effet plus de deux tiers de notre population n'ont pas atteint une résolution complète de leur hyperparathyroïdie

Le rein greffé permet une nette diminution du taux plasmatique élevé de la parathormone et ce dès les premiers mois suivant la greffe, témoignant d'une baisse précoce de l'hyperparathyroïdie après la greffe. Cependant, l'hyperparathyroïdie persiste chez plus de deux tiers de notre population des mois à des années après la transplantation, malgré la restauration de la fonction rénale

Nous avons mis en évidence une forte corrélation négative entre l'hyperparathyroïdie et l'hypovitaminose D d'où la nécessité de revoir notre stratégie de prise en charge des troubles phosphocalciques chez le transplanté rénal. En effet, notre étude a mis l'accent sur une déficience prononcée de vit D chez les greffés ; une supplémentation en vitamine D active serait donc nécessaire.

Les KDIGO ont défini les taux sériques de parathormone cibles chez l'insuffisance rénale chronique terminale, cependant à l'heure actuelle, nous ne connaissons pas le niveau optimal de PTH sérique, après transplantation rénale, ainsi notre pourcentage d'Hyperparathyroïdie persistante après greffe serait peut être un peu surestimé.

Sur la base de ces données, il serait souhaitable d'optimiser le contrôle de l'hyperparathyroïdie secondaire après transplantation rénale.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

-
- Abbal M, Rostaing L, (2013).** Greffes et transplantation. Fac médecine Toulouse-Rangueil, DFGSM3. 2013.
- Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, (2002).** Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Paris: ANAES. 2002.
- Aggarwal M, Sahoo S, Bhandari H, (2012).** Prevalence of vitamin D deficiency in post renal transplant patients. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012 Mar-Apr; 16(2): pp.274–27.
- Amsey-Goldman R, Dunn J, Dunlop D, (1999).** Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res*, 1999, 14 (3) : pp.456-463.
- Bacchetta J, Lafage-Proust M, Chapurlat R, (2013).** Métabolisme phosphocalcique et osseux chez le patient transplanté rénal. 2013 Association Société de néphrologie. *Néphrologie & Thérapeutique*. 9 (2013) :pp.461–470
- Ball A, Gillen D, Sherrard D, (2002).** Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA*, 2002, 288 : 3014-3018.
- Balssa L, Bittard H, Kleinclauss F, (2011).** Comité de transplantation de l'Association française d'urologie. Immunosuppression in kidney transplantation. *Progrès En Urol J Assoc Française Urol. Société Française Urol.* 2011; 21(4): pp. 250-253.
- Barbour G, (1979).** Effect of parathyroidectomy on anemia in chronic renal failure. *Arch Intern Med.* 1979; 139: pp. 889-91.
- Ben-Dov I, Galitzer H, Lavi-MosHayoff V, (2007).** The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest.* 2007; 117: pp. 4 003-4 008.
- Bernheim J, Tourraine J, David L, (1976).** Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Nephron.* 1976; 16: pp.381–387.
- Billa V, Zhong A, Bargman J, (2000).** High prevalence of hyperparathyroidism among peritoneal dialysis patients: a review of 176 patients. *Perit Dial Int.* 2000; 20: pp. 315-21.
- Bourbon P, (2013).** Utilisation des immunosuppresseurs génériques dans la transplantation rénale. Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie diplôme d'état. 2013.
- Brent G, Leboff M, Seely E, Conlin P, Brown E, (1988).** Relationship between the concentration and rate of change of calcium and serum intact parathyroid hormone levels in normal human *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: pp.944-50.
- Briot K, Audran M, Cortet B, (2009).** Vitamine D : effet osseux et extra osseux ; recommandations de bon usage. *Presse Med.* 2009; 38 (1): pp.43-54.

Brown A, Dusso A, Lopez-hilker S, (1989). 1, 25- (OH) 2D receptors are decreased in parathyroid glands from chronically ure-mic dogs. *Kidney Int.* 1989; 35: pp. 19-23.

Brown E, Gardner D, Brenna M, (1979). Calcium-regulated parathyroid hormone release in primary hyperparathyroidism : studies in vitro with dispersed parathyroid cells, *Am J Med.* 1979; 66: pp.923-31.

Brown E, Wilson R, Eastmen R, (1982). Abnormal regulation of parathyroid hormone release by calcium in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1982; 54: p.172-78.

Cavalier E, Souberbielle J, (2009). An update on the classical and non classical effects on vitamin D;evaluation of the patient's status. *Médecine Nucléaire.* 2009; 33: p.716.

Chertow G, Burke S, Lazarus J, (1997). Poly [allylamine hydrochloride] (Renagel): a noncalceinic phosphate binder for the treatment of hyperphosphataemia in chronic renal failure. *Ani J Kidney Dis.* 199; 29: pp. 66-71.

Chou F, HO J, Huang S, (2000). A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *JAm Coll Surg.* 2000; 190: pp.65-70.

Copeland B, Grisley D, Casella J, Bailey H, (1976). Comparison of serum calcium measurements with respect to five models of atomic absorption spectrometers using NBS-AACC calcium reference method and isotope-dilution mass spectrometry as the definitive method. *Am J Clin Pathol.* 1976 ; 66 : pp. 619-633.

Courbebaisse M, Martinez F, Prie D, (2011). Les complications osseuses de la transplantation rénale, 2011 :pp.232-233.

Torres A, Lorenzo V, Salido E, (2002). Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 551-8.

Fournier A, Said S, Ghazali A, (1997). Ostéopathie adynamique : quelle signification clinique ? In : Grünfeld JP ed. *Actualités néphrologiques Jean Hamburger.* Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1997 ; 96-128

Brandenburg V, Westenfeld R, Ketteler M, (2004). The fate of bone after renal transplantation. *J Nephrol,* 2004, 17 : 190-204.

Courbebaisse M, Souberbielle J, (2010). Equilibre phosphocalcique : régulation plus exploration. *EMC.* 2010, 18-010-B-10.

Dumoulin G, Hory B, Nguyen U, (1995). No trend toward spontaneous improvement of hyperparathyroidism and high bone turnover in normocalcemic long-term renal transplant recipient. *Am J KidneyDis.* 1997; 29: pp.746-753.

El Watan, (2011). Les défis de l'insuffisance rénale chronique en Algérie Idées-débats : dans Conférence internationale sur la transplantation rénale en Algérie 13 avril 1985 : le 10 - 03 – 2011.

Evano A, Forestier S, (2011). L'actualité en Biologie Médicale de votre laboratoire. La Lettre Biomedica. 2011 ; numéro 3.

Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, (2004). Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single center study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 1: pp. 128 1-87.

Friedman P, (1999). Calcium transport in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: pp. 589 -95.

Ghazali A, Charoud R, Oprisiu T, (2003).Aspects cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques, Encyclopédie médico-chirurgicale, 18-061-D-10.2003:pp.2-4.

Goodman W, (2001). Recent developinents in the managenment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2001; 59: pp.1187-1201.

Goodman W, (2003). Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: pp. 1112-18.

Grenêche S, D'Andon A, Jacquelinet C, Faller B, Fouque D, Laville M, (2005). Le choix entre la dialyse péritonéale et l'hémodialyse: une revue critique de la littérature. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2005; 1 (4): pp.213-220.

Guerin A, London G, Marchais S, Metivier F, (2000). Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: pp.1014-21.

Gupta A, Kallenbach L, Zasuwa G, Divine G, (2000). Race is a major determinant of secondary hyperparathyroidism in uremic patients. *J Am Soc Neph.* 2000; 11: p. 330-334.

Haute Autorité de santé (2013).Utilité clinique du dosage de la vitamine D ; Service évaluation des actes professionnels.Date de validation par le collège. Janvier 2013 ; pp.8.

Henri boulanger, Jean-filippe Haymann, Bruno fouqueray,et Al, (2011).effet du cinacalcet sur l'homéostasie calcique et remodelage osseux chez 13 transplantés rénaux présentant une hyperparathyroïdie avec hypercalcémie. *Société de néphrologie.*2011 : pp.47-53.

Holick M, (2009). Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009; 19 (2): pp.73-8.

Horizons A, (2009). Traitements de l'insuffisance rénale : La greffe toujours à ses premiers balbutiements , le 25 - 10 – 2009.

Houillier M, (2000). Encyclopédie Médico-Chirurgicale. 2000, 18-034-F-10.

-
- Houillier P, (2008)** . Physiologie des parathyroïdes.2008 ,Elsevier Masson SAS,10-011-C10
- Idsplc.com, (2010)**. PTH intacte automatisée. HormoneParathyroïdienne immunodiagnostic système ISYS.
- Jean G, Chazot C, (2010)**.L'essentiel des nouvelles recommandations des kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) pour les désordres du métabolisme minéral et osseux à l'usage du clinicien francophone 2010 :pp.151-157.
- Mourad G, Garrigue V, Bismuth J, (2005)**.Suivi et complication non immunologiques de la transplantation rénale, 2005 :pp.61-82.
- Kasiske B, Vazquez M, Harmon W, (2000)**. Recommendations for the Outpatient Surveillance of Renal Transplant Recipients. J Am Soc Nephrol. 2000; 11(1): pp.1-86.
- Kazama J, Sato F, Omori K, (2005)**. Pretreatment serum FGF-23 levels predict the efficacy of calcitriol therapy in dialysis patients. Kidney Int. 2005; 67: pp.1120–1125.
- Kestenbaum B, Selliger S, Gillen D, (2004)**. Parathyroidectomy rates among United States dialysis patients: 1990- 1999. Kidney Int. 2004; 65: pp. 282-88.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group, (2009)**. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2009; 9 (3): pp.1-155.
- Kidney-international.org, (2012)**. Clinical practice guideline for evaluation and management of chronic kidney disease. Official Journal of the international Society of Nephrology. 2013.
- Komaba H, Goto S, Fujii H, (2010)**. Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. Kidney Int. 2010; 77: pp. 232-238.
- Korkor AB, (1987)**. Reduced binding of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid glands of patients with renal failure. N Engl J Med. 1987; 316: pp.1573–1577.
- Lafage-Proust M, (2010)**. Does the downregulation of the FGF23 signaling pathway in hyperplastic parathyroid glands contribute to refractory secondary hyperparathyroidism in CKD patients?. Kidney Int. 2010; 77: pp.390-392.
- Lafage-Proust, M, (2004)**. Os et insuffisance rénale.EM-INSERM 0366,CHU Saint Etienne. Club des jeunes néphrologues. 2004.
- Lefrancois G, Menoyo Calonge V, (2013)**. Évolution des paramètres du métabolisme phosphocalcique post-transplantation rénale: étude clinique prospective unicentrique aPôle Santé du Confluent, Association Echo, Nantes, France , Diem, Association Echo, Nantes, France 2013 :pp.362.

-
- Harris H, (1989).** The human alkaline phosphatases: what we know and what we don't know. Clin Chim Acta 1989;pp. 180: 177-88.
- Goldstein D, Rogers C, Harris H, (1982).** A search for trace expression of placental-like alkaline phosphatase in non-malignant human tissues: demonstration of its occurrence in lung, cervix, testis, and thymus. Clin Chim Acta 1982;pp. 125 : 63-75.
- Lespessailles E, (2009).** Méthode d'exploration du métabolisme phosphocalcique et du remodelage osseux. EMC. 2009, 14-002-C-10
- Lewin E, Olgaard K, (2013).** Parathyroidectomy vs calcimimetics for treatment of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation 8/06/2006, KDIGO American Journal 2013.
- Lim V, Henriguez C, Sievertsen G, Frohman L, (1980).** Ovarian function in CRF: evidence suggesting hypothalamic anovulation. Ann Intern Medicine. 1980; 93: pp. 21-25.
- Llach F, Bover J, (2000).** Renal osteodystrophies In: The kidney (sixth edition) Boston Saunders. 2000; 2103: pp.21-86.
- Lobo P, Cortez M, Stevenson W, Pruett T, (1995).** Normocalcemic hyperparathyroidism associated with relatively low 1:25 vitaminD levels post-renal transplant can be successfully treated with oral calcitriol. Clin Transplant. 1995; 9: pp.277-281.
- Loi n°2004-800 du 6.08.2004** relative à la bioéthique, JO n° 182 du 7.08.2004.
- Loi n°2004-800 du 6.08.2004.** Relative à la bioéthique, J O n° 182 du 7.08.2004.
- London G, Fabian F, Marchais S, (1987).** Uremic cardiomyopathy : an inadequate left ventricular hypertrophy. Kidney Int. 1987; 31: pp. 973-80.
- Lopez M, Clarkson M, (2006).** A Novel Mechanism of Action for Anti-Thymocyte Globulin: Induction of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Regulatory T Cells. 01.04.2006. vol. 17no. 10 : pp.2844-2853.
- Lopez M, Clarkson M, Albin M, Sayeghand M, Najafian N, (2006).** A Novel Mechanism of Action for Anti-Thymocyte Globulin: Induction of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺. Regulatory T Cells. 2006; 17 (10): pp. 2844-2853.
- Malberti F, Marcelli D, Conte F, (2001).** Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiologic study. J Am Soc Neph. 2001; 12: pp. 1242-48.
- Marchais S, Metivier F, Guerin A, London G, (1999).** Association of hyperphosphataemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant. 1999; 14: pp. 2178-83.
- Martinez F, (2006).** Désordres du métabolisme minéral et osseux en transplantation, service de transplantation rénale Necker, Paris.2006 : pp.39-52.
- Maschio G, Oldrizzi L, (2000).** Progression of renal disease kidney Int. 2000; 75: pp. 1-76.

Messa P, Sindici C, Cannella G, (1998). Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int.* 1998; 54: pp.1704–1713.

Midi libre, (2014). Quotidien national d'information. Edition du 19 Mai 2014

Mithal A, Wahl D, Bonjour J, (2009), et al. IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis Int.* 2009; 20: pp.1807–20.

Moallem E, Kilav R, Silver J, Naveh-many T, (1998). RAN- protein binding and post-transcriptional regulation of parathyroid gene expression by calcium and phosphate. *J Biol Chem.* 1998; 273: pp. 5253-59.

Moe S, Drueke T, Cunningham J, (2006). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69: 1945–53.

Nakanishi S, Kazama J, Nii-Kono T, (2005). Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int.* 2005; 67: pp.1171–1178.

Nolen P, (2000). Hyperparathyroïdie secondaire : conditions de survenue et diagnostic néphrologique.

Papapoulos S , Manning RM , Hendy G, Lewin I, O'Riordan J, (1979). Studies of circulating parathyroid hormone in man using a homologous amino-terminal specific immunoradiometric assay. *Clin Endocrinol (oxf).* 1980; 13: pp.57-67.

Parfitt A, (1982). Hypercalcemic hyperparathyroidism following renal transplantation: differential diagnosis, management, and implications for cell population control in the parathyroid gland. *Miner Electrolyte Metab.* 1982; 8: pp.92–112.

Paulo C, Nogueira K, David L, Cochat P, (2000). Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14: pp.342–346.

Peacock M, Nordin B, (1968). Tubular reabsorption of calcium in normal and hypercalciuric subject. *J Clin Pathol.* 1968; 21: pp. 353-8.
pp.248–255.

Quarles L, Yohay D, Carroll B, (1994). Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int.* 1994; 45: pp. 1710-21.

Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhövel F, (1998). Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13: pp.436–42.

Renalinfo.com, (2008). Les modalités de traitement. Dernière mise à jour en 2008.

-
- Rostaing L, Moreau-Gaudry X, Baron E, (1997).** Changes in blood pressure and renal function following subtotal parathyroidectomy in renal transplant patients presenting with persistent hypercalcemic hyperparathyroidism. *Clin Nephrol.* 1997; 47: pp.1997 248-55.
- Salem M, (1997).**Hyperparathyroidism in the hemodialysis population: A survey of 612 patients. *American Journal of Kidney Dis.* 1997; 29: pp. 862-65.
- Schmid T, Muller P, Spelsberg F, (1997).** Parathyroidectomy after renal transplantation: a retrospective analysis of long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12: pp.2393–2396.
- Schrooten I, D’Haese P, Cabrera W, (1997).** Experimental evidence for strontium to play a role in the development of dialysis related osteomalacia. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8:pp. 555.
- Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, (2004).** FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: pp. 429-435.
- Silver J, Naveh-Many T, (2009).** Phosphate and the parathyroid. *Kidney Int.* 2009; 75: pp.898-905.
- Simon P, (2007).** L’insuffisance rénale: Prévention et traitements. Elsevier Masson S.A.S. 2007.
- Slatopolsky E, Delmez J, (1994).** Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 1994; 23: pp. 229-36.
- Slatopolsky E, Delmez J, (1996).** Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol.Dial.Transplant.* 1996; 1 (13): pp.130- 135.
- Soir d’Algérie (2008),** 13 mars 2008. Journée mondiale du Rein.
- Solal M, (1993).**Intérêt du dosage des différents fragments de la parathormone au cours de l’ostéodystrophie rénale. *Immunoanal Biol spec.*1993,8 :pp. 369-373.
- Solal M, De vernejoul M, (2013).** La prise en charge des fracture chez l’hémodialysé, 2013 Inserm U606, hôpital Lariboisière, université Paris-Diderot Paris 7, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France, revue de rhumatisme monographie,80. 2013 : pp.74-77.
- Stavroulopoulos A, Cassidy M, Porter C, (2005).** Vitamin D status in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005; 7: pp.2546–52.
- Summary of Product Characteristics last updated on the EMC. 2012.**
- Thervet E, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R, (2011).** Immunosuppressive treatments: mechanisms of action and clinical use. *NéphrologieThérapeutique.* 2011; 7 (7): pp. 566-581.

Torres A, Rodriguez A, (1998). Parathyroid function in long-term renal transplant patients: importance of pre-transplant PTH concentrations. European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13 [Suppl 3]: pp.94–97.

Torres U, Friedlander G, DeVernejoul M, (2008). Bone mass does not correlate with the serum fibroblast growth factor 23 in hemodialysis patients. *Kidney International*. 2008; 73: pp. 102–107.

Umasankar M, Amirthavarshini P, Atul B, (2013). Thymoglobulin and Its Use in Renal Transplantation: A Review. *American Journal of Nephrology*. 2013; 37: pp.586–601.

Urene P, (1997). Marqueurs osseux dans l'IRC, immunoanal biol, spéc elsevier, Paris.1997 :pp 181-192.

Moss D, (1982). Alkaline phosphatase isoenzymes. *C&Z C/rem* 1982 ; 28 :2007-16 Nailk RB, Gosling P, Price CP. Comparative study of alkaline phosphatase isoenzymes, bone histology, and skeletal radiography in dialysis bone disease. *Br Med J* 1977 ; 1 : 1307- 10.

Wen C, Cheng T, Tsai MK, Chang Y, (2008). All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet*. 2008;371: pp.2173–82.

White K, Biber J, Murer H, Econs M, (1998). Chromosomal localization of two human genes involved in phosphate homeostasis: the type IIb sodium-phosphate cotransporter and stannocalcin-2. *Somat Cell Mol Genet*. 1998; 24: pp. 357-62.

www.renalinfo.com. Les modalités de traitement. Dernière mise à jour en 2008.

ANNEXES

ANNEXE I : Recommandations de l'Agence de Biomédecine pour l'évaluation du donneur vivant.

Greffe rénale

à partir de donneur vivant

Evaluation du donneur potentiel

L'évaluation médicale, chirurgicale et anesthésiologique que doit subir le donneur potentiel comprend un interrogatoire, un examen clinique et des examens complémentaires qui sont énumérés ci-dessous. Cette liste n'est pas limitative.

Typage érythrocytaire ABO Rh Kell

Typage HLA A, B, DR selon les normes recommandées par l'EFIT

Test de cross match entre les lymphocytes du donneur et le(s) sérum(s) du receveur selon les normes recommandées par l'EFIT

Evaluation générale

Evaluation clinique

Recueil des antécédents personnels et familiaux

Evaluation psychique

Examen physique

Mesure de la pression artérielle selon les recommandations de l'ANAES, complétée selon le cas par une mesure ambulatoire de la pression artérielle.

Examens biologiques :

Numeration globulaire et plaquettaire

Mesure du taux de prothrombine et du TCA, temps de saignement.

Dosage de l'urée et de la créatinine sanguines, des taux sanguins de potassium, de sodium, de bicarbonate, de calcium, de phosphore, de protéides totaux, de glucose à jeun, d'acide urique. Dosage sanguin des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, gamma-GT), de la bilirubinémie.

Dosage de la cholestérolémie, de la triglycéridémie et du LDL-cholestérol à jeun.

Electrophorèse des protéides.

Dosage de la C-Réactive protéine (CRP)

Autres examens :

Electrocardiogramme

Radiographie de thorax de face

Echographie cardiaque (optionnel)

Echographie rénale bilatérale et abdomino-pelvienne

Evaluation cardiovasculaire pour les donneurs potentiels de plus de 50 ans et/ou ayant des antécédents de tabagisme et/ou avec une légère hypertension comportant un test de dépistage de la maladie coronarienne (répreuve d'effort, échographie et/ou scintigraphie)

Recherche de diabète :

Le diabète est défini par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l (6,1 mmol/l) à deux reprises. Si la glycémie à jeun est au delà de cette norme, si le patient présente un index de masse corporelle élevé (>25), s'il existe des antécédents familiaux de diabète, une hyperglycémie provoquée par voie orale doit être réalisée. Le diabète est défini par une glycémie supérieure à 2 g/l à 2 heures après ingestion.

Evaluation rénale

Examen cytologique et bactériologique des urines avec culture.

Dosage de microalbuminurie

Dosage de la protéinurie des 24 heures

Evaluation de la fonction rénale

Calcul de la clearance de la créatinine (Cockcroft et Gault)

Mesure de la clearance de la créatinine sur une période de 24 h

Mesure du débit de filtration glomérulaire par une méthode de référence : clearance de l'Inuline, ou clearance d'un isotope.

Evaluation isotopique (scintigraphie) fonctionnelle des deux reins isolés séparés (optionnel)

Urographie intraveineuse (optionnelle)

Imagerie vasculaire rénale

Tests de dépistage des maladies transmissibles

Recueil des antécédents par l'interrogatoire

Examen clinique

Tests biologiques selon la législation en vigueur¹

Antigène HBs, Ac anti-HBc

Anticorps anti-HCV

Anticorps anti-HIV 1 et 2, antigénémie p24

Anticorps anti-HTLV 1 et 2

Sérologie toxoplasmose

Anticorps anti-CMV

Sérologie syphilis

Anticorps anti-EBV

Consultation d'anesthésiologie

Autres examens spécifiques

Femmes: test de grossesse en période d'activité génitale, examen gynécologique avec frottis et mammographie au delà de 40 ans.

Hommes: dosage de PSA au delà de 50 ans.

En application de l'arrêté du 24 juillet 1996 et du décret N°97-028 du 9 octobre 1997



ANNEXE II : Fiche de suivi des patients greffes

Fiche de suivi des patients greffes

Patient :

Nom /prénomDate de naissance.....

Tél :.....

Néphropathie causale :.....

Date de transplantation :.....

Type / date d'EER :.....

Groupage :.....

Compatibilité HLA :.....

Ac anti HLA: classe I classe II

PRA.....

CMV : receveur IGM IGg

Donneur IGM.....IGg.....

Lien de parenté :.....

Induction :.....

Traitements

associés :.....

Clinique :

Diabète :.....

HTA :.....

Examen biologique :

Bilan rénal

Créatinine :.....

Clairance :.....

Albumine :.....

Bilan hépatique

TGO.....

TGP.....

Protide :.....

Bilan lipidique

Cholestérol :.....

Triglycéride :.....

BILAN PHOSPHOCALCIQUE AVANT GREFFE :

Date du dosage :.....

Calcium	Phosphore	PAL	PTH

BILAN PHOSPHOCALCIQUE APRES GREFFE :

Date du dosage :.....

Calcium	phosphore	PAL	PTH

FNS :

GB.....

LYM.....

GRA.....

CRP :.....

Hb.....

VGM.....

CCMH.....

ANNEXE III : Fiche de demande d'examen.

CENTRE HOSPITALO UNIVERSITAIRE DR TIDJANI - DAMERDJI TLEMCEM

SERVICE DE BIOCHIMIE

MEDECIN CHEF SERVICE PR M.BENYOUCEF

SECRETARIAT : TEL 23-47 OU 23-03



Demande D'Examens

REPLIR SOIGNEUSEMENT LA PRESENTE DEMANDE :

Service :

Date :

NOM :

PRENOM :

AGE :

N° Matricule :

NOM DU PRELEVEUR :

MENTION REGLEMENTAIRE A REMPLIR OBLIGATOIREMENT

DATE ET HEURE DE PRELEVEMENT :.....

DATE ET HEURE D'ENVOI AU LABORATOIRE :.....

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

ATCD : Tabagisme, HTA , Diabète , Autres

TRAITEMENT RECU OU EN COURS : PRECISER NOTAMENT LA NATURE DES PERFUSIONS EN COURS.....

EXAMENS DEMANDES :

.....

.....

.....

DATE ET HEURE D'ARRIVEE AU LABORATOIRE.....

SIGNATURE ET E GRIFFE DU MEDECIN PRESCRIPTEUR

NB : LA RECEPTION DES PRELEVEMENTS NE S'EFFECTUERA QU'ENTRE 08H ET 09 30 BILLET DE SALLE ET FICHE NAVETTE OBLIGATOIRES.

Résumé :

L'hyperparathyroïdie secondaire (HPT II) est une conséquence de l'insuffisance rénale chronique. La sécrétion parathyroïdienne tend à se normaliser après transplantation rénale mais le manque de sa résolution à long terme est commun. Les paramètres intervenant dans sa persistance restent encore mal définis. La carence en vitamine D est fréquente dans la maladie rénale chronique, sa prévalence exacte chez les transplantés rénaux reste inconnue, son intervention dans la persistance de l'HPT II reste à déterminer.

Matériels et méthodes: Cette étude porte sur 34 patients greffés possédant une fonction rénale normale (clairance > 60 ml/mn) et suivis durant la période d'Octobre 2013 à Avril 2014 au niveau du service de néphrologie du CHU Tlemcen. Les dosages plasmatiques de l'hormone parathyroïdienne intacte (PTHi), des phosphates, de la 25 (OH) vitamine D3, du calcium et des phosphatases alcalines (PAL) ont été réalisés avant et après transplantation rénale.

Résultats: Les taux moyens de PTHi ont diminué de manière significative passant de 650.05 pg / ml avant greffe à 184.24 pg / ml après greffe ($p < 0,003$), indiquant une amélioration de la fonction parathyroïdienne. Seuls 3 % des patients ont présenté des valeurs normales de PTH et 67,5% des valeurs supérieures à deux fois la limite supérieure de la normale. Après greffe, 85,3% des patients étaient normocalcémiques et 73,5% normophosphorémiques. L'hypovitaminose D a été observée chez tous les patients avec 17,6% en insuffisance, 79,4% en carence légère et 3 % en déficit sévère. Il existe une corrélation inverse entre la carence en vitamine D et le taux sérique de la PTH.

Conclusion : La résolution spontanée de hyperparathyroïdie après transplantation rénale est rare. Son évolution naturelle et les risques liés à sa persistance sont mal connus. Elle est associée à un déficit en vitamine D. L'évaluation régulière et la bonne supplémentation en vitamine D chez tous les patients transplantés rénaux est recommandée.

Mots clés : Transplantation rénale, hyperparathyroïdie secondaire persistante, Hormone parathyroïdienne, 25 (OH) vitamine D3, calcium, phosphate, phosphatases alcalines.

Abstract:

Secondary hyperparathyroidism (HPT II) is a consequence of chronic renal failure. Parathyroid secretion tends to normalize after renal transplantation but the lack of resolution in long term is common. The parameters involved in its persistence remain poorly defined. Vitamin D deficiency is common in chronic kidney disease, its exact prevalence in renal transplant patients is unknown, and its intervention in the persistence of HPT II remains to be determined.

Materials and Methods: In this study 34 transplant patients with normal renal function (creatinin clearance > 60 ml / min) were monitored during the period from October 2013 to April 2014 at the service of Nephrology of CHU Tlemcen. The plasma levels of intact parathyroid hormone (PTHi), phosphates, 25 (OH) vitamin D3, calcium and alkaline phosphatase (PAL) were performed before and after kidney transplantation.

Results: The mean PTHi decreased significantly from 650, 05 pg / ml before transplantation to 184, 24 pg / ml after transplantation ($p < 0.003$), indicating an improvement of parathyroid function. Only 3% of patients had normal values of PTHi and 67.5% greater than twice the upper limit of normal values. After transplantation, 85.3 % of patients were normocalcemic and 73.5% normophosphoremic. Hypovitaminosis D was observed in all patients, among whom 17, 6% were in failure, 79.4 % in mild deficiency and 3% in severe deficit. There is an inverse correlation between vitamin D and serum PTHi levels.

Conclusion: Spontaneous resolution of hyperparathyroidism after renal transplantation is rare. Its development and the risks of its persistence are poorly understood. It is associated with a deficiency of vitamin D. Regular evaluation and proper vitamin D supplementation in all renal transplant patients is recommended.

Keywords: Renal transplantation, persistent secondary hyperparathyroidism, Parathyroid hormone, 25 (OH) vitamin D3, calcium, phosphate, alkaline phosphatase.