

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

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



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

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 :

**Suivi thérapeutique des malades hémodialysés au
service de néphrologie CHU TLEMCEN
(Troubles phosphocalciques)**

Présenté par :

BEKKAR Mawloud
HAKIKI Slimane

Soutenu le 10 juillet 2019

Le Jury

Président : Dr B.BENALLAL

Maitre assistante en Biophysique CHU Tlemcen

Membres : Dr W. BEKHCHI
Dr M.HADDOU

Maitre assistante en Néphrologie CHU Tlemcen
Maitre assistante en Biochimie CHU Tlemcen

Encadreur : Dr N.BRIKCI NIGASSA

Maitre assistante en Biophysique CHU Tlemcen

Co-encadreur : Dr S.MALTI ABI AYAD

Assistante en Néphrologie CHU Tlemcen

Remerciements

((رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحاً تَرْضَاهُ
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ))

سورة النمل الآية 19

Nous voudrions dans un premier temps remercier Allah le tout puissant, pour nous avoir donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer nos plus vifs remerciements à monsieur le Professeur M. BENMANSOUR, chef de service de Néphrologie CHU Tlemcen qui a mis à notre disposition tous les moyens humains et matériels pour mener à bien notre étude.

Nous tenons à exprimer toute nous reconnaissance à notre encadreuse de mémoire, Madame Dr N.BRIKCI NIGASSA, maitre assistante en Biophysique CHU Tlemcen. Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail. Nous vous remercies de nous avoir encadrés, orientés, aidés et conseillés tout au long de notre séjour dans le service, et d'être toujours présente à nos côtés, nous saisissons cette occasion pour vous exprimer nos sentiments de respect et de gratitude.

À notre co-encadreur Dr S.MALTI ABI AYAD, assistante en Néphrologie CHU Tlemcen. Merci pour vos conseils judicieux, vos remarques objectives et surtout votre gentillesse permanente, qui nous a permis de passer un agréable moment au sein du service de néphrologie.

Vous êtes et vous serez toujours un exemple pour nous, tant sur le plan humain que professionnel.

Veuillez accepter dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect. La réalisation de ce mémoire a été possible grâce à vous. Merci encore fois.

À notre président du jury Dr B. BENALAL. Maître assistant en Biophysique CHU Tlemcen. Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de projet de fin d'études. Puisse ce travail témoigner de notre reconnaissance et de l'estime que nous portons à votre personne exemplaire.

Veuillez croire cher maître à nos sincères remerciements.

Aux membres de notre jury,

Dr W. BEKHCHI, maitre assistante en Néphrologie CHU Tlemcen ;

Dr M.HADDOU, maitre assistante en Biochimie CHU Tlemcen ;

Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une simplicité émouvante. C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de ce projet de fin d'études.

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et notre profond respect.

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

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

Dédicaces

((وَقُلْ رَبِّ ارْحَمُهُمَا كَمَا رَبَّيْتَنِي صَغِيرًا))

À ceux qui nous ont tout donnés sans compte, à ceux qui nous ont soutenu toute notre vie, à ceux qui nous devons ce que nous sommes et ce que nous serons. Voici le jour que vous avez attendu impatiemment.

Vous étiez toujours à nos côtés, et c'est avec vos présences et votre soutien, que nous avons dû surmonter des longues années d'études.

Dans ce travail modeste que nous vous dédions, nous espérons que vous trouverez le fruit de votre amour, de votre tendresse et de votre patience, et en ce jour, nous souhaitons réaliser l'un de votre rêve et que vous serez fiers de nous.

Très nos chers parents, nous vous aimons très fort et nous vous aimerons toujours. Puisse Dieu tout-puissant, vous protéger, vous procurez une longue vie, santé et bonheur.

À nos frères et sœurs, nous ne trouvons pas les mots pour vous dire à quel point nous sommes les plus heureux de vous avoir comme frères et sœurs. Vous avez toujours été là pour nous et vous avez toujours su nous redonner confiance. Nous vous aimons fort.

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

À notre collègue de la cité universitaire BELMIMOUN Mohammed et la faculté de médecine Dr B. BENZERDJEB – Tlemcen, pour tous les forts moments que nous avons passés ensemble, nous vous dédions ce modeste travail en vous souhaitant beaucoup de bonheurs et une bonne continuation. Nous ne pouvons pas vous citer tous, car les pages ne le permettraient pas, et nous ne pouvons pas vous classer en ordre, car vous nous êtes tous chers. Surtout les frères de chambre C 36 et C 34.

À nos frères et sœurs de GOOD DOCTORS CLUB, Vous savez que l'affection et l'amour que nous vous portons sont sans limite. Nous vous dédions ce travail en témoignage de tout ce que nous ressentons pour vous, qu'aucun mot ne le saurait exprimer. Nous espérons rester unis dans la tendresse et fidèles les uns aux autres. Nous implorons Dieu qu'il vous apporte tout le bonheur et toute la réussite et vous aide à réaliser tous vos rêves. Nous vous adorons...

À tous ceux qui nous sont chers et que nous avons omis involontairement de citer.

Liste des Abréviations

1,25OHD : 1,25-dihydroxyvitamine D
ADH : L'hormone antidiurétique
AET : Apport Energétique Total
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMPc : Adénosine mono-phosphorique cyclique
ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ANC : Les apports nutritionnels conseillés
ATB : Antibiotiques
ATP : Adénosine mono-phosphate
BMU : Basal Multicellular Unit
CaSR : Récepteur sensible au calcium
Ca: Calcium
CaCO₃ : Carbonate de calcium
CEC : Circuit extra-corporel
CHU : centre hospitalo-universitaire
CrS : Créatinine sérique
CYP 3A4 et 1A2 : Cytochrome
DFG : Débit de filtration glomérulaire
DFG : Le débit de filtration glomérulaire
DMO : L'ostéodensitométrie
DP : Dialyse péritonéale
DPA : La dialyse péritonéale automatisée
DPCA : La dialyse péritonéale continue ambulatoire
EER : Epuration Extra Rénale.
EMA : l'European medicines Agency
EPO : Erythropoïétine
FAV : Fistule Artério Veineuse
FDA: Food and Drug Administration
FGF23: Fibroblast growth factor 23
GMPc : Guanosine mono-phosphorique cyclique
H: hydrogen
HAS : Haute autorité de santé
HBPM : Héparine à bas poids moléculaires
HD : hémodialyse
HDL : Lipoprotéine de haute densité
HPT II : Hyperparathyroïdie secondaire
IRA : Insuffisance rénale aiguë
IRC : L'insuffisance rénale chronique
IRcT : L'insuffisance rénale chronique terminale
IRcTt : L'insuffisance rénale chronique terminale traité
IV : Intra veineuse
K: Potassium
L'EGF, l'HGF et l'IGF : Facteurs de croissance
MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease
Mg: Magnesium
MRC : Maladie rénale chronique
Na: Sodium

NPT2a/ NPT2b/ NPT2c : Co-transporteur sodium/phosphate
OA : l'ostéopathie adynamique
ODR : L'ostéodystrophie rénale
OM : L'ostéomalacie
P: phosphore
PAL: Phosphatase alcaline
PAO: Phosphatase alcaline osseuse
P-HPT : hyperparathyroïdie primaire
Pmh : par million d'habitants
PNF : Pression nette de filtration
PNP : Paranétrophénol
PPNP : Paranitrophénylphosphate
PTH: Parathormone
PTHR1 : Récepteur de la parathormone
PTHrP : PTH-related protein
PV : Pression Vasculaire
TCD : Le tube contourne distal
TCP : Tube contourné proximal
TMOMRC : Troubles du métabolisme minéral et osseux de la maladie rénale chronique
TmPi : Taux maximum de réabsorption de phosphate inorganique
TRPV6: Transit Receptor Potential subfamily V member 6
Vd : Volume de distribution
VDR : Vitamin D receptor
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
Vit D-BP : Vitamin D binding protein

Liste des tableaux

Tableau 01 : Les différents stades de l'insuffisance rénale chronique

Tableau 02 : Incidence des maladies rénales initiales en 2010

Tableau 03 : Incidence répartie en fonction du sexe du patient et de la maladie rénale en 2010

Tableau 04 : les anomalies de la vitamine D

Tableau 05 : Composition du dialysat pour hémodialyse

Tableau 06 : la supplémentation vitaminique

Tableau 07 : Valeurs plasmatiques optimales dans la prévention et traitement des complications du métabolisme phosphocalcique

Tableau 08 : Posologies de Renagel® et de Fosrenol® recommandées

Tableau 09 : Les paramètres biochimiques dosés pour chaque patient hémodialysé

Liste des figures

- Figure 01** : les différents organes de l'appareil urinaire.
Figure 02 : Coupe d'un rein
Figure 03 : Description d'un néphron
Figure 04 : La vascularisation
Figure 05 : les étapes de remodelage osseux
Figure 06 : schéma de l'absorption digestive du calcium et du phosphate.
Figure 07 Principaux déterminants de la régulation de la parathormone et principales actions de PTH.
Figure 08 : Rôle physiologique du Calcitriol
Figure 09 : Rôle physiologique du FGF 23
Figure 10 : Forme transmembranaire et soluble de Klotho
Figure 11 : Physiopathologie de l'hyperparathyroïdie secondaire
Figure 12 : Physiopathologie des troubles du remodelage et de la minéralisation au cours de l'insuffisance rénale chronique
Figure 13 : Facteurs de risques de l'athérosclérose
Figure 14 : rein greffé
Figure 15 : La diffusion
Figure 16 : L'ultrafiltration
Figure 17 : L'adsorption
Figure 18 : Principe de l'hémodialyse
Figure 19 : La fistule artério veineuse.
Figure 20 : Cathéter fémoral et cathéter jugulaire interne
Figure 21 : un rein artificiel
Figure 22 : Principe de la dialyse péritonéale
Figure 23 : Le péritoine et la cavité péritonéale
Figure 24 : La membrane péritonéale (les flèches représentent le passage des substances dissoutes)
Figure 25 : L'étape de centrifugation
Figure 26 : Centrifugeuse HuMax 14K®
Figure 27 : Automate SIEMENS Dimension Rxl Max®
Figure 28 : Automate SIEMENS Immulite®
Figure 29 : Répartition de la population selon les tranches d'âge
Figure 30 : Répartition de la population selon le sexe
Figure 31 : Répartition de la population selon le sexe et les tranches d'âge
Figure 32 : Répartition des hémodialysés selon l'activité professionnelle
Figure 33 : Répartition des hémodialysés selon le niveau d'instruction
Figure 34 : Répartition des hémodialysés selon l'état civil
Figure 35 : Répartition de la population selon l'IMC
Figure 36 : Répartition des hémodialysés selon les antécédents médicaux
Figure 37 : Répartition des hémodialysés selon les antécédents chirurgicaux
Figure 38 : Répartition des hémodialysés selon les antécédents familiaux
Figure 39 : Répartition des hémodialysés selon la néphropathie en cause
Figure 40 : Répartition des hémodialysés selon la période de dialyse
Figure 41 : Répartition des hémodialysés selon l'ablation ou non de la parathyroïde
Figure 42 : Répartition des hémodialysés selon le régime alimentaire
Figure 43 : Répartition de la population selon les traitements chez les hémodialysés
Figure 44 : Répartition des hémodialysés selon l'observance.
Figure 45 : Répartition de la population selon le taux sanguin du calcium en 1^{er} dosage avant la modification de traitements
Figure 46 : Répartition de la population selon le taux sanguin du phosphate en 1^{er} dosage avant la modification de traitements
Figure 47 : Répartition de la population selon le taux sanguin de la phosphatase alcaline totale en 1^{er} dosage avant la modification de traitements
Figure 48 : Répartition de la population selon le taux sanguin de la parathormone en 1^{er} dosage avant la modification de traitements
Figure 49 : Corrélation entre PTH et PAL du 1^{er} dosage avant la modification de traitements
Figure 50 : Corrélation entre PTH et la calcémie du 1^{er} dosage avant la modification de traitements
Figure 51 : Corrélation entre PTH et la phosphatémie du 1^{er} dosage avant la modification de traitements
Figure 52 : Corrélation entre PTH, la calcémie et la phosphatémie du 1^{er} dosage avant la modification de traitements
Figure 53 : Répartition de la population selon le taux sanguin du calcium en 2^{eme} dosage
Figure 54 : Répartition de la population selon le taux sanguin du phosphate en 2^{eme} dosage
Figure 55 : Répartition de la population selon le taux sanguin du phosphate en 2^{eme} dosage
Figure 56 : Corrélation entre PTH, la calcémie et la phosphatémie du 2^{eme} dosage après la modification de traitements
Figure 57 : La corrélation entre la calcémie de 1^{er} dosage et de 2^{eme} dosage en fonction de l'observance
Figure 58 : La corrélation entre la phosphatémie de 1^{er} dosage et de 2^{eme} dosage en fonction de l'observance
Figure 59 : La corrélation entre la parathormone de 1^{er} dosage et la parathormone de 2^{eme} dosage en fonction de l'observance.

Remerciements.....	i
Dédicaces	ii
Liste des Abréviations	iii
Liste des tableaux	v
Liste des figures.....	vi
Tables des matières	vii

INTRODUCTION ET GENERALITES

INTRODUCTION.....	11
ANATOMIE	12
PHYSIOLOGIE.....	17
REMODELAGE OSSEUX.....	21

Métabolisme phosphocalcique

METABOLISME DU CALCIUM.....	24
1. Répartition dans l'organisme	24
2. L'absorption de calcium.....	25
3. Élimination	25
METABOLISME DU PHOSPHATE.....	26
1. Répartition dans l'organisme	26
2. L'absorption de phosphate	26
3. Élimination:.....	26
LA REGULATION HORMONALE DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE	28
1. Parathormone (PTH).....	28
2. Vitamine D.....	29
3. Calcitonine	31
4. Fibroblast Growth Factor 23	32
5. Corecpteur Klotho :	33
Phosphatases alcalines	34
1. Définition :	34
2. Détermination de l'activité enzymatique des phosphatases alcalines.....	34
3. Isoenzymes des phosphatases alcalines	35
4. La phosphatase alcaline osseuse.....	35

L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

DEFINITION	37
CIRCONSTANCES DE DE COUVERTE ET DIAGNOSTIC.....	37
1. Circonstances de découverte.....	37
2. Estimation du DFG.....	38
3. Anomalies morphologiques.....	39
4. Classification de l'IRC.....	39
EPIDEMIOLOGIE	40
ETIOLOGIE.....	42
1. Néphropathies glomérulaires	42
2. Néphropathies vasculaires	42
3. Néphropathie diabétique	42
4. Néphropathies tubulo-interstitielles.....	43
5. Polykystose rénale.....	43
MANIFESTATIONS CLINIQUES ET COMPLICATIONS DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE	43
1. Troubles du métabolisme phosphocalcique	43
2. Manifestations cardiovasculaires.....	52
3. Manifestations hématologiques	53
4. Troubles hydro électrolytiques.....	54
5. Manifestations digestives	55
6. Manifestations neurologiques	55
7. Perturbations du système immunitaire	55
8. Anomalies métaboliques	55
9. Manifestations cutanées.....	56

PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE TERMINALE

LA TRANSPLANTATION RENALE	59
1. Compatibilité du greffon.....	59
2. Indication	59
3. Contre-indications :	60
LA DIALYSE	60

1. Définition	60
2. Principes physique de la dialyse	61
3. L'hémodialyse	62
4. La dialyse péritonéale	67
LA NUTRITION	69
1. La dénutrition en dialyse	69
2. Les apports nutritionnels recommandés	70
LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX	73
1. Traitement médicamenteux de l'hyperparathyroïdie	73
2. Traitement chirurgical de l'hyperparathyroïdie	78
3. Traitement de l'ostéomalacie	79
4. Traitement de l'ostéopathie adynamique	79
Partie pratique	
Problématique.....	81
Matériels et méthodes	81
Phase pré-analytique	83
1. Recueil des échantillons.....	83
2. Les paramètres étudiés et méthodes de dosages	84
a) Dosage de la calcémie	86
b) Dosage de la phosphatémie.....	87
c) Dosage de la phosphatase alcaline totale.....	87
d) Dosage de la parathormone.....	87
Résultats	89
1. Données épidémiologique	89
2. Donnés cliniques	92
3. Donnés pharmaceutiques	95
4. Donnés biologiques	97
Discussion	106
CONCLUSION	113
Bibliographie.....	115
Annexe	122
Résumé.....	118

INTRODUCTION ET GENERALITES

Introduction

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) peut être définie comme un syndrome physiopathologique qui embrasse l'ensemble des anomalies de la fonction rénale et des perturbations de l'homéostasie phosphocalcique résultant de la présence des lésions néphrotiques irréversibles.

Au cours de l'IRC, les fonctions d'épuration des déchets du métabolisme cellulaire, du maintien de l'homéostasie du milieu intérieur et les fonctions endocrines du rein sont compromises, le recours à la dialyse (HD ou DP) permet de corriger une partie des anomalies liées à la maladie rénale. La transplantation représente la solution thérapeutique idéale, mais reste offerte à un nombre limité de patients. [2]

C'est un problème de santé publique qui atteint jusqu'à 10% de la population mondiale et sa prévalence ne cesse de croître. En Algérie, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique est en constante augmentation. Plus de 4000 nouveaux cas sont enregistrés chaque année à cause du vieillissement de la population et de l'augmentation des pathologies métaboliques qui endommagent les reins. [1]

Selon le Pr. BOUKHARI (président de la Société Algérienne de Néphrologie) il y'a 1500 à 3000 nouveaux cas d'insuffisants rénaux chaque année, et il existe actuellement en Algérie 300 centres d'hémodialyse qui traitent environ 18500 cas. [3]

À Tlemcen, 732 individus sont mis en dialyse entre janvier 2015 et décembre 2017 avec une incidence calculée de 74,69 patients/an.

Les perturbations du métabolisme minéral et osseux secondaire à la maladie rénale chronique MRC représentent une importante cause de morbidité, de baisse de la qualité de vie, et de calcifications vasculaires et tissulaires qui sont associées à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire chez de tels patients. [2]

Les travaux en Algérie et à Tlemcen en particulier sont très peu concernant l'état du métabolisme phosphocalcique chez les insuffisants rénaux chroniques, ce qui nous a motivé de mener une étude comparative prospective, dont le but principal est d'étudier les variations du calcium, du phosphore, du PAL et de la PTH dans le sang au cours de l'IRC terminale dans le but de contribuer à une meilleure prise en charge de cette maladie.

ANATOMIE

1. Appareil urinaire

C'est un appareil retro péritonéal. Il y a deux reins, à partir des reins sortent les voies excrétrices : les bassinets et les uretères. Ces uretères se terminent dans le petit bassin au niveau de la vessie (réservoir), dont le conduit excréteur est l'urètre.

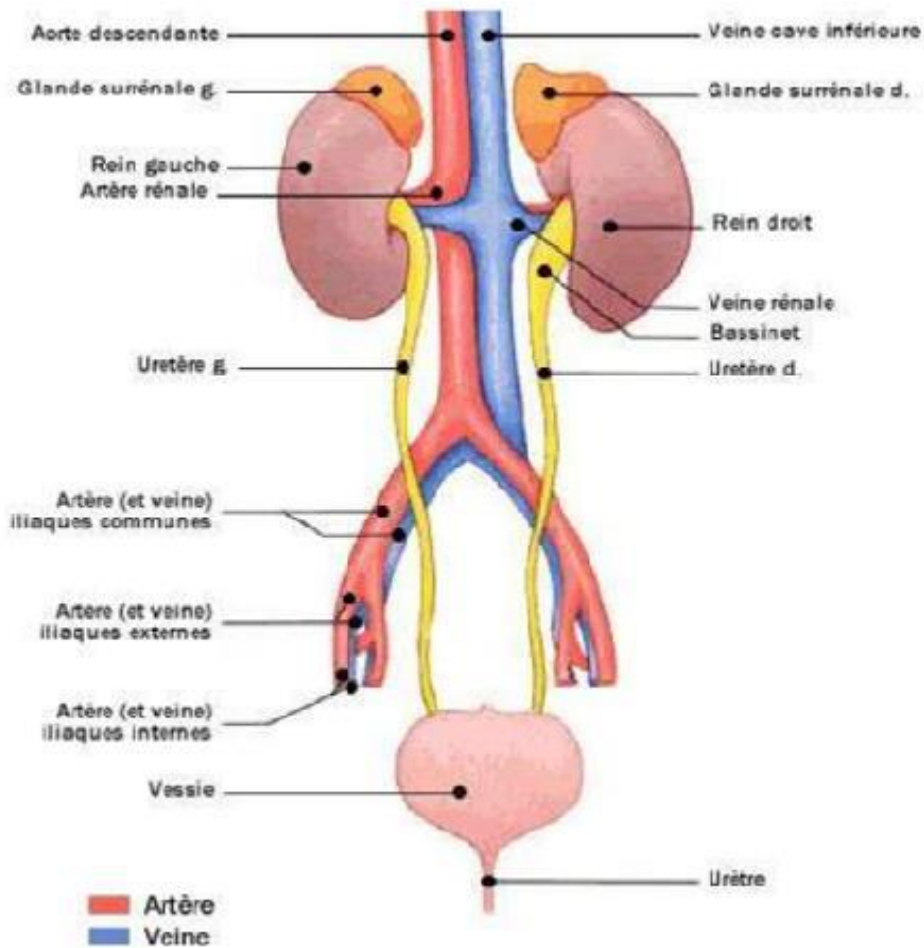


Figure 01: les différents organes de l'appareil urinaire. [134]

2. Le rein

a) Anatomie externe

Les reins, au nombre de deux, sont situés de part et d'autre de la colonne vertébrale, ils s'étendent de la 12^{ème} vertèbre dorsale à la 3^{ème} vertèbre lombaire.

Ils siègent dans la cavité abdominale, derrière le péritoine. Le rein droit est légèrement plus bas que le rein gauche, en raison de la présence du foie.

Un rein adulte mesure en moyenne 12 cm de longueur, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur et pèse environ 150 g.

Anatomie

Le rein ressemble à un haricot : les bords externes, la face antérieure et la face postérieure sont convexes, alors que le bord interne est concave.

Un orifice, le hile rénal, se situe au milieu du bord interne et conduit à une cavité : le sinus rénal.

L'uretère, les vaisseaux sanguins et lymphatiques, et les nerfs vont pénétrer dans le rein à travers le hile.

Le rein est entouré par trois capsules :

- La capsule fibreuse adhère au parenchyme rénal et agit comme une barrière contre les infections provenant des régions avoisinantes ;
- La capsule adipeuse fixe le rein à la paroi postérieure et le protège contre les coups ;
- Le fascia rénal est une couche de tissu conjonctif qui entoure le rein et la glande surrénale et qui ancre ces deux organes aux structures voisines. [4,5]

b) Anatomie interne

Le rein est formé de plusieurs parties :

- Le parenchyme rénal, lui-même constitué du cortex et de la médulla ;
- Les voies excrétrices supérieures, composées des calices et du bassinnet (ou pelvis rénal).

Le cortex est la partie la plus externe, c'est une couche d'environ 1 cm d'épaisseur située au contact de la capsule fibreuse. Le cortex contient les corpuscules rénaux (ou corpuscules de Malpighi) ainsi que les pyramides corticales (ou pyramides de Ferrein). Les pyramides corticales sont une condensation de tubules rénaux droits et de leur vascularisation.

La médulla se situe entre le cortex et les calices. Elle est constituée des pyramides rénales (ou pyramides de Malpighi). Les pyramides contiennent les tubules rénaux droits ainsi que les tubules collecteurs. Il y a en moyenne 8 à 10 pyramides par rein adulte, qui sont séparées les unes des autres par des prolongements de tissu cortical : les colonnes rénales (ou colonnes de Bertin). La base des pyramides est située le long du cortex et la pointe, appelée papille rénale, s'ouvre sur un calice.

Les calices et le bassinnet constituent les voies excrétrices supérieures. Le bassinnet va se diviser en 2 à 3 calices majeurs qui vont se rediviser en 2 à 3 calices mineurs. Chaque calice mineur communique avec une papille rénale et recueille l'urine sécrétée par celle-ci. L'urine sera ensuite recueillie par le calice majeur puis par le bassinnet avant d'être conduite dans la vessie par l'uretère. [4, 5, 6]

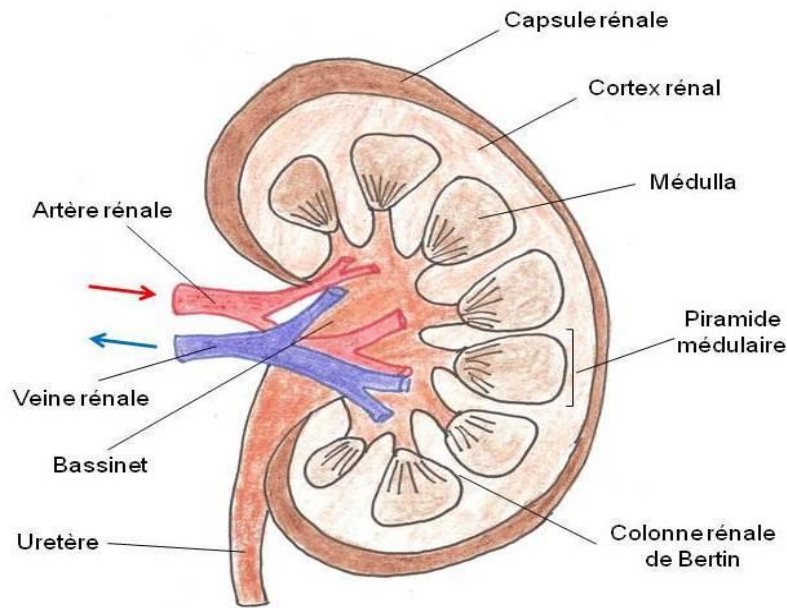


Figure 02 : Coupe d'un rein [135]

3. Le néphron

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein ; chaque rein en contient environ 400 à 800000. Chaque néphron comprend un glomérule et un tubule qui le suit. Le tubule est composé de différents segments spécialisés, qui permettent la modification de composition de l'ultrafiltrat glomérulaire, aboutissant à l'urine définitive. Le contrôle de ces échanges est assuré par des hormones et des médiateurs, d'origine systémique ou locale.

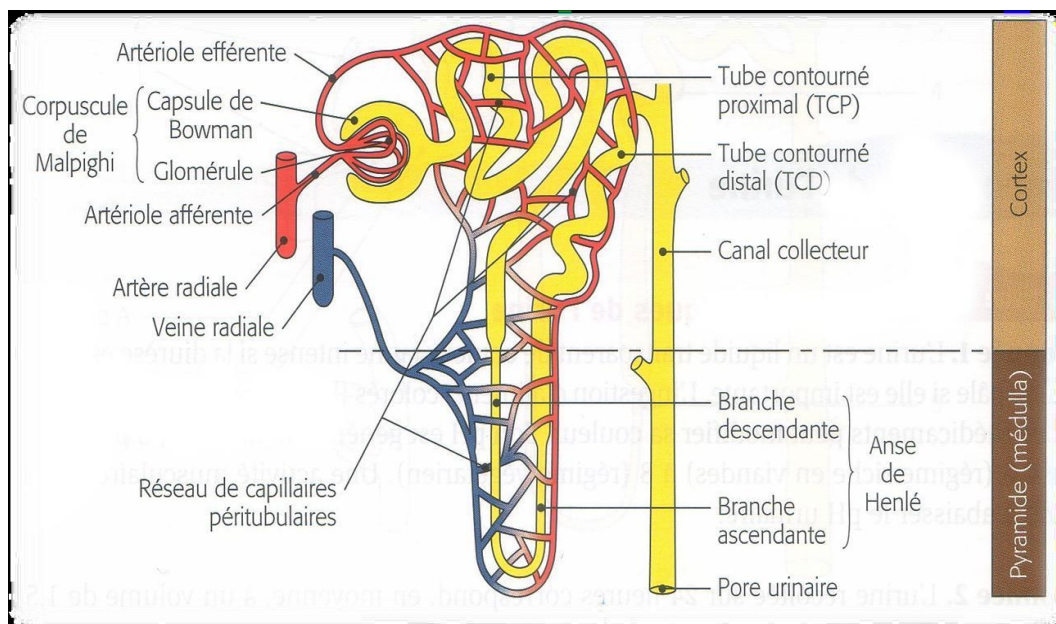


Figure 03 : Description d'un néphron. [136]

Les parties du néphron

a) Les corpuscules de Malpighi

Situés dans la partie corticale sont constitués de la capsule de Bowman et du glomérule, lui-même logé dans la capsule. Cet ensemble forme le feuillet épithélial viscéral et le feuillet épithélial pariétal de la capsule. Entre les deux, se trouve l'espace capsulaire dans lequel se produit la filtration de l'urine primitive. Une artériole afférente (vas afferens) transporte le sang jusqu'au glomérule. Là, elle se divise en capillaires qui fusionnent à nouveau pour former une artériole efférente (vas efferens), celle-ci donnant naissance à un réseau capillaire péri-tubulaire.

b) Le filtre glomérulaire

Il est constitué de plusieurs couches :

- Côté urine, l'épithélium viscéral de la capsule de Bowman est formé de cellules (les podocytes) disposées en une succession de digitations séparées par des interstices en forme de « fente » recouvertes par une membrane dotée de pores de 5 nm de diamètre ;
- Côté sang, la membrane basale et l'endothélium capillaire constituent les deux autres couches de la membrane filtrante. [7,8]

c) Le tube proximal

Qui constitue la partie la plus longue du néphron, est contourné dans sa partie initiale (d'où son nom : tube contourné proximal (TCP) et se transforme ensuite en une section droite (pars recta). Ses cellules possèdent, au pôle luminal, une bordure en brosse assez dense et, au pôle basal, la membrane basale présente de profondes invaginations qui sont en contact étroit avec les mitochondries de la cellule. [7,8]

d) L'anse de Henlé

Faisant partie de la médullaire comporte une branche grêle descendante, une branche grêle ascendante et un segment large ascendant. Ce dernier se prolonge par un amas de cellules spécialisées (la macula densa) qui jouxtent les capillaires glomérulaires du néphron concerné. Seulement 20 % des anses des néphrons dits juxtamédullaires parviennent jusque dans la médullaire, le reste étant plus court. [7,8]

e) Le tube contourne distal (TCD)

Est plus court que le tube proximal. Les cellules du tubule distal ne sont pas homogènes et ne possèdent pas de bordure en brosse et ont moins de mitochondries que celles du tube proximal. Il commence au niveau de la macula densa et débouche dans les tubes collecteurs. D'un point de vue anatomique et fonctionnel, les tubes collecteurs sont répartis en une zone corticale et une zone médullaire au niveau desquelles ont lieu les dernières modifications de l'urine définitive ; celle-ci est alors conduite jusqu'aux papilles rénales et au pelvis pour y être excrétée. [7,8]

f) Le tube collecteur

Il draine plusieurs tubes contournés distaux, et se termine par un tube de Bellini qui sert de connexion avec la lumière calicelle. [7,8]

4. Vascularisation

Les deux artères rénales ont pour origine l'aorte abdominale, et donnent naissance aux artères segmentaires avant l'entrée dans le rein. Les artères segmentaires pénètrent dans le rein par le hile et à l'intérieur du sinus rénal, elles se divisent en artères inter-lobaires.

Ces artères inter-lobaires vont traverser la médulla, jusqu'à la jonction avec le cortex et vont se diviser pour donner les artères arquées. Les artères arquées se situent à la base des pyramides rénales et sont orientées parallèlement à la surface du rein. Elles se divisent en artères interlobulaires, qui amènent le sang jusqu'aux néphrons.

Le sang en provenance du cortex va emprunter les veines interlobulaires, les veines arquées, les veines interlobaires puis la veine rénale. Les deux veines rénales se jettent ensuite dans la veine cave inférieure. [5]

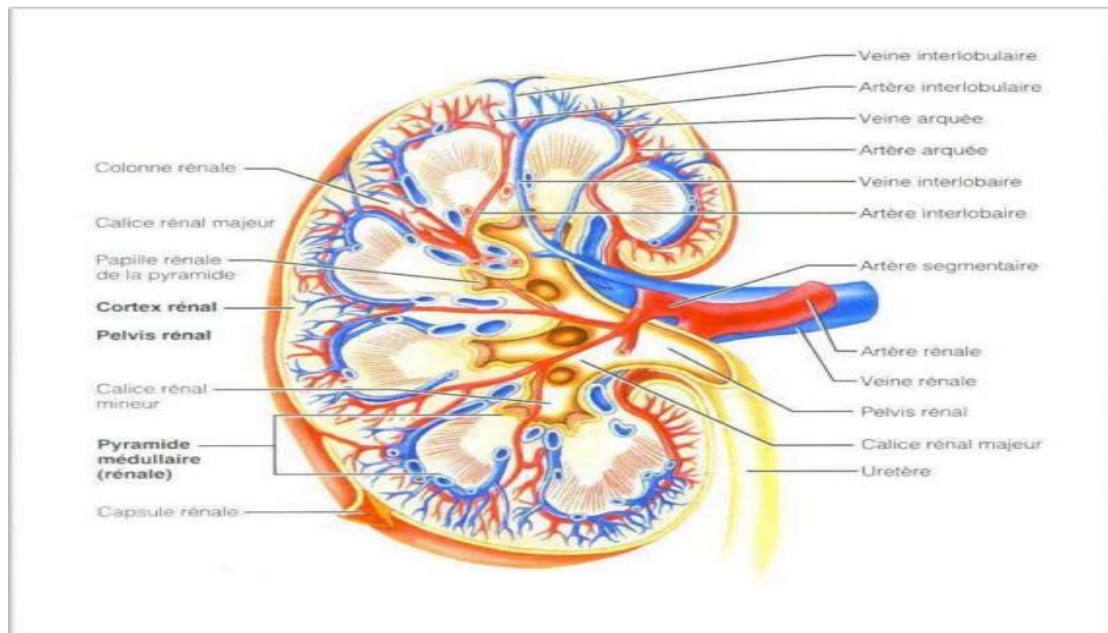


Figure 04: La vascularisation [137]

PHYSIOLOGIE

Le rein est un organe complexe essentiel dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme. Il est doué de plusieurs fonctions : il est responsable de la formation de l'urine et de l'excrétion des déchets, on parle de fonction exocrine, mais il agit également comme une glande endocrine.

1. Formation de l'urine et excrétion des déchets

a) La filtration glomérulaire

La première étape de la formation de l'urine est la filtration du sang dans le glomérule : à chaque instant, 20 à 25% du débit cardiaque est filtré par l'ensemble des néphrons. Le liquide obtenu est appelé ultrafiltrat glomérulaire, il a une composition proche de celle du plasma, à l'exception des protéines et des cellules sanguines. En effet, la structure de la barrière de filtration bloque le passage des grosses molécules, mais permet la diffusion des autres. Il se forme environ 180 L d'ultrafiltrat par jour.

La filtration est un phénomène passif, c'est-à-dire qu'il ne nécessite pas d'énergie. La filtration est régulée par des phénomènes physiques, en effet plusieurs forces interviennent :

- La pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires : cette force est principalement due à la pression sanguine dans les capillaires, elle pousse l'eau du capillaire vers la capsule. Elle est de 55 mmHg.
- La pression oncotique du plasma : cette pression est liée à la présence des protéines dans les capillaires et à leur absence à l'intérieur la capsule, la pression est plus forte du côté des capillaires ce qui tend à faire sortir l'eau de la capsule vers les capillaires. Cette pression est d'environ 30 mmHg.
- La pression hydrostatique dans la capsule glomérulaire : elle est due à la présence de liquide dans la chambre glomérulaire et pousse l'eau de la capsule vers les capillaires, elle est estimée à 15 mmHg.

La pression oncotique du plasma et la pression hydrostatique dans la capsule s'opposent à la pression hydrostatique dans les capillaires, elles empêchent l'eau de diffuser entièrement dans la capsule. [5,9]

Si l'on additionne ces forces, on obtient la pression nette de filtration :

$$\text{PNF} = 55 \text{ mmHg} - (30 \text{ mmHg} + 15 \text{ mmHg}) \text{ soit } \text{PNF} = 10 \text{ mmHg} \text{ [5]}$$

Notion de débit de filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire ou DFG est le volume d'ultrafiltrat formé par l'ensemble des néphrons en une minute. Chez l'adulte, il est d'environ 120 mL/min/1,73m². Lorsqu'il y a une atteinte rénale, ce DFG est diminué.

b) Réabsorption et sécrétion tubulaire

Une fois arrivé dans le tubule rénal, l'ultrafiltrat va subir des modifications. Des échanges vont être réalisés à travers les cellules épithéliales du tubule. Deux phénomènes coexistent :

- La réabsorption : elle consiste au passage de substances de la lumière tubulaire vers l'espace interstitiel puis vers les capillaires péri-tubulaires. Ce phénomène concerne les substances utiles à l'organisme qui ne doivent pas être éliminées, comme l'eau, le sodium, le glucose ou les acides aminés.
- La sécrétion : c'est le phénomène inverse de la réabsorption. Les substances sécrétées vont des capillaires, de l'espace interstitiel ou des cellules tubulaires vers la lumière tubulaire. Les principales substances éliminées par ce phénomène sont l'urée, l'acide urique, le potassium et certains médicaments. [5]

c) Les échanges

Les cellules épithéliales tubulaires sont formées par deux membranes : la membrane apicale (vers la lumière tubulaire) et la membrane basolatérale (vers l'interstitium). Les substances doivent traverser ces deux membranes, ensuite elles diffusent dans l'interstitium avant de pénétrer dans les capillaires.

Les échanges peuvent se faire par diffusion, un phénomène passif qui n'utilise pas d'énergie ou par l'intermédiaire de transporteurs situés dans la membrane, phénomène actif qui nécessite de l'énergie sous forme d'ATP.

Le transport de substance à travers les cellules est appelé voie **transcellulaire**. Un autre mode de transport existe, la voie **paracellulaire**. Certaines substances ont la capacité de passer à travers les jonctions serrées qui lient les cellules épithéliales. [5]

❖ Le tubule contourné proximal

Le tubule proximal assure la majeure partie de la réabsorption tubulaire. Le glucose, les bicarbonates, les acides aminés, le phosphate sont presque entièrement réabsorbés. Le tubule réabsorbe également environ 60% du sodium et de l'eau. La moitié de l'urée est réabsorbée.

L'autre grand rôle du tubule proximal est l'acidification des urines par sécrétion des ions ammonium et réabsorption des ions bicarbonates. Le tubule proximal sécrète l'acide urique ainsi que les acides et bases organiques. [10,5]

❖ L'anse de Henlé

L'anse de Henlé a un rôle dans la concentration et la dilution de l'urine. A son entrée dans l'anse, le filtrat est iso osmotique au plasma.

La partie descendante de l'anse est perméable à l'eau mais pas aux solutés, l'eau sort du tubule ce qui a pour conséquence l'augmentation de l'osmolalité du filtrat. En d'autres mots, celui-ci se concentre.

La partie ascendante de l'anse est imperméable à l'eau mais perméable aux solutés, les ions sodium, chlorures et potassium vont être réabsorbés, l'osmolalité diminue et le filtrat se dilue. L'accumulation des ions dans l'espace interstitiel a pour conséquence l'augmentation de l'osmolalité. Plus on approche de la papille rénale (c'est-à-dire plus on descend dans la médulla), plus l'osmolalité est importante. On parle de gradient cortico- papillaire. Ce gradient osmolaire contribue à la sortie de l'eau au niveau de la branche descendante. [10,5]

❖ Le tubule contourné distal

Le tubule distal est imperméable à l'eau, la réabsorption du sodium se fait par l'intermédiaire de pompes. Le calcium est activement réabsorbé, lui aussi par l'intermédiaire de pompes, sa réabsorption est régulée par la parathormone (PTH). La sécrétion de protons contribue à l'acidification de l'urine. [10,5]

❖ Le canal collecteur

Le canal collecteur est le dernier élément à intervenir dans la formation de l'urine, il joue un rôle dans la concentration et l'acidification de l'urine et dans la réabsorption du sodium. Diverses hormones interviennent.

La régulation de la concentration de l'urine est sous l'influence de l'hormone antidiurétique (ADH), celle-ci favorise la perméabilité du canal à l'eau.

La réabsorption du sodium est sous l'influence de l'aldostérone. L'acidification de l'urine se fait par sécrétion de protons. [10,5]

2. Fonction endocrine

a) Production de rénine

La rénine est produite par les cellules juxtaglomérulaires en réponse à une diminution de la volémie, à une diminution de la pression dans l'artériole afférente ou à une diminution de la concentration en chlorure de sodium.

La rénine active l'angiotensinogène produit par le foie en angiotensine I. L'angiotensine I est transformée par l'enzyme de conversion en angiotensine II, qui elle va stimuler la production corticosurrénalienne d'aldostérone. L'angiotensine II est vasoconstrictrice alors que l'aldostérone augmente la réabsorption du sodium au niveau du tubule contourné distal et du tube collecteur. [4,5]

b) Production d'érythropoïétine

L'érythropoïétine est une glycoprotéine de 165 acides aminés, elle présente quatre sites de glycosylations et deux ponts disulfures. 85% de l'érythropoïétine endogène est produite par les cellules interstitielles et les cellules du tubule proximal. Le reste est essentiellement produit par le foie. L'érythropoïétine agit sur les progéniteurs des globules rouges, elle va

stimuler leur prolifération et leur maturation. La synthèse d'érythropoïétine est stimulée par la diminution de la pression sanguine en oxygène. [4,5]

c) Transformation de la vitamine D

La vitamine D produite par la peau ou apportée par l'alimentation est inactive et doit subir deux hydroxylations. La première a lieu dans le foie et la seconde dans le rein.

L'hydroxylation rénale se produit dans les cellules du tubule proximal et est sous l'influence de la 1- α -hydroxylase. La vitamine D activée agit au niveau de l'intestin et augmente l'absorption du calcium et du phosphore. [4,5]

d) Les autres molécules produites par le rein

Le rein est impliqué dans la synthèse d'autres molécules :

- Les prostaglandines : elles sont produites par les cellules du canal collecteur et les cellules interstitielles. Elles sont soit vasodilatatrices soit vasoconstrictrices.
- L'endothéline : peptide produit par les cellules endothéliales, les cellules mésangiales et les cellules tubulaires. L'endothéline est un puissant vasoconstricteur.
- Les kinines : elles appartiennent au système kinines kallicroïnes et sont vasodilatatrices.
- Des facteurs de croissance : L'EGF, l'HGF et l'IGF-1 sont produits par le rein et stimulent la croissance des cellules tubulaires. [4,5]

Remodelage osseux

REMODELAGE OSSEUX

Le squelette est constitué de 90 % d'os cortical qui forme la diaphyse des os longs, et qui entoure les os plats, et 10 % d'os trabéculaire (spongieux) qui est limité aux métaphyses des os longs et à la partie centrale des os plats. Le tissu osseux est un tissu en perpétuel renouvellement appelé « remodelage » (turnover osseux des Anglo- Saxons). Ce remodelage est assuré par les « unités de remodelage » (ou BMU pour basic multicellular unit) au sein desquelles agissent de manière séquentielle et couplée dans le temps et l'espace les ostéoclastes qui résorbent l'os ancien puis les ostéoblastes qui apposent une matrice ostéoïde qui se minéralisera. L'activité d'un BMU conduit à la formation d'un « ostéon » (appelé aussi unité structurale osseuse ou BSU des Anglo-Saxons). Dans l'os cortical, ces ostéons s'organisent autour de cylindres, les canaux de Havers, plus ou moins ouverts suivant leur stade fonctionnel et, dans l'os trabéculaire, ils sont ouverts sur la moelle hématopoïétique. La natalité des BMU est plus importante dans l'os trabéculaire que dans l'os cortical. Ainsi, l'os trabéculaire se renouvelle, chez l'humain, cinq à huit fois plus vite que l'os cortical. [11,12]

Le déroulement de remodelage osseux est le suivant :

- a) **Phase d'activation** : La surface osseuse inactive est recouverte de cellules bordantes qui vont se rétracter afin de découvrir la matrice osseuse. Puis surviennent les précurseurs mononucléés des ostéoclastes.
- b) **Phase de résorption** : Ces pré-ostéoclastes fusionnent pour devenir des ostéoclastes actifs et adhérents à la surface osseuse, une fois qu'elles ont adhéré à la matrice osseuse, elles résorbent l'os ancien.
- c) **Phase d'inversion** : correspond au remplacement des ostéoclastes par des cellules mononucléées qui lissent le fond de la lacune (appelée ligne cémentante). Cette étape précède le recrutement des ostéoblastes au sein de cette lacune qu'ils comblent en apposant une nouvelle matrice pendant la phase de formation. Cette matrice non minéralisée ou ostéoïde est progressivement minéralisée au cours du processus appelé « minéralisation primaire ».
- d) **Phase de quiescence** : pendant laquelle les ostéoblastes survivants se transforment en cellules bordantes, métaboliquement peu actives, alors que l'accumulation de minéral dans la matrice organique se fait très lentement et de façon cellule-indépendante au cours d'un processus appelé « minéralisation secondaire ».

La durée de ce cycle de remodelage (de l'activation du BMU jusqu'à la fin de la minéralisation primaire) dure environ 6 à 9 mois chez l'adulte. [11,12]

Remodelage osseux

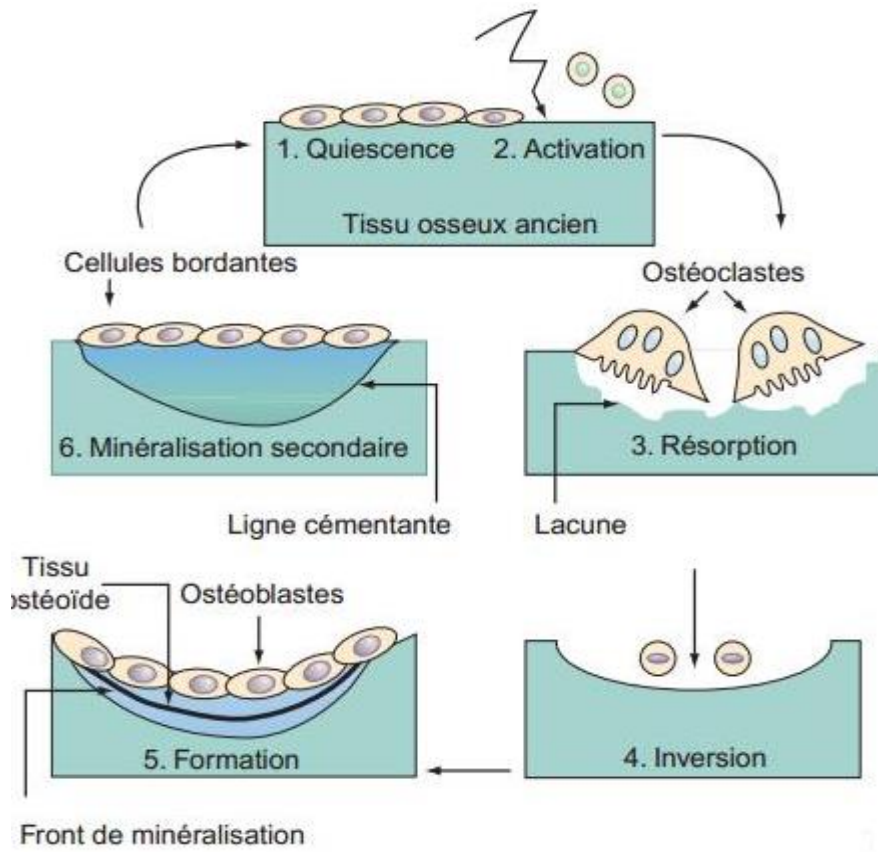


Figure 05 : les étapes de remodelage osseux. [138]

Métabolisme phosphocalcique

Métabolisme phosphocalcique

METABOLISME DU CALCIUM

Le calcium (Ca) est un élément alcalinoterreux de poids atomique 40. Très abondant dans la nature. Il est impliqué dans la conduction nerveuse, la contraction musculaire, la coagulation, la différenciation cellulaire et le signal intracellulaire. [13]

1. Répartition dans l'organisme

Un adulte de 70 kg contient environ 1 kg de calcium se trouve principalement dans le squelette (99 %). Chez le nouveau-né, 30 g de calcium sont contenus dans les os.

Au cours de la croissance, le squelette stocke plus d'1 Kg de calcium, constituant ainsi une réserve dans laquelle les systèmes régulateurs vont puiser grâce aux mécanismes.

Dans les tissus mous, on trouve chez l'adulte environ 10 g de calcium. Dans les liquides extracellulaires, on dose 1g de calcium, dont 700 mg sont répartis dans le liquide interstitiel. Ce secteur, pauvre en albumine donc contient surtout du calcium ionisé. [14]

Dans le plasma, le calcium est présent sous différentes formes :

- **Une partie non ultra-filtrable** : à peu près (40 à 45 %) soit 1 mmol/l, est liée aux protéines en majorité à l'albumine et un peu aux globulines. Une variation des protéines totales donnera une variation de la calcémie dans le même sens ; toute augmentation du taux des protéines sanguines donnera une augmentation de la calcémie et toute diminution de ces protéines donnera une diminution de la calcémie. Ce phénomène doit être toujours présent à l'esprit lors de l'interprétation d'un résultat de calcémie [15]
- **Une partie ultra-filtrable** : c'est la somme du calcium ionisé Ca^{2+} (50 %) et du calcium lié aux anions (5 à 10 %) qui se trouve sous forme de sels solubles mais peu dissociés : phosphate, bicarbonate, citrate et sulfate. Le calcium ionisé est le plus important du point de vue physiologique ; c'est lui qui intervient dans la coagulation du sang, dans certaines perméabilités cellulaires, dans plusieurs systèmes enzymatiques, dans la rythmicité cardiaque et dans l'excitabilité neuromusculaire. Dans celle-ci, le calcium ionisé intervient par l'intermédiaire du rapport suivant :

$$\frac{(\text{Na}^+) + (\text{K}^+)}{(\text{Ca}^{++}) + (\text{Mg}^{++}) + (\text{H}^+)}$$

Une diminution du calcium ionisé (ou du magnésium) entraînera une augmentation de l'excitabilité neuromusculaire et pourra être responsable d'une crise de tétanie.

Le calcium lié à l'albumine est très sensible à l'équilibre acido-basique. Une acidose entraîne une diminution de cette liaison et augmente le calcium ionisé ; à l'inverse, une alcalose augmente cette liaison et diminue le taux de calcium ionisé. Cette propriété peut

Métabolisme phosphocalcique

être mise à profit pour faire céder une crise de tétanie en provoquant une acidose respiratoire. [15]

2. L'absorption de calcium

Dans l'alimentation, le calcium est essentiellement apporté par les laitages et certaines eaux riches en calcium. Seule une fraction (20 à 60 %) de la quantité de calcium ingérée est absorbée, l'absorption dépend de deux processus :

- **Un processus passif para-cellulaire** : qui dépend du gradient de concentration et du gradient électrochimique entre la lumière intestinale et le plasma.
- **Un processus actif transcellulaire** médié par $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ qui stimule, dans l'entérocyte, différents gènes dont les produits participent à ce transport actif. Une protéine, TRPV6, crée un canal calcium à la bordure en brosse luminale de la cellule intestinale. Le calcium entrant dans la cellule est alors enfermé dans des vésicules qui contiennent une protéine liant le calcium, la calbindine 9K. Ces vésicules sont déplacées vers la membrane basolatérale avec laquelle elles fusionnent. Le calcium est extrudé vers le plasma via un échangeur sodium-calcium de faible affinité, mais de forte capacité (trois ions Na^+ entrent dans la cellule quand un ion calcium en sort) ou par l'intermédiaire d'une Ca-ATPase de haute affinité, mais de faible capacité. [16,17]

Ce processus actif est prépondérant lorsque les apports calciques sont faibles ou dans des conditions physiologiques (croissance, grossesse, lactation) ou pathologiques (granulomatoses, hyperparathyroïdie, etc.) Durant lesquelles la concentration plasmatique de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ est élevée. Il permet d'augmenter significativement la fraction de calcium absorbé par rapport à la quantité ingérée. Au contraire, le processus passif est prépondérant lorsque les apports calciques sont élevés. Il est non saturable, c'est-à-dire que, même si les apports calciques sont élevés comme dans le syndrome dit « des buveurs de lait », une fraction (5 à 10 %) de la quantité de calcium de la diète est absorbée, pouvant ainsi être responsable d'une hypercalcémie. [16,17]

3. Élimination

- **Élimination fécale** : elle est constituée du calcium alimentaire qui n'a pas été absorbé, augmenté du calcium contenu dans les différents sucs digestifs.
- **Élimination urinaire** : seul le calcium ultra filtrable filtre à travers le glomérule rénal et plus de 95 % sont réabsorbés dans les tubes rénaux. La réabsorption maximale a lieu dans le tube proximal où le calcium est réabsorbé avec le sodium et l'eau. L'anse de Henlé et le tube distal réabsorbent la quasi-totalité du calcium résiduel n'en laissant que moins de 10 mmol/24 h (0,1 mmol/kg/24h) dans l'urine. Dans un état d'équilibre chez un adulte jeune, la calciurie représente la quantité intestinale nette de calcium absorbée.

Métabolisme phosphocalcique

En fait la calciurie dépend pour beaucoup de la calcémie. Pour une calcémie basse la totalité du calcium est réabsorbée. Pour Une calcémie normale, une très petite partie du calcium filtré est éliminée. En Cas d'hypercalcémie la moitié du calcium est réabsorbée et l'autre moitié est éliminée. Ceci Revient à dire qu'il n'existe pas de seuil maximum de réabsorption pour les calcémies les plus fréquemment rencontrées. [15]

METABOLISME DU PHOSPHATE

Le phosphore est un élément métalloïde de poids atomique 31. Il joue un rôle important dans les échanges énergétique (adénosine triphosphate [ATP] ; etc), certaines activité enzymatiques (phosphatases, phosphorylase), l'équilibre acide-base, la synthèse des acides nucléiques et le signal intracellulaire (acide adénosine mono-phosphorique cyclique [AMPc] et guanosine mono-phosphorique cyclique [GMPc]. [13]

1. Répartition dans l'organisme

Le phosphore est l'élément central d'un des principaux anions de liquide intracellulaire. Environ 85% du phosphore se trouve dans les os et les dents, 14% dans les tissus mous et moins de 1% dans le liquide extracellulaire. Il procure de plus un soutien structural aux os et aux dents. Les niveaux de phosphore diminuent avec le vieillissement. [18]

Le plasma contient plus de 4 mmol/l de phosphates sous forme de :

- **Phosphates organiques** : ATP, phospholipides
- **Phosphates inorganiques (Pi)** : c'est ce qui est dosé sous le nom de phosphorémie ou phosphatémie; 90 % des Pi sont ultra filtrables et 10 % sont liés à des protéines.

2. L'absorption de phosphate

Le phosphate est présent dans la majorité des aliments et les apports alimentaires sont généralement compris entre 25 et 60 mmol/j. Dans ces conditions, 60 à 80 % du phosphate alimentaire est absorbé. Si toutefois ces apports sont inférieurs à 10 mmol/j, une sécrétion nette de phosphate du l'entérocyte vers la lumière intestinale existe. Comme pour le calcium, l'absorption intestinale du phosphate se fait par un processus passif non saturable, prépondérant quand les apports de phosphate sont normaux et par un processus actif saturable (lorsque la concentration de phosphate intra luminale est inférieur à 1 mmol/l environ), impliquant un Co-transporteur sodium/phosphate, NPT2b, dont l'expression à la membrane apicale des entérocytes est stimulée par la **1,25(OH)₂D** et des apports faibles en phosphate. [19]

3. Élimination :

- **Élimination fécale** : Comme pour les selles contiennent les phosphates non absorbés et ceux contenus dans les sucs digestifs. L'élimination des phosphates est surtout rénale.

Métabolisme phosphocalcique

- **Élimination rénale :** Le phosphore inorganique ultra filtrable est filtré au niveau du rein mais 90 % sont réabsorbés dans le tubule proximal. Cette réabsorption ne dépasse pas un taux maximum de réabsorption (T_{mPi}) au-delà duquel l'élimination urinaire est proportionnelle à la phosphorémie. L'élimination urinaire est donc largement dépendante de l'alimentation, et comme pour le calcium, on peut dire que chez un adulte jeune normal, la quantité de phosphates excrétée dans les urines, de 10 à 25 mmol/24 h, correspond à l'absorption nette intestinale. Cette réabsorption est influencée par les besoins cellulaires en phosphates, sans que l'on sache précisément le mécanisme, mais la réabsorption augmente quand les besoins cellulaires augmentent et réciproquement. [15]

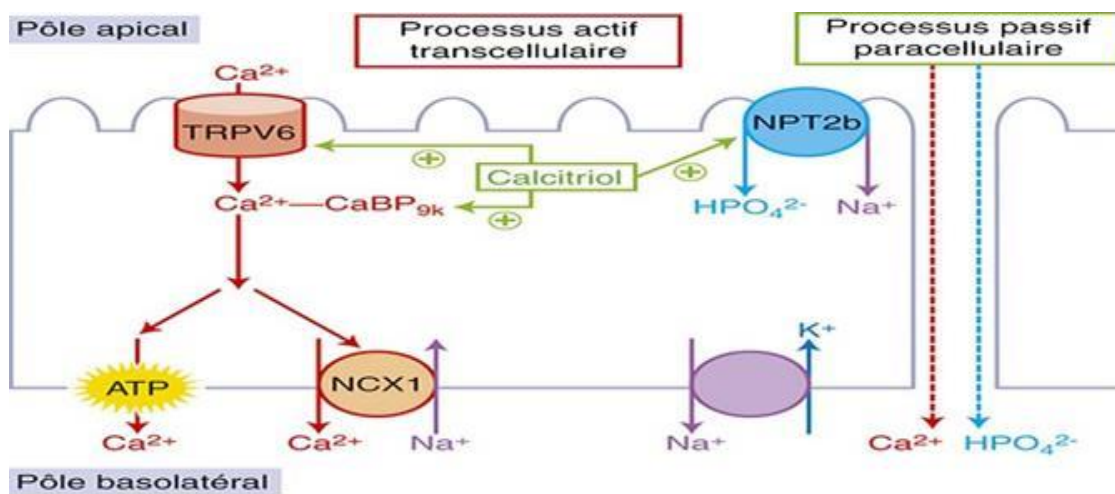


Figure 06 : schéma de l'absorption digestive du calcium et du phosphate. [139]

LA REGULATION HORMONALE DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

La régulation fait intervenir trois sites : le tube digestif, l'os, et le rein au niveau desquels peuvent intervenir les hormones suivantes : la PTH, la calcitonine, la vitamine D et FGF23. [20]

1. Parathormone (PTH)

Les cellules parathyroïdiennes synthétisent continuellement la PTH, une protéine de 84 acides aminés, et la stockent dans des vésicules.

Lorsque la calcémie ionisée s'élève, la CaSR est activé, ce qui induit la dégradation de la PTH dans les vésicules de stockage et la sécrétion par les parathyroïdes de fragments inactifs de PTH, ne contenant pas l'acide aminé de la partie N-terminale de la PTH.

Au contraire, la baisse de la calcémie ionisée entraîne une inactivation du CaSR et une stimulation de la sécrétion de PTH intacte, ce qui va permettre une normalisation de la calcémie ionisée.

Il peut exister des mutations du gène de CaSR responsable d'hypocalcémie avec hypercalciurie lorsqu'elles sont activatrices et du syndrome d'hypercalcémie avec hypercalciurie familiale ou d'hyperparathyroïdie néonatales lorsqu'elles sont inactivatrices [21,22], l'hyperphosphatémie stimule également la sécrétion de PTH. [23]

La PTH est la principale hormone hypercalcémiant et aussi hypophosphatémiant. Elle agit par différents mécanismes en se liant via les acides aminés de sa portion N-terminale, à un récepteur à 07 fragments transmembranaire (PTHr1).

- **Au niveau de l'os** : elle stimule la libération de calcium de l'os vers le plasma.

Ce processus est très rapide, mais de faible capacité. Il intéresse le calcium « rapidement échangeable » présent sur les couches superficielles de l'os et est probablement médié par les ostéocytes. Il est différent du remodelage osseux qui est un processus continu et de grande capacité.

La PTH agit par le biais d'un récepteur commun avec la PTHrP présent sur les ostéoblastes mais absent sur les ostéoclastes.

- **Au niveau de reins** : Elle augmente la réabsorption rénale du calcium principalement au niveau du tubule contourné distal. Ce processus, qui réduit l'excrétion fractionnelle du calcium, concerne 5 à 15 % de la quantité de calcium filtrée par le glomérule ; Elle diminue la réabsorption rénale des phosphates (ce qui diminue la phosphatémie et augmente la phosphaturie) en inhibant l'expression, au niveau de la membrane apicale des cellules du tubule proximal, du Co transporteur sodium/phosphate NPT2a.

Métabolisme phosphocalcique

Enfin, toujours au niveau des cellules du tubule proximal, elle stimule la synthèse et l'activité de la 1- α -hydroxylase, qui catalyse la transformation de la 25-hydroxyvitamine D (25OHD) en calcitriol.

La PTH partage son récepteur avec une autre protéine, appelée PTH-related protein (PTHrP) ou substance PTH-like. Celle-ci n'a en commun avec la PTH que huit acides aminés situés dans la portion N-terminale. La PTHrP a été identifiée comme le facteur responsable des hypercalcémies malignes (différentes des hypercalcémies dues à des métastases osseuses). Dans ces situations, la tumeur sécrète de la PTHrP, qui interagit avec PTHR1 et induit les mêmes effets biochimiques que la PTH : hypercalcémie et hypophosphatémie. L'hypercalcémie induite est détectée par le CaSR et inhibe alors la sécrétion de PTH.

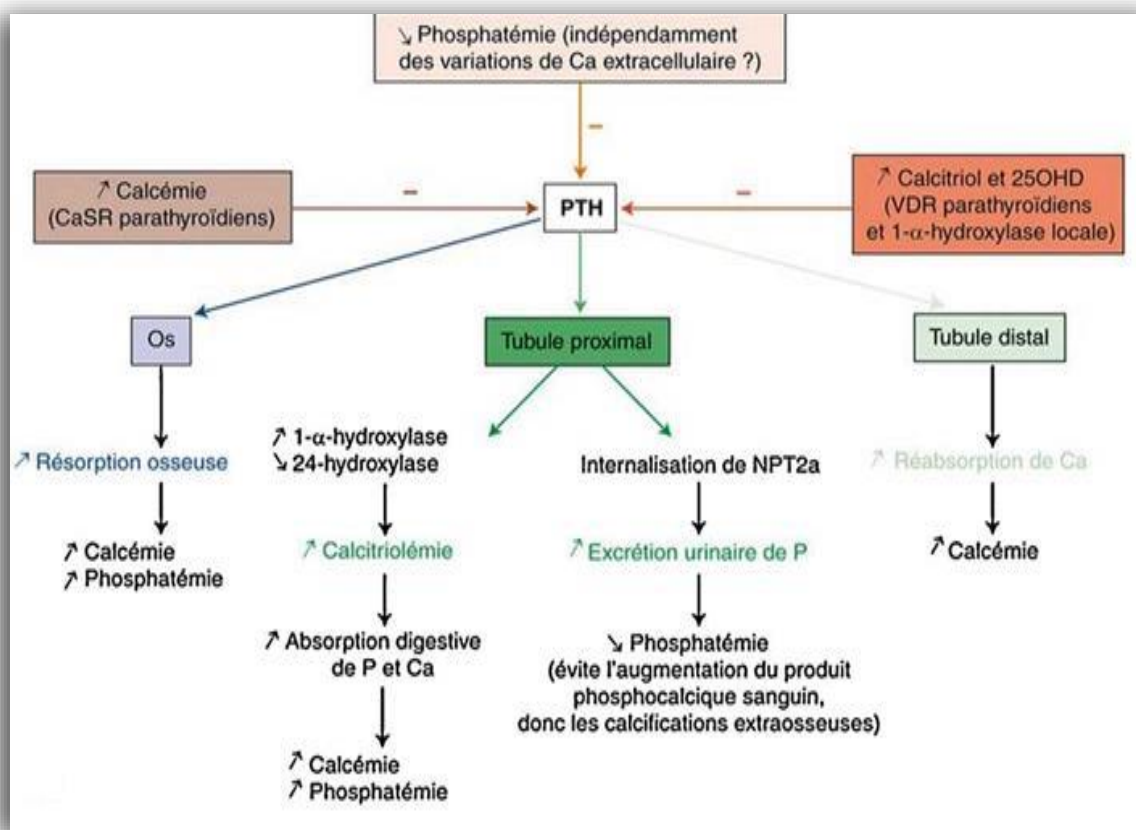


Figure 07 : Principaux déterminants de la régulation de la parathormone (PTH) et principales actions de la PTH. [139]

2. Vitamine D

La vitamine D joue un rôle majeur dans la croissance et la minéralisation osseuses. Le terme vitamine est inapproprié pour la vitamine D qui doit être plutôt considérée comme une pro hormone. En effet, la peau peut la synthétiser à partir du 7-déhydrocholestérol sous l'effet de certains rayonnements ultraviolets B (UVB) (longueur d'onde entre 290 et 315 nm) [24]

Qu'elle soit synthétisée par la peau (uniquement vitamine D3) ou apportée par l'alimentation (principalement vitamine D3) ou la supplémentation médicamenteuse (vitamine D2 ou D3),

Métabolisme phosphocalcique

la vitamine D est transportée dans le sang par une protéine porteuse, la vitamin D binding protein (vit D-BP), jusqu'au foie où elle est hydroxylée en position 25 pour former la 25 hydroxy-vitamine D (25 (OH) Vitamine D) ou Calcidiol.

Cette forme possède une stabilité plasmatique et une longue demi-vie d'environ 3 semaines. Elle est principalement stockée dans le foie et le tissu adipeux.

Cette hydroxylation n'est pas régulée, c'est-à-dire que plus les quantités de vitamine D synthétisée ou ingérée sont importantes, plus la quantité de calcidiol formée est grande.

Dans le tubule proximal, une protéine membranaire, la mégaline, transporte le complexe 25OHD-vitD-BP à l'intérieur de la cellule où une enzyme [25], la 1- α -hydroxylase (CYP27B1), permet l'hydroxylation de la 25OHD en position 1 pour former la 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol). Dans certaines pathologies comme les granulatoses (sarcoïdose, en particulier), cette hydroxylation n'est pas régulée et les macrophages produisent et sécrètent de la 1,25(OH) 2D qui peut être responsable d'une hypercalcémie et d'une hypercalciurie.

La calcitriol est le métabolite actif de la vitamine D et sa demi-vie dans le sérum est de 4 heures environ. Elle agit via un récepteur cytosolique, le VDR, présent dans de nombreux tissus.

La calcitriol joue un rôle primordial dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique en agissant sur différents sites de l'organisme.

- **Au niveau de l'intestin :** par augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphate, permettant ainsi un environnement phosphocalcique favorable à la minéralisation osseuse.
- **Au niveau de l'os :** en réponse à une hypocalcémie, la vitamine D active de façon directe la résorption osseuse en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes.
- **Au niveau de rien :** par action directe, elle augmente la réabsorption tubulaire distale de calcium sur le canal épithélial calcique. Secondairement, elle augmente la réabsorption tubulaire proximale des phosphates ensuite à l'inhibition de la sécrétion de PTH produite par l'hypercalcémie associée à l'administration de vitamine D.

Par ailleurs, la 1,25(OH) 2D est inactivée par la 24-hydroxylase, enzyme ubiquitaire qui produit la 24,25 dihydroxyvitamine D ou acide calcitroïque qui est excrétée dans la bile.

Il existe également des boucles de rétro -contrôle en ce qui concerne la production de calcitriol par la 1 α -hydroxylase. Cette enzyme est stimulée par l'hypophosphatémie et l'hypocalcémie mais inhibée par l'hyperphosphatémie, le FGF 23, la baisse de la PTH, la 24,25(OH) Vitamine D et la calcitriol. La régulation de la 24-hydroxylase est contraire.

Métabolisme phosphocalcique

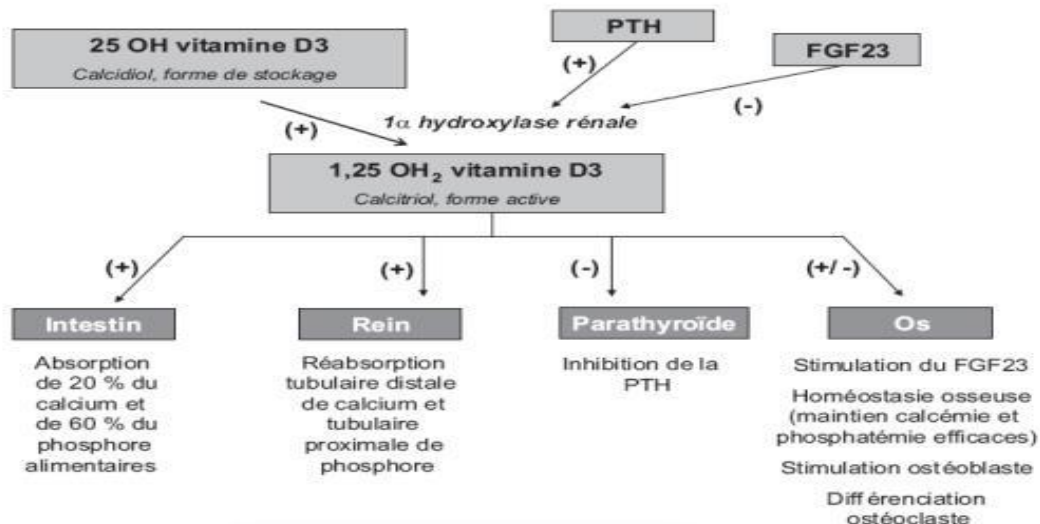


Figure 08 : Rôle physiologique du Calcitriol [21]

Un déficit profond en vitamine D peut ainsi avoir comme conséquence des pathologies osseuses caractérisées par un défaut de minéralisation : rachitisme chez l'enfant et ostéomalacie chez l'adulte. Il est, toutefois, bien démontré que de nombreux tissus expriment à la fois de la 1- α -hydroxylase et du VDR et qu'ils sont ainsi capables de convertir la 25OHD en 1,25(OH) $_2$ D qui est alors utilisée localement. Il ne s'agit donc plus d'une action endocrine, mais d'une action autocrine ou paracrine du calcitriol. La 1,25(OH) $_2$ D contrôle ainsi plus ou moins directement plus de 500 gènes. Cette propriété est la base des actions « non phosphocalciques » qui sont actuellement attribuées à la vitamine D. Il s'agirait d'un rôle protecteur contre certains cancers, des maladies auto-immunes, certaines infections ou des pathologies cardiovasculaires. Du fait de l'action de la vitamine D sur le muscle squelettique, le déficit en vitamine D est aussi associé à une augmentation du risque de chutes. [26]

3. Calcitonine

La calcitonine est une hormone peptidique de 32 acides aminés, sécrétée par les cellules C (para-folliculaires) de la thyroïde et de moindre part, par la parathyroïde et le thymus. Sa demi-vie est autour de 15 mn.

Cette hormone hypocalcémisante et hypophosphatémisante est la seule hormone qui agit directement sur l'ostéoclaste d'une manière importante, mais transitoire, pour diminuer la résorption osseuse.

Le principal facteur dont dépend la sécrétion de la calcitonine est la concentration de calcium dans le plasma, son augmentation stimule la sécrétion de calcitonine et sa basse s'y oppose. [27]

En raison de ces actions, la calcitonine est considérée comme un antagoniste physiologique de la PTH. Cependant, le rôle précis de la calcitonine endogène sur le métabolisme de l'os n'est pas clairement établi.

Métabolisme phosphocalcique

- **Au niveau de l'os :** elle inhibe les ostéoclastes, ce qui diminue la résorption osseuse (ostéolyse) et donc augmente le stockage du calcium dans l'os ;
- **Au niveau du rein :** diminue la réabsorption de phosphate et de calcium donc augmente leur excrétion par les urines ;
- **Au niveau de l'intestin :** en augmentant ses capacités d'absorption et en diminuant l'excrétion du calcium.

La calcitonine n'est pas une hormone indispensable à l'équilibre phosphocalcique à long terme. [28]

4. Fibroblast Growth Factor 23

Ce peptide est formé de 251 acides aminés dont les 24 premiers constituent le peptide signal qui est clivé avant la sécrétion. Après libération du peptide signal, il subsiste le peptide circulant intact, formé de 227 acides aminés. Il s'agit de la forme active de l'hormone, et circule dans les conditions physiologiques. Il peut être clivé pour obtenir deux fragments inactifs, le peptide C terminal et le N terminal. En pratique courante, c'est le fragment C terminal qui est dosé. [29]

FGF 23 est synthétisé dans l'os par les ostéocytes et les ostéoblastes. Dans certaines pathologies, il existe une synthèse anormale extra-osseuse, comme dans le foie au cours d'atteintes hépatiques sévères ou dans le rein au cours de l'insuffisance rénale. Il agit via son récepteur spécifique et un corécepteur KLOTHO. Cette dernière est essentielle de l'activité biologique de FGF 23 existe également sous forme soluble et peut réguler par elle-même la calcémie et la PTH.

La production du FGF 23 est contrôlée principalement par la phosphatémie et les apports exogènes en phosphore, par la calcitriolémie et la PTH [29]

Une augmentation importante des apports digestifs en phosphore avec l'augmentation du taux sérique de calcitriol et l'action du PTH sur son récepteur présent sur les ostéoblastes vont stimuler la production du FGF 23.

Tout d'abord, l'augmentation de la concentration sérique en FGF 23 entraîne :

- ❖ Une diminution de la phosphatémie par augmentation de la phosphaturie suite à une inhibition de l'expression des transporteurs rénaux de phosphore, les cotransporteurs sodium/phosphore Npt2a/Npt2c ;
- ❖ Une diminution de la concentration en calcitriol par stimulation de la 24,25-hydroxylase et inhibition de la 1 α -hydroxylase dans le rein ;
- ❖ Une diminution de la production de PTH par les glandes parathyroïdes,

A l'inverse, la diminution de la concentration sérique en FGF 23 entraîne une augmentation du phosphore et du calcitriol. [30]

Métabolisme phosphocalcique

Chez les insuffisants rénaux une augmentation précoce du FGF 23 préviendrait l'élévation de la phosphatémie lorsque le débit de filtration glomérulaire diminue.

Par ailleurs, plusieurs études montrent une corrélation positive entre les concentrations de FGF 23 plasmatiques et le risque de mortalité cardiovasculaire et d'hypertrophie cardiaque. [29]

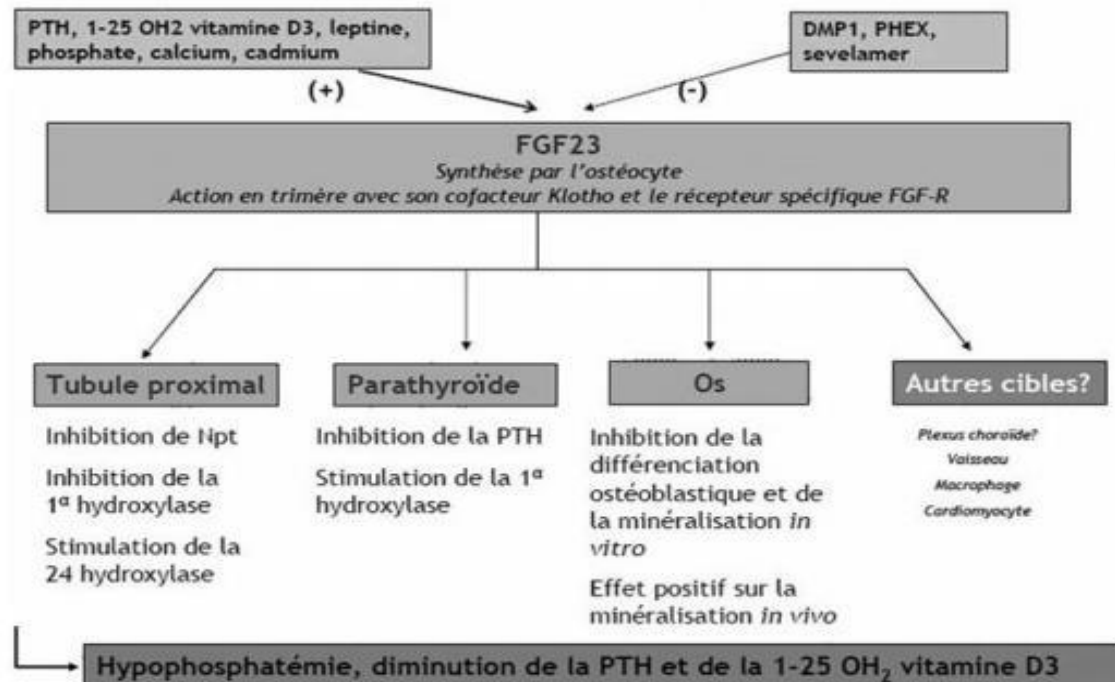


Figure 09 : Rôle physiologique du FGF 23 [30]

5. Corecepteur Klotho :

L' α -Klotho est une protéine composée de 1 014 acides aminés et qui existe sous deux formes, une transmembranaire et une soluble.

Elle est exprimée dans de nombreux organes, principalement les tubes contournés distaux du rein et la parathyroïde. [31]

Dans sa forme transmembranaire, Klotho est un cofacteur essentiel pour l'activité du FGF 23. En effet, il forme un trimère avec FGF 23 et son récepteur spécifique ce qui augmente la capacité du FGF 23 à induire la phosphorylation de son récepteur et à déclencher la transduction d'un signal d'aval. [32]

Dans sa forme soluble, Klotho agit comme une hormone à part entière et peut alors réguler par lui-même la calcémie et la PTH [33]. En effet, en agissant au niveau du canal calcium sur le tubule distal, Klotho entraîne une augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium. [34]

Métabolisme phosphocalcique

De plus, au niveau de la parathyroïde, l'hypocalcémie stimule l'expression de Klotho ce qui induit une augmentation de l'activité de la pompe Na/K ATP-ase et de la sécrétion de PTH, permettant de rétablir une calcémie normale. [35]

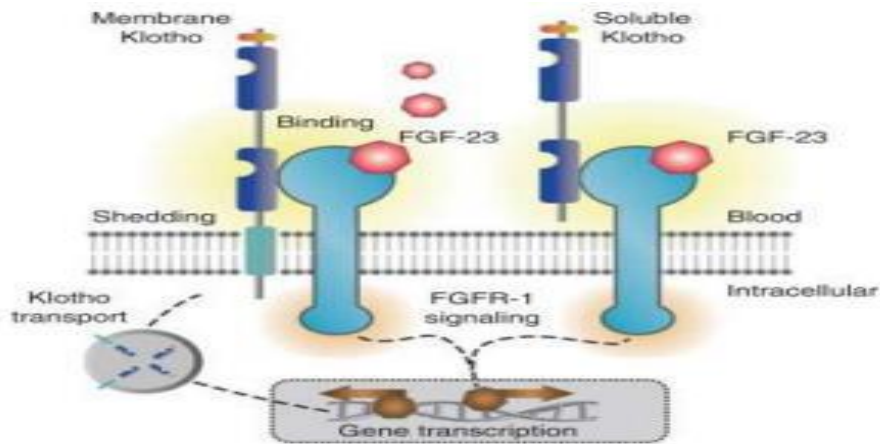


Figure 10 : Forme transmembranaire et soluble de Klotho [32]

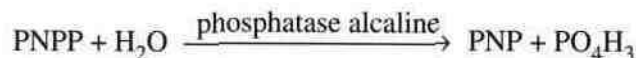
Phosphatases alcalines

1. Définition :

Les phosphatases alcalines sont des métallo-enzymes membranaires regroupant une variété d'iso enzymes présentes dans de nombreux tissus (foie, os, placenta, intestin, cellules germinales, rein) et encodées par quatre gènes. Si on connaît leur propriété biochimique, leur rôle physiologique reste mal connu. L'activité sérique des phosphatases alcalines (PAL) correspond donc à l'activité de ces différentes iso enzymes. Leur activité optimale est comprise entre pH 7,5 Et pH 9,6. Son dosage doit être fait à jeun du fait de l'existence d'une iso enzyme intestinale. Sa demi-vie est de 7 jours. Les valeurs de référence diffèrent selon la méthode de dosage utilisée, mais également l'état physiologique du patient (âge, sexe, grossesse, etc.). [36]

2. Détermination de l'activité enzymatique des phosphatases alcalines

Les phosphatases alcalines catalysent l'hydrolyse du paranitrophénylphosphate (PNPP) en paranitrophénol et acide phosphorique. Le paranitrophénol (PNP) de coloration jaune est libéré proportionnellement à l'activité de la phosphatase Et est mesuré par photométrie en milieu alcalin.



La différenciation des activités d'origine osseuse et d'origine hépatique peut se faire en utilisant la thermo sensibilité de la fraction osseuse à 56 °C pendant 10 minutes.

Métabolisme phosphocalcique

3. Isoenzymes des phosphatases alcalines

La séparation des isoenzymes des phosphatases alcalines est particulièrement difficile. Elle se fait habituellement par électrophorèse qui différencie difficilement les fractions hépatiques des fractions osseuses.

La répartition physiologique des isoenzymes chez un individu sain est la suivante :

- ❖ Fraction osseuse 50 à 70 % ;
- ❖ Fraction hépatique 30 à 50 %.

Ces deux fractions sont les plus importantes et présentent dans le plasma ;

- ❖ Fraction intestinale 0 à 20 %. Cette fraction est inconstante. [15]

4. La phosphatase alcaline osseuse

C'est une glycoprotéine tétramérique de 80kd présente à la surface des ostéoblastes libérer dans la matrice osseuse sous forme du dimère après une hydrolyse. Sa concentration sérique reflète ainsi l'activité d'ostéogenèse.

PAO est un marqueur de formation osseuse, la fonction de cette protéine n'est pas bien caractérisée bien qu'elle ait un rôle dans la minéralisation osseuse. Elle est utilisée en néphrologie et en dialyse pour l'évaluation de l'ostéodystrophie rénale parce qu'elle n'est pas éliminée par voie rénale et a un demi de vie d'environ 2jours.

PAO subit une augmentation lors de l'hyperparathyroïdie primaire et secondaire par contre elle diminue en cas d'hypoparathyroïdie ou après un traitement inhibiteur du remodelage osseux. Son évolution est variable lors du suivi du traitement de l'insuffisance rénale par hémodialyse. [37]

L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

L'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale résulte d'affections des reins caractérisées par une diminution du nombre du néphron fonctionnel. Ce qui résulte la réduction de la capacité des reins à assurer la filtration et l'élimination des produits de déchet du sang, à contrôler l'équilibre du corps en eau et en sels et à régulariser la pression sanguine. [38]

DEFINITION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une diminution progressive et irréversible de la fonction rénale, liée à la destruction des néphrons. L'IRC est toujours secondaire à une maladie rénale. Différentes parties du rein peuvent être touchées comme le glomérule, les tubes, les vaisseaux ou le tissu interstitiel, mais toutes les lésions aboutissent à la mort des néphrons.

Le diagnostic de l'insuffisance rénale se fait en plusieurs étapes. On commence par affirmer la maladie rénale : on va estimer le DFG, on recherche également la présence de marqueurs biologiques d'atteinte rénale et d'anomalies morphologiques. La deuxième étape consiste à préciser le stade de l'insuffisance rénale. Puis on recherchera l'étiologie. [39]

On parle de maladie rénale lorsqu'il y a persistance pendant plus de trois mois de marqueurs biologiques d'atteinte rénale et/ou d'anomalies morphologiques, quel que soit le débit de filtration glomérulaire. Lorsque le DFG devient inférieur à 60mL/min, on parle alors d'insuffisance rénale. [39]

Lorsque le DFG devient inférieur à 15ml/min l'insuffisance rénale est dite terminale [39], cela correspond à la « mort rénale », les reins ne sont plus en mesure d'effectuer leurs fonctions. L'élimination des déchets et la régulation du bilan hydrique doivent être suppléées par la dialyse ou par la transplantation. La perte de la fonction endocrine du rein peut être compensée par la mise en place de traitements pharmacologiques.

CIRCONSTANCES DE DE COUVERTE ET DIAGNOSTIC

1. Circonstances de découverte

Lorsqu'une néphropathie est connue et suivie, le diagnostic de l'IRC est établi après un dosage biologique, qui signe une évolution de la pathologie.

Si la néphropathie n'a jamais été identifiée, le diagnostic peut se faire lors d'un examen systématique ou devant l'apparition de signes cliniques (hypertension, protéinurie, hématurie, œdèmes). Souvent, l'insuffisance rénale est découverte à un stade très avancé, lorsque le patient présente des complications de la maladie (asthénie, nausées, vomissements, anémie, insuffisance cardiaque).

L'insuffisance rénale chronique

2. Estimation du DFG

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est le volume de liquide filtré par le rein par unité de temps. C'est une valeur qui permet de quantifier l'activité du rein. Le DFG est classiquement estimé par la créatinine sérique, le calcul de la clairance de la créatinine à partir de la récolte des urines de 24 heures ou par la formule de Cockcroft et Gault recommandé par l'HAS.

On peut estimer le DFG en mesurant la concentration plasmatique d'une molécule dont la sécrétion dans le sang est connue et stable. C'est le cas de la créatinine, produit de dégradation des protéines musculaires dont on peut estimer la clairance. Sa sécrétion dépend à la fois de la masse musculaire et de l'âge du sujet. Son excrétion se fait par l'urine, par filtration et sécrétion. La sécrétion étant assez stable, seule le DFG fait en fait varier la concentration plasmatique de cette protéine dans le sang. La clairance se déduit de ce taux, du taux urinaire de la créatinine et de la diurèse des 24 heures. Cela nécessite donc deux dosages (urinaire et sanguin) ainsi que le recueil des urines sur 24 heures, ce qui rend son estimation assez complexe. En fait il existe une corrélation entre la créatinine sanguine, l'âge, le poids du patient et la clairance de la créatinine permettant d'estimer cette dernière avec un simple dosage sanguin. [39]

Formule de Cockcroft et Gault

- avec la créatininémie exprimée en mg/L :

- Chez l'homme :

$$\text{DFG (mL/min)} = [(140 - \text{âge})] \times \text{poids} / 7,2 \times \text{créatininémie en mg/L},$$

- Chez la femme :

$$\text{DFG (mL/min)} = [(140 - \text{âge})] \times \text{poids} / 7,2 \times \text{créatininémie en mg/L} \times 0,85$$

- avec la créatininémie exprimée en $\mu\text{mol/L}$:

$$\text{DFG (mL/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie en } \mu\text{mol/L}] \times k$$

Avec k = 1,23 pour les hommes, 1,04 pour les femmes, poids en kg, âge en années

La formule de Cockcroft et Gault n'est pas adaptée aux patients de plus de 75 ans et aux patients obèses. On utilise alors une autre formule, la formule MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease), qui permettrait une meilleure estimation de la clairance à la créatinine [40]

Formule MDRD

$$\text{DFG (mL/min)} = k \times 170 \times (\text{créatininémie en mg/dL})^{-0.999} \times \text{âge}^{-0.176} \times (\text{urée en mg/dL})^{-0.170} \times (\text{albumine en g/dL})^{0.318}$$

k = 0.742 pour une femme et 1 pour un homme x 1,18 pour un afro-américain

L'insuffisance rénale chronique

Formule CKD EPI

$$\text{DFG} = 141 \times \min(\text{Cr}_s/\text{K}, 1)^a \times \max(\text{Cr}_s/\text{K}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}} \times 1,018 \text{ (si sexe = femme)}$$

Avec :

Cr_s: créatinine sérique (μmol/L)

K : 62 pour les femmes et 80 pour les hommes

a : -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes

min indique le minimum de Cr_s /K ou 1 max indique le maximum de Cr_s /K ou 1

3. Anomalies morphologiques

L'examen de référence pour la recherche d'anomalies morphologiques est l'échographie rénale, elle permet de déceler une asymétrie de taille, des reins de petites tailles, des reins polycystiques, une néphrocalcinose, une hydronéphrose ou la présence de calculs. [39]

4. Classification de l'IRC

Quatre stades ont été proposés par l'ANAES à partir de l'estimation du DFG. D'autres classifications existent comme la classification K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) de la National Kidney Foundation :

Tableau 01 : Les différents stades de l'insuffisance rénale chronique [39,40]

Stade ANAES	Stade K/DOQI	Définition	DFG (ml/min)
	1	Maladie rénale chronique avec fonction rénale normale	≥ 90
1	2	Insuffisance rénale chronique légère	60 – 90
2	3	Insuffisance rénale chronique modérée	30 – 59
3	4	Insuffisance rénale chronique sévère	15 – 29
4	5	Insuffisance rénale chronique terminale	< 15

EPIDEMIOLOGIE

Selon le Pr. Tahar RAYANE (chef de service néphrologie au CHU Nafissa Hamoud), en octobre 2014, il existait environ 1,5 million d'Algériens qui souffrent d'insuffisance rénale dont le quart est en attente d'une greffe. Le Pr RAYANE, qui est aussi directeur de l'Institut national du rein, a fait également savoir que sur les 1,5 million malades, 18.500 sont traités, dans 300 centres de dialyse à travers le pays. [3]

Il est très difficile de connaître la prévalence de l'insuffisance rénale chronique puisqu'elle n'est que rarement décelée aux stades précoces. Il y en aurait cependant plus de deux millions en France. [42]

Pendant longtemps, la connaissance de l'épidémiologie de l'IRC se limitait à celle de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée (IRCtT) par dialyse ou transplantation rénale. Plusieurs facteurs, tels que l'augmentation de l'incidence et de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCt) dans le monde, la morbi-mortalité (notamment cardiovasculaire) et le coût élevé qui l'accompagnent, ont récemment conduit à s'intéresser aux stades précoces de la MRC, pathologie considérée de nos jours comme un problème majeur de santé publique. [43]

En France, la prévalence des adultes présentant un ratio albumine/créatinine urinaire supérieur à 3 mg/mmol ou un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73m² est évaluée à 10%. Le nombre de sujets atteints est estimé à près de trois millions. [44]

Selon les données épidémiologiques issues du registre du Réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN) :

Fin 2012, on comptait en France 73 491 patients en traitements de suppléance, dont 56% en dialyse et 44% porteurs d'un greffon rénal fonctionnel. La prévalence brute globale de l'IRTT était de 1 127 par million d'habitants (pmh).

En 2012, 10 048 patients ont démarré un traitement de suppléance, dont 9 710 cas en dialyse. La moitié des cas incidents avait plus de 70 ans. L'incidence globale de l'IRTT s'élevait à 154 pmh.

La prévalence de l'insuffisance rénale non terminale est de 100 cas par million d'habitants pour les moins de 40 ans et de 1 000 cas par million d'habitants pour les plus de 75 ans.

- Il existe en France 40 000 patients ayant recours à une suppléance rénale : 60 % dialysés, 40% transplantés.
- L'âge moyen de mise en dialyse est de 65 ans.
- Il y a 2 000 greffes par an en France.
- La morbi-mortalité des patients insuffisants rénaux chroniques est avant tout cardiovasculaire :

- ✓ Le risque d'ischémie myocardique est 15 à 20 fois supérieur à celui des populations contrôles ;

L'insuffisance rénale chronique

- ✓ La mortalité cardiovasculaire est multipliée par 10 chez les patients dialysés et par 40 chez les patients diabétiques insuffisants rénaux chroniques.
- Cet enjeu ne va cesser de croître, avec une élévation continue de l'incidence de 5 % par an, principalement liée au vieillissement de la population et à l'augmentation du nombre de patients diabétiques et hypertendus ;
- Les néphropathies vasculaires et diabétiques rassemblent à elles seules plus de 40 % des insuffisances rénales chroniques terminales. [45]

Tableau 02 : incidence des maladies rénales initiales en 2010 [46]

Maladie rénale Initiale	N	%	Taux brut	Taux standardisé	Intervalle de confiance à 95% du taux standardisé
Glomérulonéphrite Primitive	1019	10.8	16	16	[15-17]
Pyélonéphrite	383	4.1	6	6	[5-7]
Polykystose	579	6.1	9	9	[8-10]
Néphropathie Diabétique	2035	21.6	32	32	[31-33]
Hypertension	2168	23.0	34	34	[33-36]
Vasculaire	111	1.2	2	2	[1-2]
Autre	1527	16.2	24	24	[23-25]
Inconnu	1614	17.1	26	25	[24-27]
Données manquantes	3	0.0			

D'après l'étude réalisée en 2010 par le réseau REIN on remarque que près de la moitié des cas d'IRC ont débuté par une néphropathie diabétique (21,6%) ou hypertensive (23%).

Tableau 03 : Incidence répartie en fonction du sexe du patient et de la maladie rénale en 2010[46]

Maladie rénale Initiale	Total		Hommes		Femmes	
	N	%	N	%	N	%
Glomérulonéphrite Primitive	1019	10,8	706	12,1	313	8,7
Pyélonéphrite	383	4.1	235	4.0	148	4.1
Polykystose	579	6.1	320	5.5	259	7.2
Néphropathie Diabétique	2035	21.6	1218	20.9	817	22.7
Hypertension	2168	23.0	1442	24.7	726	20.2
Vasculaire	111	1.2	71	1.2	40	1.1
Autre	1527	16.2	876	15.0	651	18.1
Inconnu	1614	17.1	967	16.6	647	18.0
Total	9436	100	5835	100	3601	100

ETIOLOGIE

Diverses causes peuvent conduire à une insuffisance rénale chronique terminale, en effet les lésions peuvent atteindre les différentes parties anatomiques du rein. Les pathologies en cause sont dites primitives lorsqu'elles ne touchent que le rein ou secondaire lorsque l'affection touche l'ensemble de l'organisme. En fonction des pays ou même des régions au sein d'un pays comme la France, la proportion de chaque cause est variable. Par exemple aux Etats-Unis, une personne sur deux est traitée par dialyse à cause de son diabète, alors qu'en France le diabète représente 17% des causes d'IRC. En Algérie, la plupart des cas résultent de causes indéterminées.

1. Néphropathies glomérulaires

Les néphropathies glomérulaires sont un groupe hétérogène de pathologies qui touchent le glomérule. On peut observer une prolifération cellulaire, une sclérose (accumulation de tissu fibreux type collagène), des dépôts d'immunoglobulines ou de fragments du complément ainsi que des dépôts non immuns.

Les néphropathies glomérulaires sont soit primitives lorsqu'aucune cause n'est retrouvée soit secondaire à une maladie systémique comme par exemple le diabète ou le lupus érythémateux disséminé. Des agents infectieux sont mis en cause dans les glomérulopathies (virus de l'hépatite B et C, VIH, streptocoques).

Toutes les néphropathies glomérulaires n'évoluent pas forcément vers une IRC.

La glomérulopathie qui cause le plus d'IRC est la glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'immunoglobulines A ou maladie de Berger. [47]

2. Néphropathies vasculaires

Les néphropathies vasculaires affectent les petits et les gros vaisseaux des reins. Il y a trois causes principales qui évoluent vers l'IRCt:

- **La sténose de l'artère rénale** : la sténose est principalement due à des plaques d'athérome, elle peut provoquer l'ischémie de la zone en aval de la sténose ;
- **La néphroangiosclérose** : elle est la conséquence d'une hypertension artérielle ancienne, mal contrôlée ;
- **La néphropathie par embolies de cholestérol** : après la rupture de plaques d'athérome, les cristaux de cholestérol migrent dans le rein provoquant l'occlusion des artérioles de petit calibre. [47]

3. Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est une conséquence du diabète de type I et de type II. On a une atteinte des glomérules. La néphropathie diabétique est d'évolution lente, elle débute par une hyperfiltration glomérulaire associée à une augmentation de la taille des reins. Les premiers signes cliniques (hypertension artérielle) n'apparaissent qu'après dix ans d'évolution.

L'insuffisance rénale chronique

L'hyperglycémie chronique provoque la formation de dérivés glyqués, qui associés à l'hyperfiltration et à l'augmentation de la pression dans les capillaires vont provoquer des modifications structurales. [47,48]

4. Néphropathies tubulo-interstitielles

Elles se caractérisent par des lésions du tubule du néphron et de l'espace interstitiel, elles peuvent être dues à des infections bactériennes (pyélonéphrite, reflux vésico-urétral), à des intoxications médicamenteuses (ciclosporine, aminosides, anti-tumoraux, AINS, paracétamol), ou à des mécanismes immuno-allergiques (produits de contrastes iodés) [47]

5. Polykystose rénale

La polykystose rénale est la néphropathie héréditaire la plus fréquente. Elle existe sous deux formes en fonction de son mode de transmission :

- **La polykystose autosomique dominante** : elle est liée à deux gènes PKD1 et PKD2 portés par les chromosomes 16 et 4 ;
- **La polykystose autosomique récessive** : plus rare que la forme à transmission autosomique dominante.

Les deux formes se caractérisent par le développement de kystes rénaux et peuvent aboutir à l'IRCt entre 40 et 60 ans. [49]

MANIFESTATIONS CLINIQUES ET COMPLICATIONS DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE

L'ensemble des manifestations cliniques et biologiques observées au stade avancé de l'insuffisance rénale est appelé syndrome urémique. Ces manifestations sont dues à l'accumulation de toxines, qui à une concentration plasmatique élevée ont des effets délétères sur l'ensemble du métabolisme de l'organisme.

1. Troubles du métabolisme phosphocalcique

Les anomalies phosphocalciques et l'ostéodystrophie rénale ont été regroupées sous le vocable « troubles du métabolisme minéral et osseux de la maladie rénale chronique » ou TMOMRC. [50]

Ces troubles font partie des anomalies les plus fréquentes de la maladie rénale chronique (MRC) à côté de l'anémie, de l'hypertension artérielle, de l'inflammation ou des anomalies lipidiques. Ces TMOMRC regroupent les anomalies phosphocalciques, leur retentissement osseux et cardiovasculaire.

Les patients insuffisants rénaux chroniques (IRC) ont un risque élevé de fracture, quatre fois plus élevé pour les fractures du col du fémur que dans la population générale [51]. Ces fractures sont associées à une surmortalité. Ce risque de fractures a été associé à différentes

L'insuffisance rénale chronique

pathologies osseuses, essentiellement l'hyperparathyroïdie (HPT) et l'ostéopathie adynamique (OA), mais aussi l'ostéomalacie (OM). Le risque de chutes, associé aux fractures, est également plus important notamment chez les patients dialysés. Ces chutes sont favorisées par les hypotensions dans les suites immédiates de la dialyse, par les traitements antihypertenseurs, les psychotropes, la dénutrition ou la carence en vitamine D. [52]

a) Variations de la calcémie

La calcémie est diminuée au cours de l'IRC avancée et chez les patients hémodialysés. Une valeur de calcémie normale ou élevée, en absence de tout traitement substitutif peut se rencontrer au cours de l'hyperparathyroïdie sévère ou de l'ostéodystrophie notamment quand elle se complique d'une intoxication aluminique. [53, 54, 55]

✚ Hypocalcémies

➤ Définition

- Les hypocalcémies sont définies par :
- Une hypocalcémie légère ou calcémie inférieure à 2,2 mmol/l ;
- Une hypocalcémie modérée ou calcémie comprise entre 1,9 et 2,2 mmol/l ;
- Une hypocalcémie sévère ou calcémie inférieure à 1,9 mmol/l.

➤ Les causes :

❖ Hypocalcémie parathyroïdienne

C'est une hypoparathyroïdie pour insuffisance de synthèse et / ou de sécrétion de PTH. En cas d'hypo-sécrétion primitive de PTH, alors que la calcémie est normale, la calciurie est supérieure à la normale et la libération de calcium osseux est inférieure à la normale. Cela entraîne une baisse progressive de la calcémie jusqu'à un nouvel état stable caractérisé par une excrétion urinaire de calcium égale à la libération osseuse nette de calcium.

Ce nouvel état stable est caractérisé par une calcémie basse (jusqu'à 1,2 mmol/l) une PTH basse, une hyperphosphatémie inversement proportionnelle à l'hypocalcémie, liée à l'augmentation de la réabsorption rénale de phosphate. La calciurie des 24 heures est basse du fait de la baisse de la synthèse de calcitriol et de l'absorption intestinale de calcium.

[53, 54, 55]

❖ Hypocalcémie autosomique dominant

L'hypocalcémie autosomique dominant (ou hypocalcémie hypercalciurique familiale) est due à la mutation activatrice hétérozygote du récepteur sensible au calcium à l'origine d'une inhibition excessive induite par le calcium, de la sécrétion de PTH.

L'hypocalcémie est le plus souvent modérée et asymptomatique. Elle est accompagnée d'une concentration de PTH normale mais inadaptée. Toute tentative de traitement par calcium et

L'insuffisance rénale chronique

dérivé de la vitamine D se complique d'une hypercalciurie importante d'une lithiase rénale calcique et/ou d'une néphrocalcinose et d'une insuffisance rénale [53, 54, 55]

❖ Hypocalcémie extra parathyroïdienne

La sécrétion de PTH est normale mais l'os et le rein sont résistants à l'action de la PTH. La régulation de la sécrétion de PTH est normale. Il y'a une résistance rénale à la PTH avec augmentation de la calciurie par une calcémie normale. Cela entraîne une baisse progressive de la calcémie qui stimule la sécrétion parathyroïdienne de PTH

Un nouvel état stable est caractérisé par une hypocalcémie, une hyperphosphatémie et une PTH haute adaptée. [53, 54, 55]

❖ Anomalies de la vitamine D

Tableau 04 : les anomalies de la vitamine D

Anomalies	25(OH)D3	1,25(OH)2D3
Déficit nutritionnel en vitamine D	↘	↘
Malabsorption	↘	Normale
Insuffisance rénale chronique	Normale	↘
Traitement anti épileptique		↘

Le taux de calcitriol s'abaisse parallèlement à la progression de l'IR de manière nette à partir d'une filtration glomérulaire inférieure à 30 ml/mn. Cette baisse est due à la réduction de la masse rénale capable de fabriquer le calcitriol, mais aussi à l'hyperphosphatémie : la rétention de phosphate peut être au niveau des cellules du tube proximal et agit directement en supprimant la synthèse rénale de calcitriol.

Certains médicaments entraînent des hypocalcémies : œstrogènes, protamine, mithramycine, calcitonine, phosphate, tampon citrate des unités de plasma frais, surdosage en colchicine, diurétique de l'anse. [53, 54, 55]

➤ Manifestation clinique de l'hypocalcémie

Quelle que soit sa cause, une hypocalcémie est d'autant mieux tolérée qu'elle est plus modérée ou surtout qu'elle s'installe plus progressivement. Les symptômes attribuables à l'hypocalcémie, lorsqu'ils existent sont :

- Les crampes musculaires ;
- Les douleurs musculaires et articulaires ;
- Les calcifications valvulaires. [53, 54, 55]

L'insuffisance rénale chronique

Hypercalcémie

➤ Définition

L'hypercalcémie apparaît habituellement lorsque le taux du calcium sérique dépasse 3 mmol/L, elle comprend une soif et une polyurie, une constipation et une anorexie, une maladie générale, une dépression et une anorexie. Une hypercalcémie plus élevée peut entraîner des vomissements, une déshydratation sévère, une confusion pouvant aller jusqu'au coma [56]. Près des deux tiers des cas d'hypercalcémie sont dus à une hyperparathyroïdie, et un tiers à des tumeurs malignes. [57]

➤ Les causes

❖ L'hyperparathyroïdie primaire

L'hyperparathyroïdie primaire (HPT I) est définie par la présence d'une sécrétion autonome accrue de PTH dans une ou plusieurs parathyroïdes. Cela signifie que le calcium total élevé (valeur qui doit être corrigée en fonction de la concentration d'albumine) ou bien un taux élevé du calcium ionisé, La HPT I est souvent diagnostiquée de manière fortuite comme maladie asymptomatique en présence d'une hypercalcémie relativement discrète. [58]

En général l'hyperparathyroïdie est "primaire" due à une hyperplasie ou un adénome de la glande. Il s'agit rarement d'un cancer de la parathyroïde. [59]

b) Variations de la phosphatémie

Hypophosphatémie

➤ Définition

L'hypophosphatémie modérée, chronique peut occasionner une asthénie, des douleurs polyarticulaire, polytendineuse et musculaire. Elle peut s'associer à une ostéoporose. L'hypophosphatémie majeure, aiguë provoque chez l'adulte des troubles respiratoires par atteinte des muscles respiratoires et des troubles de la conscience. [60]

➤ Les causes

L'hypophosphatémie peut être liée à un défaut d'absorption, une fuite rénale, un catabolisme donc les principales causes sont : Alimentation parentérale, Néphropathie tubulaire et L'hyperparathyroïdie. [61]

Hyperphosphatémie

➤ Définition

Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 20ml /min, la phosphorémie est augmentée. La phosphorémie est très dépendante de l'absorption intestinale et s'élève avec les apports alimentaires ; elle dépend également de la résorption osseuse, ce qui explique

L'insuffisance rénale chronique

l'hyperphosphatémie retrouvée au cours de l'hyperparathyroïdie secondaire et qui peut persister malgré un traitement par les chélateurs intestinaux du phosphore.

➤ Les causes

❖ La rétention phosphorée

La rétention de phosphate est un phénomène qui se développe progressivement et l'hyperphosphatémie ne devient évident qu'à un stade avancé de l'IRC.

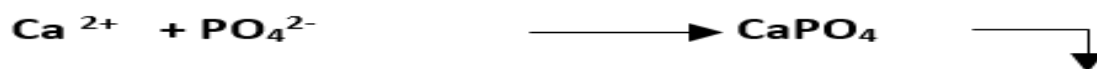
Lorsque l'IRC est modérée, il existe une rétention phosphorée intra cellulaire avec diminution adaptative de la sécrétion de calcitriol et augmentation d'excrétion rénale de phosphate, Le mécanisme responsable de cette réponse est inconnu. A ce stade la phosphatémie est basse ou normale. La diminution du calcitriol provoque également une hypocalcémie qui à son tour déclenche une augmentation de la sécrétion de la parathormone thyroïdienne (PTH).

A un stade plus tardif de l'IRC, l'hyperphosphatémie joue un rôle prépondérant dans le développement de l'hyperparathyroïdie.

Au cours de la progression de l'IRC, on observe une augmentation de la phosphatémie en relation avec la diminution de la filtration glomérulaire [62].

Différentes théories ont été avancées afin d'expliquer les mécanismes par lesquels l'hyperphosphatémie induit une augmentation de la production de PH ; ces mécanismes peuvent être :

- Soient indirects : via une hypocalcémie qui serait induit par la précipitation du calcium par le phosphate.



Et/ou via la diminution de la formation de calcitriol au niveau du tubule proximal par inhibition de la 1-alpha hydroxylase.

- Soient directs par une augmentation de la synthèse de la PTH et de la prolifération des cellules parathyroïdiennes, par un effet post-transcriptionnel de stabilisation de l'ARNm. [63]

❖ Diminution de la capacité d'élimination

Au stade précoce de l'IR, la réduction néphronique conduit à une augmentation de la charge filtrée de phosphore par néphron et une élévation intra-épithéliale tubulaire du phosphore qui est responsable d'une dépression de l'activité de la 1- hydroxylase et donc de la production de calcitriol. Au stade plus avancé de l'IRC, notamment pour un DFG inférieure à 20 ml/min. les capacités du rein à éliminer le phosphore diminuant, l'hyperphosphorémie se développe. [64]

L'insuffisance rénale chronique

❖ Augmentation de la réabsorption tubulaire

L'augmentation de la réabsorption tubulaire apparaît au cours des hypoparathyroïdies, des pseudo hypo parathyroïdies, des pseudo-hypo-hyper parathyroïdies, du syndrome de calcinose tumorale (système noir présentant une hyper phosphatémie, une PTH normale, des calcifications periarticulaires des tissus mous, secondaire à un produit phosphocalcique sérique excessivement élevé) d'une hyperthyroïdie, d'une insuffisance en oestrogènes ou d'une acromégalie.

❖ Augmentation massive des apports

- Apport exogène : comme apport exogène nous pouvons citer :
 - ✓ Le lait en abondance ;
 - ✓ Les traitements par phosphate et par dérivés de la vitamine D ;
 - ✓ Les préparations de colons pathologiques par lavements contenant du phosphate.
- Apport endogène : comme apport endogène nous pouvons citer :
 - ✓ Hémolyse aiguë ;
 - ✓ Syndrome de lyse tumorale ;
 - ✓ Syndrome d'hyperthermie maligne.

c) L'ostéodystrophie rénale

L'ostéodystrophie rénale ODR est une ostéopathie métabolique diffuse en rapport avec l'insuffisance rénale chronique, qui inclut diverses lésions histologiques. Elle comprend des troubles du remodelage (haut niveau de remodelage, lié à l'hyperparathyroïdie secondaire HPT II, et bas niveau de remodelage avec l'ostéomalacie OM et l'ostéopathie adynamique, l'ostéopathie mixte combinant une OM et des lésions d'HPT II).

✚ L'hyperparathyroïdie secondaire

Les grandes majorités des troubles du métabolisme minéral et osseux associés à l'IRC débutent par l'hyperparathyroïdie secondaire.

C'est un hyper remodelage osseux résulte de facteurs multiples incluant la rétention phosphorée, la diminution de la production du calcitriol, la négativité de la balance calcique, et la perte de l'effet freinateur du calcium sur la sécrétion de parathormone, concourent à l'hypersecretion de PTH chez les insuffisants rénaux.

Au cours de l'IRC, la réduction néphrotique résulte une hyperphosphatémie qui est un facteur d'hypocalcémie par précipitation tissulaire de phosphate de calcium (chélation). Elle diminue aussi l'hydroxylation en 1 α de la 25 hydroxyvitamine D et contribue ainsi à la diminution des

L'insuffisance rénale chronique

taux sériques de calcitriol observée dans l'insuffisance rénale. Enfin, elle a un effet direct sur les cellules parathyroïdiennes dont elle stimule la prolifération et la synthèse de PTH [65,66] Le FGF 23 pourrait jouer un rôle car ses taux sériques augmentent précocement [67,68] la sécrétion étant stimulée par l'augmentation de la charge phosphorée délivrée aux néphrons restants [69], ce qui permet, lorsque le rein est fonctionnel, de stimuler la phosphaturie. Le FGF 23 déprime l'activité de la 1 α -hydroxylase rénale et pourrait donc jouer un rôle dans la genèse de l'HPTH2 des patients insuffisants rénaux. [70]

De même klotho, une autre protéine qui agit en concertation avec le FGF 23 dans la régulation de la phosphatémie et de la vitamine D diminue relativement tôt dans l'insuffisance rénale [71,72] La baisse des taux circulants de calcitriol causée par la rétention phosphorée, la réduction néphrotique, l'effet délétère de l'acidose sur la production de calcitriol et sur la sensibilité des tissus cibles à ce métabolite et par la présence, dans les sérums urémiques, d'inhibiteurs de la production et la diminution de l'expression de ces récepteurs est aussi un facteur important d'HPTH2.

Elle induit une diminution de l'absorption intestinale du calcium, autre source d'hypocalcémie et de stimulation la prolifération des cellules parathyroïdiennes et la sécrétion de PTH. [73]

Cette diminution de calcitriol aggrave la résistance du squelette à l'effet hypercalcémiant de la PTH, résistance qui contribue à la persistance de l'hypersécrétion hormonale, en réduisant l'efficacité d'un mécanisme qui vient normalement freiner la sécrétion de PTH. Cette résistance semble due à plusieurs facteurs en site :

- ✓ Diminution du nombre de récepteurs ostéoblastiques de type 1 (PTH1R) à la PTH, démontrée chez l'animal et l'homme urémiques. [74,75]
- ✓ Augmentation progressive avec l'insuffisance rénale des concentrations sériques d'ostéoprotégérine, qui s'oppose aux effets osseux de la PTH, et dont les concentrations sont très élevées chez les dialysés. [76,77]
- ✓ Le fragment 7-84 de la PTH est présent dans le sérum des patients insuffisants rénaux chroniques qui semble avoir des effets opposés à ceux de la PTH totale.

Il est fréquent d'observer des taux de calcium ionisés normaux ou même élevés dans l'HPTH2 des patients insuffisants rénaux ce qui suggère que la freination de la sécrétion de PTH requiert une élévation de la calcémie supérieure à la normale. [78]

Cette diminution de l'effet freinateur du calcium paraît en partie due à la diminution du calcitriol et de ses récepteurs, mais aussi à la réduction du nombre des récepteurs cellulaires du calcium que l'on a mis en évidence dans les cellules parathyroïdiennes de patients opérés d'HPTH2 réfractaire, en particulier dans les zones de prolifération nodulaire. [79]

La diminution du catabolisme rénal de la PTH est un facteur d'aggravation de l'HPTH2, même chez l'hémodialysé, car l'hormone intacte n'est pas éliminée par la dialyse. [80]

L'insuffisance rénale chronique

Les altérations biologiques de l'HPTH2 débutante et modérée (avant l'état d'autonomisation ou de l'hyperparathyroïdie tertiaire où l'hypercalcémie est constante), sont dominées par l'hypocalcémie (< 2,10 mmol/l), l'hyperphosphatémie (> 1,78 mmol/l), l'augmentation de la PTH > 300 pg/ml, des phosphatases alcalines totales (> 120 UI/l), des phosphatases alcalines d'origine osseuse (> 20 ng/ml) et souvent une diminution de la vitamine D native (< 10 ng/ml) et du calcitriol. [81,82]

Au cours de ce hyper remodelage osseux, Le calcium se fixe moins sur l'os, on observe une décalcification avec une libération de calcium et de phosphore à partir de l'os entraînant une élévation de produit phosphocalcique qui se manifeste par des calcifications métastasiques au niveau des tissus mous, les tissus péri-articulaires, les vaisseaux et la peau.

Le trop plein de phosphate libéré de l'os est responsable en partie de la calcification accélérée du système cardi-vasculaire et des dépôts phosphocalciques extra-squelettiques observés chez un patient dialysé car le phosphate précipite avec le calcium par chélation.

Les facteurs de risque associés au développement de calcifications vasculaires au cours de l'IRC sont multiples. En dehors des facteurs classiques comme l'âge, l'hypertension artérielle, et la durée de dialyse, **l'équilibre phosphocalcique** est au premier plan. [73]

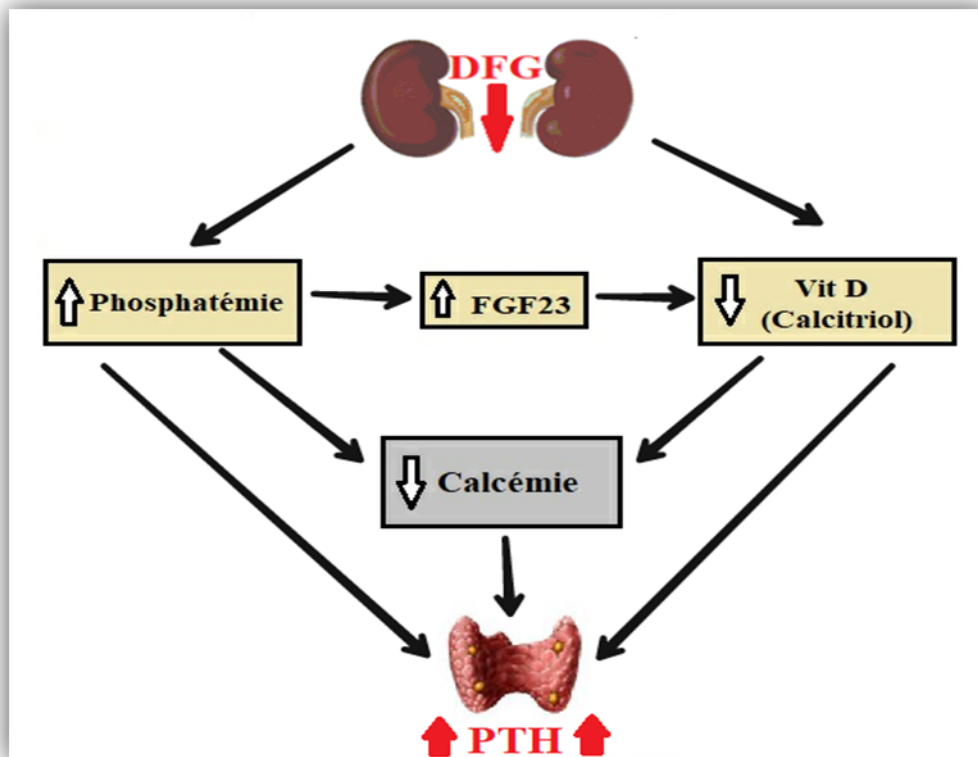


Figure 11: Physiopathologie de l'hyperparathyroïdie secondaire

On peut observer des lésions d'HPT II pure modérée qui comprend une augmentation du nombre et de l'activité des ostéoclastes, associée à une augmentation de la formation osseuse caractérisée par une augmentation des surfaces et du volume ostéoïdes et du nombre d'ostéoblastes, des surfaces de minéralisation et de la vitesse de minéralisation. Ces deux

L'insuffisance rénale chronique

derniers paramètres contribuent à l'augmentation du taux de formation osseuse. Une fibrose de la moelle périrabéculaire peut être visible, notamment à proximité des foyers de résorption. Lorsque l'hyperparathyroïdie secondaire est sévère, on parle alors d'ostéite fibreuse, avec, dans ce cas, de nombreuses zones d'os tissé, liées à l'intensité de l'hyper remodelage osseux [83]. Elle se manifeste par des douleurs osseuses, des fractures osseuses, des ruptures tendineuses ou une faiblesse musculaire. [27]

✚ Ostéomalacie

L'ostéomalacie est caractérisée par une augmentation considérable du volume ostéoïde non seulement par augmentation des surfaces mais aussi par augmentation de l'épaisseur des bordures ostéoïdes. De fait elle est due à un défaut primaire de minéralisation qui reste prédominant sur celui de la formation, celle-ci restant normale ou le plus souvent diminuée.

Les deux facteurs principaux d'ostéomalacie chez l'insuffisant rénal sont la carence en vitamine D et l'intoxication à l'aluminium [84] qui diminue la sécrétion de PTH, mais est devenue rare depuis l'arrêt de l'utilisation des sels d'aluminium comme chélateurs du phosphore. [49]

✚ Ostéopathie mixte

Elle décrit des ostéopathies à remodelage osseux élevé et volume ostéoïde augmenté ; on la considère parfois comme une association d'ostéite fibreuse et d'ostéomalacie. Le taux de formation osseuse reste habituellement élevé, ce qui n'est pas le cas dans l'ostéomalacie. On l'observe souvent quand il existe une ostéite fibreuse d'origine parathyroïdienne pure et une intoxication aluminique secondaire.

✚ Ostéopathie adynamique

OA est caractérisée par des surfaces minéralisantes effondrées, une vitesse de minéralisation normale quand elle est mesurable ou basse, sans qu'il existe d'hyperostéïdose, ce qui la différencie de l'ostéomalacie. On ne note que peu ou pas d'ostéoblastes le long des travées osseuses et la résorption ostéoclastique est elle aussi diminuée ou absente dans la plupart des cas. Lorsque l'activité de résorption est normale ou augmentée, ce qui semble être le cas au début de la survenue de l'OA, on est en présence d'un découplage où la résorption excède la formation, ce qui peut conduire à une perte osseuse. [85]

Il semblerait que la diminution du taux de PTH circulant soit responsable de cette atteinte, et serait due au freinage trop important des glandes parathyroïdes par le traitement médicamenteux ou par la parathyroïdectomie [27]. L'OA s'accompagne d'un risque accru d'hypercalcémie et de calcifications vasculaires [86] et pourrait favoriser une calciphylaxie (artériopathie calcifiante nécrosante) [87]. L'hypothèse physiopathologique de base est que l'absence de remodelage osseux empêche le squelette de tamponner un excès de calcium circulant dû à la prise de vitamine D active et de sels de calcium. [84]

L'insuffisance rénale chronique

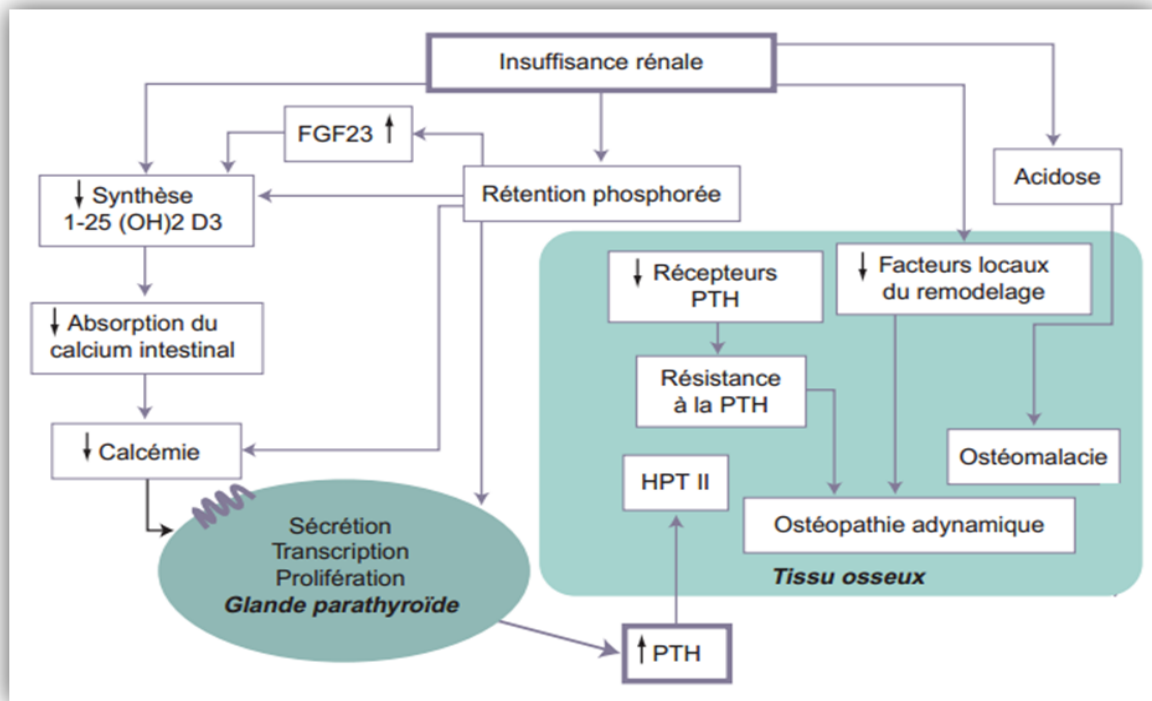


Figure 12 : de la physiopathologie des troubles du remodelage et de la minéralisation au cours de l'insuffisance rénale chronique [138]

2. Manifestations cardiovasculaires

Les manifestations cardio-vasculaires représentent la cause la plus fréquente de mortalité et de morbidité chez les patients dialysés. En effet, plus de la moitié des décès chez ces patients sont dus à des pathologies cardio-vasculaires. Les complications cardio-vasculaires sont nombreuses et nous ne parlerons ici que des plus fréquentes.

a) Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est une complication majeure de l'IRC, son incidence et sa sévérité augmentent avec le degré d'insuffisance rénale. Elle est présente chez plus de 80% des patients qui commencent la dialyse.

Elle dépend de deux mécanismes :

- ✓ L'hypertension artérielle volo-dépendante : on observe une augmentation du milieu extracellulaire liée à la rétention hydro sodée. La prise en charge de la composante volo-dépendante de l'hypertension consiste à extraire l'eau et le sodium par la dialyse.
- ✓ L'hypertension artérielle rénine-dépendante : la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone induit la libération d'angiotensine II, ce qui provoque une vasoconstriction. De plus, l'artériosclérose et le dépôt phosphocalcique dans le média des artères participent à la rigidification des artères et favorisent la vasoconstriction. L'hypertension rénine-dépendante ne peut être corrigée par la dialyse et fait appel à un traitement pharmacologique. [49, 88,89]

L'insuffisance rénale chronique

b) Lésions artérielles : athérosclérose et artériosclérose

L'athérosclérose est un épaissement et une perte d'élasticité de la paroi artérielle suite à l'accumulation de corps gras au niveau de l'intima des grosses et moyennes artères. Chez les patients insuffisants rénaux se développe une athérosclérose accélérée. De nombreux facteurs concourent à ce développement, certains étant communs à la population générale, d'autres étant propre à l'urémie.

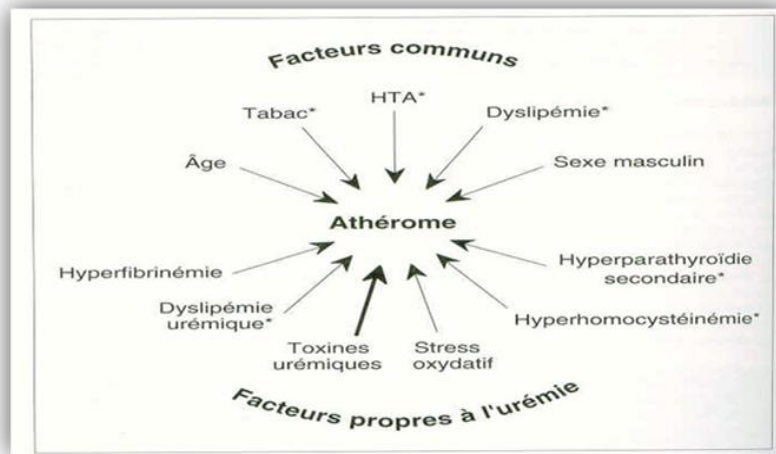


Figure 13 :Facteurs de risques de l'athérosclérose [90]

L'athérosclérose peut être responsable de troubles dans différents territoires artériels, comme de l'angor, des infarctus du myocarde, des anévrysmes aortiques, de l'artérite des membres inférieurs et supérieurs ou des accidents vasculaires cérébraux. [90,88]

c) Cardiomyopathie urémique

La cardiomyopathie urémique est une hypertrophie ventriculaire gauche c'est-à-dire une adaptation du ventricule face à la surcharge de volume (liée à la surcharge hydro-sodée, à l'anémie et à la fistule artério-veineuse) et de pression (liée à l'hypertension artérielle et à l'artériosclérose).

Les conséquences de ce remodelage sont multiples : on observe des troubles de la conduction (arythmies) et l'altération des fonctions systoliques et diastoliques qui peuvent conduire à l'insuffisance cardiaque. [90,88]

3. Manifestations hématologiques

a) Anémie

L'anémie est présente chez presque tous les patients, elle apparaît lorsque le DFG devient inférieur à 30 mL/min et s'aggrave avec l'insuffisance rénale.

La carence en érythropoïétine (EPO) va provoquer une diminution de la production des érythrocytes par la moelle osseuse. D'autres facteurs vont aggraver l'anémie, comme une carence en fer, la présence de toxines urémiques qui fragilisent les globules rouges,

L'insuffisance rénale chronique

l'hyperparathyroïdie secondaire, des saignements répétés, un état inflammatoire ou infectieux. L'anémie est normochrome, normocytaire et arégénérative.

La principale conséquence clinique de l'anémie est l'altération de la qualité de vie : fatigue physique et psychique, diminution de la capacité d'effort, diminution de l'appétit, insomnie, diminution des fonctions cognitives.

Mais l'anémie a aussi des conséquences hémodynamiques : augmentation du débit cardiaque, tachycardie, hypertrophie ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque, angor, augmentation du temps de saignement. [91, 49,89]

b) Troubles de l'hémostase

La tendance hémorragique est fréquente chez les insuffisants rénaux : le nombre de plaquettes est normal mais leurs fonctions sont altérées (diminution de l'adhésion et de l'agrégation, diminution de la production de certains facteurs de la coagulation).

Les troubles de l'hémostase sont favorisés par l'anémie. [89,92]

4. Troubles hydro électrolytiques

a) Acidose métabolique

L'acidose métabolique est une baisse concomitante du pH sanguin et des bicarbonates plasmatiques. Le rein joue un rôle important dans le maintien du pH sanguin, il réabsorbe et régénère les ions bicarbonates et excrète les ions H^+ sous forme d'ions ammonium. Au cours de l'IRC, le rein ne remplit plus son rôle, les ions bicarbonates ne sont plus réabsorbés et les ions H^+ ne sont plus excrétés. [47]

L'acidose métabolique favorise le catabolisme protéique musculaire, contribuant ainsi à la malnutrition et à la diminution de la masse musculaire. [93]

En dialyse, l'acidose métabolique peut être prévenue par ajustement de la concentration en bicarbonate de sodium de la solution de dialyse et éventuellement par une supplémentation en bicarbonate de sodium per os. [47]

b) Hyperkaliémie

L'hyperkaliémie est un excès de potassium dans le sang, c'est à dire quand le taux en potassium sanguin devient supérieur à 5 mmol/L. Au-delà de 8 mmol/L, l'hyperkaliémie peut devenir menaçante. Elle est la conséquence d'un apport alimentaire excessif en potassium et de la réduction de son excrétion par le rein.

Les conséquences de l'hyperkaliémie sont principalement cardiaques : elle favorise les troubles de la conduction pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque, notamment lorsque les variations de la kaliémie sont brutales. [47]

L'insuffisance rénale chronique

5. Manifestations digestives

La plupart des patients à un stade avancé de l'insuffisance rénale présentent des troubles gastro-intestinaux de types nausées, vomissement et anorexie. L'hyperacidité gastrique est fréquente et les hémorragies digestives ne sont pas rares.

De plus, un régime appauvri en fruits et légumes et la prise de chélateurs du phosphore favorisent la survenue d'une constipation chronique. [90,49]

6. Manifestations neurologiques

Les patients urémiques présentent des troubles neurologiques centraux tels que des troubles de l'attention, de la mémoire et du sommeil. Le coma urémique est aujourd'hui devenu rare.

On voit aussi apparaître une neuropathie périphérique dans les membres supérieurs mais surtout inférieurs qui se manifeste par des crampes nocturnes, des paresthésies, une sensation de jambes sans repos. [90,49]

7. Perturbations du système immunitaire

Les infections représentent la deuxième cause de mortalité chez les patients dialysés. Dès les premiers stades de l'insuffisance rénale apparaît une dysrégulation immunitaire, qui progresse avec l'insuffisance rénale et qui s'accroît lors de la mise en dialyse.

Cette dysrégulation immunitaire est la conséquence de deux phénomènes :

- ✓ L'immunodéficience touche à la fois l'immunité humorale et l'immunité cellulaire : on observe une diminution de l'activité des lymphocytes T et B ainsi que les polynucléaires neutrophiles. Elle se caractérise par l'apparition fréquente d'infections bactérienne et virale, par la diminution de la réponse aux vaccins et par la fréquence anormalement élevée d'affections auto-immunes et de tumeurs.
- ✓ L'immunoactivation se caractérise par une activation des polynucléaires neutrophiles qui produisent des radicaux oxygénés libres et par une activation des monocytes qui produisent des cytokines pro-inflammatoires. L'activation de ces cellules a pour conséquence un état inflammatoire chronique qui favorise l'apparition de complications telles que l'artériopathie amyloïde, l'athérosclérose et la malnutrition.
La technique de l'hémodialyse augmente les effets de l'immunoactivation car les contacts répétés du sang avec le circuit de dialyse favorisent l'activation du complément. [49,92]

8. Anomalies métaboliques

70% des patients présentent une intolérance au glucose, la glycémie à jeun est normale, mais la glycémie post-prandiale est augmentée, en raison d'une résistance des récepteurs périphériques à l'insuline.

Des altérations du métabolisme lipidique sont aussi fréquemment observées, avec augmentation des triglycérides et diminution du cholestérol HDL. L'hyperlipidémie est un facteur aggravant de l'athérosclérose. [92]

L'insuffisance rénale chronique

9. Manifestations cutanées

Le prurit est une complication fréquente en dialyse, les causes sont multiples : sécheresse de la peau (xérodermie), dépôts tissulaires de cristaux de phosphate de calcium et allergie cutanée aux composés du matériel d'hémodialyse

Les démangeaisons entraînent des lésions de grattage qui peuvent entraîner une surinfection par des streptocoques ou des staphylocoques. [49]

**PRISE EN CHARGE DE
L'INSUFFISANCE
RÉNALE CHRONIQUE
TERMINALE**

Prise en charge de l'IRCT

Quand l'IRC arrive au stade terminal, les reins n'assurent plus leurs fonctions, et il va donc être indispensable de suppléer les fonctions rénales défaillantes par un traitement de suppléance. Sinon, s'en suit la mort rénale qui conduit à la mort du patient.

Les recommandations préconisent l'initiation d'un traitement de suppléance à partir d'une clairance à la créatinine de 15 ml/min. Cette initiation d'un traitement de suppléance dépend tout de même de l'état clinique du patient et de l'urémie.

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

LA TRANSPLANTATION RENALE

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'IRCT en raison des bons résultats de survie à long terme, et de la qualité de vie qu'elle offre par rapport à la dialyse.

Les organes greffés sont prélevés pour 95% sur des sujets décédés en état de mort encéphalique, en service de réanimation. Ces circonstances de décès sont très rares, elles représentent moins de 1% des morts survenant à l'hôpital. [94]

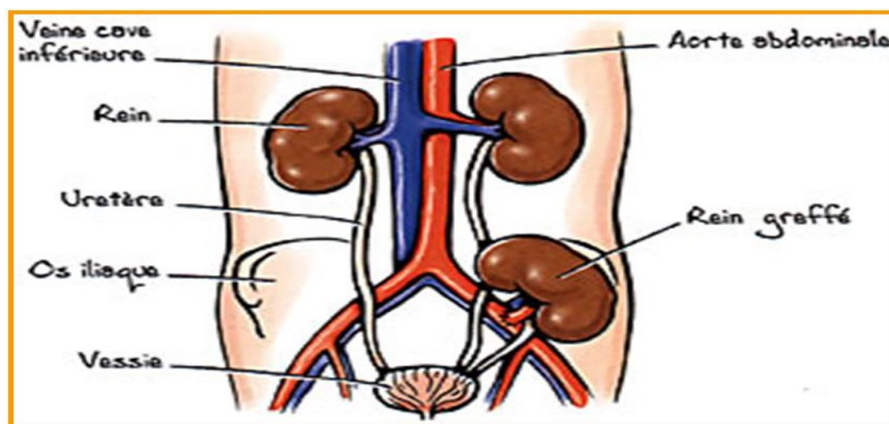


Figure 14 : rein greffé

1. Compatibilité du greffon

Il existe trois critères principaux qui rendent une greffe possible :

La compatibilité ABO ;

La compatibilité tissulaire ;

Un cross match négatif : Le cross match est un examen qui est réalisé juste avant la greffe, et qui met en contact des échantillons de sérum du donneur et les leucocytes du receveur en présence du complément, sa positivité témoigne de la présence d'anticorps dirigés contre les Ag du donneur et indique la greffe rénale.

2. Indication

3 conditions doivent être réunies :

- Insuffisance rénale chronique stade 5 (DFG < 15) chez un patient non dialysé ou encore dialysé
- Patient motivé

Prise en charge de l'IRCt

- Bénéfice attendu supérieur aux risques de l'intervention et des traitements immunosuppresseurs.

3. Contre-indications :

❖ Absolues

- Cancer métastatique ;
- Pathologie psychiatrique rendant la prise d'immunosuppresseurs incertaine ;
- Crosse match positif Juste avant la greffe.

❖ Relatives

- Risque > Bénéfice ;
- Age > 65 ans.

❖ Temporaires

- Infection évolutive bactérienne ou virale.

En attendant de trouver un rein compatible, la seule solution pour continuer à vivre est la dialyse. Après la greffe, les contraintes de la dialyse disparaissent totalement, ce qui permet une réinsertion socioprofessionnelle de bonne qualité, mais l'astreinte aux prises d'immunosuppresseurs s'impose malgré leurs effets secondaires multiples (augmentation de l'appétit, une prise de poids pouvant conduire à l'obésité et au diabète, diminution des défenses immunitaires ...etc.)

En effet, un suivi régulier est obligatoire, aussi des examens cliniques et biologiques à des dates précises et la réalisation d'une ou plusieurs biopsies rénales pour éviter la complication la plus redoutable (le rejet).

LA DIALYSE

1. Définition

La dialyse est un traitement de suppléance, elle permet d'éliminer les toxines qui s'accumulent, de corriger l'acidose métabolique et de rétablir le bilan hydro-électrolytique. Il existe deux techniques qui sont basées sur les échanges entre le sang et le dialysat à travers une membrane.

Lors de la dialyse péritonéale, les échanges se font à l'intérieur de l'organisme et la membrane utilisée est le péritoine.

L'hémodialyse fait intervenir un circuit extracorporel et les échanges ont lieu à l'extérieur. Après avoir défini les principes physiques sur lesquels est basée la dialyse, nous développerons l'hémodialyse et la dialyse péritonéale. [95]

2. Principes physique de la dialyse

a) La diffusion

La diffusion est un phénomène passif qui se déroule entre deux solutions de concentrations différentes et séparées par une membrane semi-perméable. Les solutés migrent de la solution la plus concentrée vers la moins concentrée, sans qu'il y ait passage de solvant. Le phénomène s'arrête lorsque l'équilibre entre les deux solutions est atteint. Les solutés ne peuvent traverser la membrane que si leurs dimensions sont inférieures aux ports de la membrane. [49]

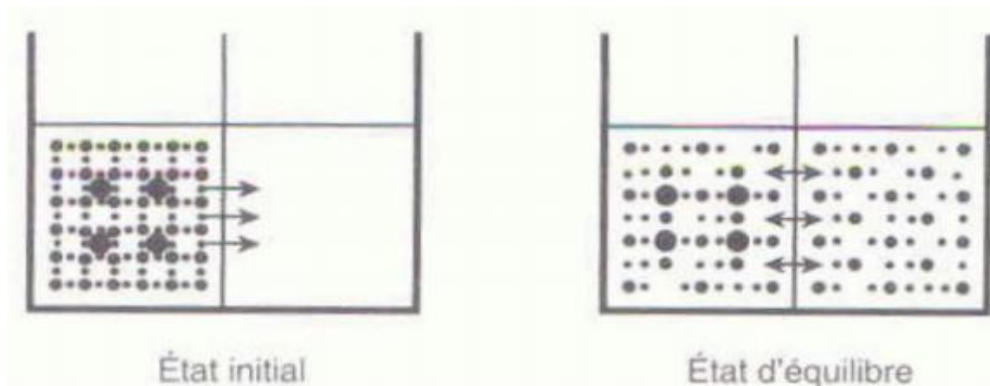


Figure 15 : La diffusion [49]

En dialyse, le sang représente la première solution et le dialysat la seconde, tandis que la membrane semi-perméable est représentée par le péritoine en dialyse péritonéale et par le dialyseur en hémodialyse.

b) L'ultrafiltration

L'ultrafiltration est le passage de solvant et d'une partie des solutés à travers une membrane semi-perméable sous l'effet d'une force hydrostatique et osmotique. [89]

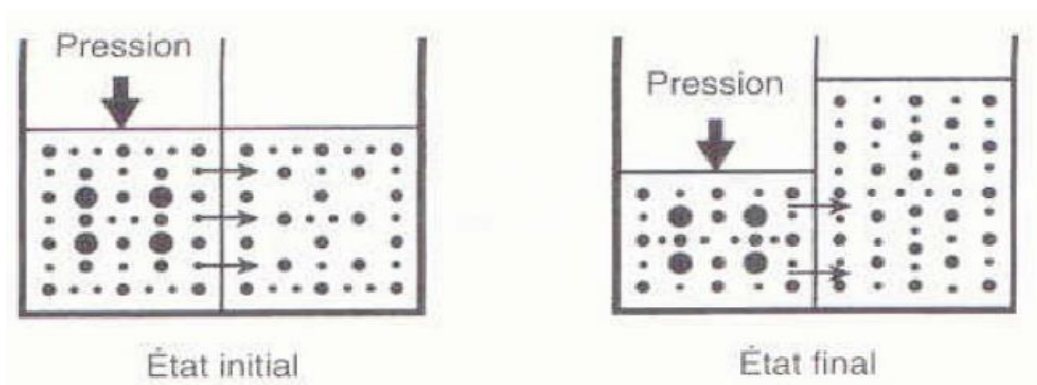


Figure 16 : L'ultrafiltration [49]

En hémodialyse, les pompes du générateur créent un gradient de pression hydrostatique : le sang a une pression positive alors que le dialysat à une pression négative. Ce gradient de pression pousse l'eau du compartiment sanguin vers le dialysat.

Prise en charge de l'IRCt

On peut définir le taux d'ultrafiltration qui est la quantité d'eau ou de dialysat en millilitres qui traverse la membrane en une heure lorsque le gradient de pression est de 1 mmHg osmotique. [89]

c) L'adsorption

C'est un mode d'épuration qui est propre à l'hémodialyse, Certains dialyseurs sont constitués de membranes synthétiques hydrophobes qui ont la propriété d'adsorber les protéines présentes dans le sang (albumine, β 2microglobuline, fragment du complément, cytokines...), et participent ainsi à leur élimination. [89]

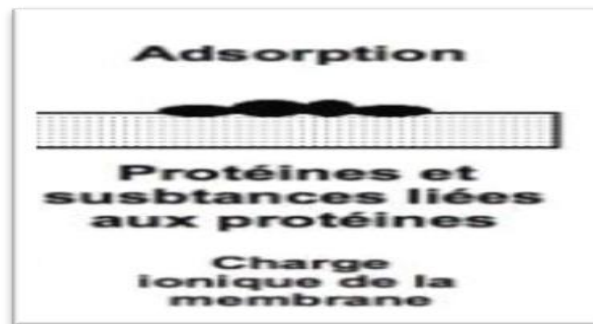


Figure17 : L'adsorption [49]

3. L'hémodialyse

C'est une méthode de suppléance rénale permettant de survivre avec des reins qui ne fonctionnent plus ou presque plus.

L'hémodialyse permet d'épurer le sang des déchets qui sont normalement éliminés dans l'urine (urée, créatinine), de corriger un éventuel déséquilibre électrolytique (taux anormal de sodium, de potassium, de bicarbonates, etc., dans le sang) et de rééquilibrer le pH du sang en cas d'acidose (acidité sanguine excessive). Parfois utilisée dans certains cas d'intoxication grave, mais c'est surtout le traitement majeur de l'insuffisance rénale aiguë et chronique. [38] On l'appelle périodique parce qu'elle n'est pas continue comme la fonction rénale naturelle ou la DP, elle se fait le plus souvent à raison de 3 séances par semaine pendant une durée de 4 heures environ par séance. Il existe certains cas où la dialyse est quotidienne. [89]

Cette Technique d'épuration extrarénale dans laquelle les échanges d'eau et de solutés, entre le sang du malade et le dialysat (une solution de dialyse de composition voisine de celle du liquide extracellulaire normal) sont réalisés de façon préférentielle par des transferts de diffusion au travers d'une membrane semi-perméable. [97]

Le sang parvient au dialyseur par un circuit extracorporel connecté aux vaisseaux du patient à l'occasion de chaque dialyse, tandis que le bain de dialyse est fabriqué par un générateur.[98]

Le principe est le suivant : le sang du patient dialysé circule à l'intérieur d'une cartouche qui contient une membrane très fine : la membrane dialysante.

A l'intérieur de ce dispositif circule à contrecourant un liquide à base d'eau et de sels minéraux, c'est le liquide de dialyse ou dialysat.

Prise en charge de l'IRCt

Le sang et le liquide de dialyse ne sont jamais en contact direct dans la cartouche : ils sont séparés par la membrane dialysante. [89]

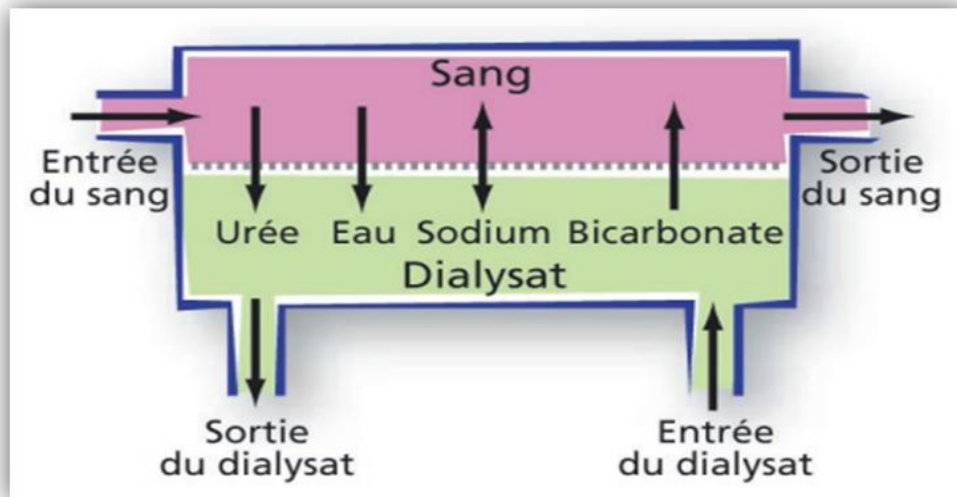


Figure 18 : Principe de l'hémodialyse [89]

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, au travers la membrane semi perméable.

Une séance de dialyse nécessite :

a) Un abord vasculaire

Pour être efficace un débit sanguin minimum de 250 à 300 ml/min est nécessaire. De tels débits ne sont possibles que dans un système artériel ou dans les gros troncs veineux. Pour cela, la création d'un abord vasculaire permanent, aisément utilisable pour des ponctions répétées est imposée. Il s'agit de la Fistule Artério Veineuse.

b) La Fistule Artério Veineuse (FAV)

Anastomose entre une artère et une veine superficielle de gros calibre. Elle est créée chirurgicalement sous anesthésie locale, Cette FAV se fait le plus souvent au niveau du bras car c'est un endroit qui présente un réseau vasculaire suffisamment développé.

Il en résulte une augmentation de la pression et du débit sanguin dans la veine qui se développe et devient facile à ponctionner à l'aide d'aiguilles de gros calibre.

La FAV est généralement confectionnée au niveau du membre supérieur non dominant (à gauche pour les droitiers).

Les veines les plus couramment utilisées sont en premier lieu les radiales, puis les cubitales et enfin les céphaliques. [89]

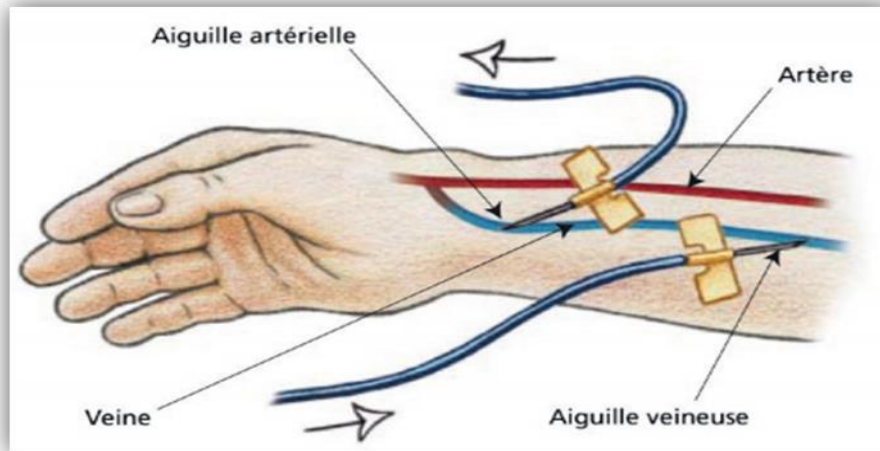


Figure 19 : La fistule artério veineuse. [89]

Elle a des complications post opératoires primaires comme la thrombose, les hématomes, L'Ischémie et les Sténoses... et autres secondaires par exemple l'infection, l'hyper débit pouvant conduire à une insuffisance cardiaque et les névralgies ...etc.
En cas d'urgence ou d'indisponibilité temporaire de la FAV, on peut recourir au cathétérisme d'une veine centrale. Deux voies principales sont utilisées : la veine fémorale et, surtout, la veine jugulaire interne.

c) Les cathéters centraux

Ils ont l'avantage d'une usabilité immédiate et un placement facile, mais ils sont associés remarquablement à un taux élevé de morbidité surtout l'infection et la thrombose veineuse.

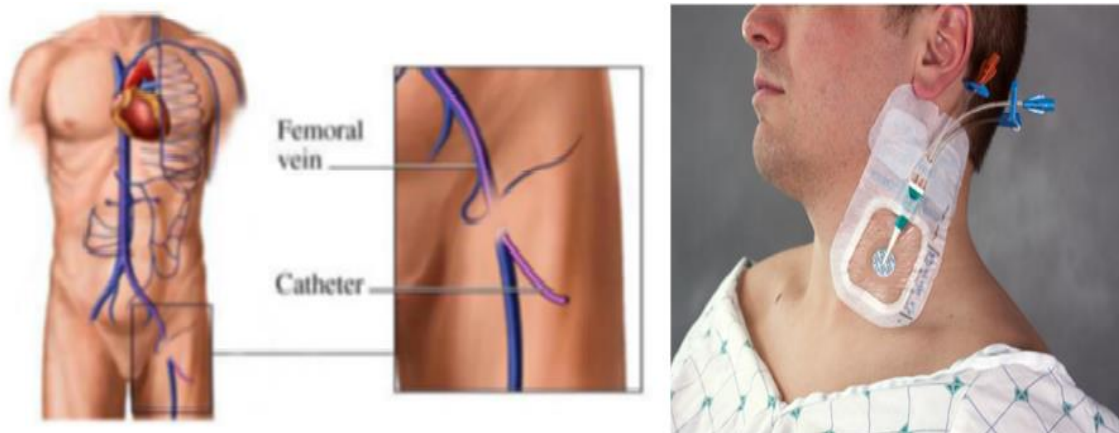


Figure 20 : Cathéter fémoral et cathéter jugulaire interne [141]

Cathéters à double voie, dialyse plus efficace De longue durée (plusieurs jours à quelques semaines).

De plus Il existe aussi Le cathéter sous clavier et la Cathéter de Canaud.

d) La prothèse vasculaire

En l'absence de veine superficielle de bonne qualité, on peut recourir à une prothèse vasculaire. C'est un tube de connexion souple, en matériau de synthèse disposée entre une artère et une veine, on l'appelle Anse ; elle va avoir un trajet sous-cutané, soit direct soit en boucle au niveau de l'avant-bras.

e) Circuit extracorporel

Chaque dispositif médical stérile fait l'objet d'une vérification de son intégrité, des dates de péremption, et d'une traçabilité dans le dossier du patient.

Le CEC est composé d'une tubulure veineuse et d'une tubulure artérielle. La ligne artérielle conduit le sang au dialyseur par l'intermédiaire d'une pompe à sang. La pression dans le circuit sanguin entre le point de ponction artérielle et la pompe est mesurée par un détecteur de pression. Ce dernier est relié à une alarme sonore et visuelle qui se déclenche en cas de variation importante.

Une tubulure à héparine assure une injection continue de produit sur toute la séance. Le site rouge sert à injecter de HBPM ou de l'héparine standard en début de séance. La ligne veineuse restitue le sang épuré au patient.

Un détecteur de PV affiche la pression de retour régnant dans le circuit du sang. Le détecteur est relié à une alarme visuelle et sonore et il y a un arrêt immédiat de la pompe à sang lorsque la pression chute ou s'élève de façon anormale. Le détecteur d'air placé en regard du piège à bulles est couplé d'un clamp qui déclenche à la fermeture de la ligne veineuse pour éviter toute injection d'air chez le patient.

Le piège à bulles comprend un filtre pour éviter de restituer au patient des caillots.

Le site bleu sert à injecter tout produit médicamenteux en cours de séance (Na cl, spafon, antalgin) ou en fin de séance (EPO, ATB,...)

f) Un dialyseur

Le dialyseur est le dispositif qui permet les échanges de solutés entre le sang du patient et le dialysât. Il est également appelé hémodialyseur ou hémofiltre.

Le dialyseur est le plus souvent composé d'une coque rigide en polyuréthane, il contient deux compartiments, un pour le dialysât et un pour le sang, qui sont séparés par une membrane semi-perméable.

Il existe deux types de dialyseur, les dialyseurs à fibres capillaires creuses et les dialyseurs à plaques. [99]

Les dialyseurs à plaques ne sont actuellement plus utilisés. Dans les dialyseurs à fibre capillaires, le sang coule à l'intérieur de milliers de fibres capillaires creuses et le dialysât s'écoule à l'extérieur, à contre-courant. [100]

Prise en charge de l'IRCt

Les membranes se différencient par la nature chimique des fibres :

- membranes cellulosiques dérivées de la cellulose naturelle : ce sont les moins chères, elles sont hydrophiles, procurent une excellente élimination des petites molécules et une élimination modérée d'eau. L'inconvénient de ce type de membrane est l'interaction avec les éléments du sang à l'origine d'une bio incompatibilité.
- membranes synthétiques (polyamide, poly-sulfone...) : la perméabilité est supérieure et la biocompatibilité est meilleure. [101]

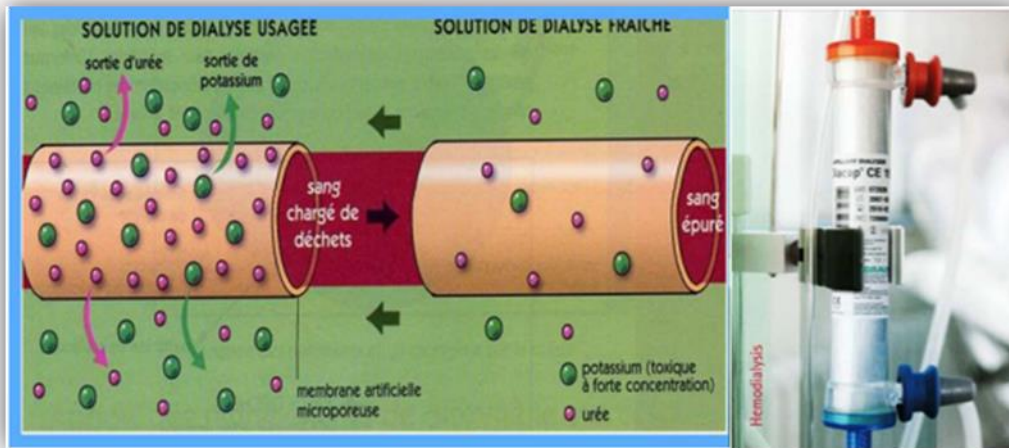


Figure 21 : un rein artificiel. [142]

g) Le dialysât

C'est un liquide stérile et apyrogène de composition analogue à celle du plasma, mais dépourvu d'urée et de créatinine. Il est préparé en mélangeant un concentré électrolytique et de l'eau ultra pure.

Le dialysât, renouvelé en permanence pendant toute la durée de la dialyse, est jeté après un seul passage dans le dialyseur. [89]

Tableau 05 : Composition du dialysat pour hémodialyse [89]

Composants	Concentration
Sodium	135 – 145
Potassium	0 – 3.0
Calcium	2.5 – 3.0
Magnésium	0.5 – 1.0
Chlore	100 – 124
Bicarbonate	30 – 38
PCO/ mmHg	40 – 100
PH	7.1 – 7.3
Glucose	11

h) Le générateur de dialyse

Il a plusieurs fonctions :

- Assurer la circulation du sang dans le circuit extracorporel ;
- Préparer extemporanément le dialysat et paramétrer sa concentration, son osmolalité, son débit ;
- Chauffer le liquide de dialyse à 38° pour éviter une hypothermie ;
- Gérer l'ultrafiltration, c'est-à-dire à quel rythme retirer l'eau en excès ;
- Détecter toute anomalie à l'aide d'alarmes visuelles et sonores.

i) L'eau pour hémodialyse

C'est une eau de qualité ultra pure, obtenue après traitement de l'eau de ville, et destinée à la dilution des concentrés pour hémodialyse. Une séance de dialyse utilise environ 120 litres d'eau.

Elle est sous le contrôle du pharmacien et fait l'objet d'une monographie dans les pharmacopées française et européenne. La pharmacopée définit l'eau pour hémodialyse, décrit ses caractères et les essais à réaliser et fixe les normes physico-chimiques et microbiologiques maximales autorisées.

Le système de traitement de l'eau se compose :

- de filtres, pour la rétention des particules ;
- d'un adoucisseur, pour retirer le calcium et le magnésium ;
- d'un filtre à charbon, pour absorber le chlore et les substances organiques ;
- d'un système d'osmose inverse, assurant la désionisation presque totale de l'eau. [93]

4. La dialyse péritonéale

C'est une technique simple, peu coûteuse et qui permet aux patients de garder un certain degré d'autonomie. Une des méthodes continue d'épuration extrarénale, endocorporelle qui utilise le péritoine (membrane naturelle qui entoure les organes digestifs) comme membrane de dialyse à travers laquelle s'effectuent les échanges entre le sang à épurer et le dialysât. Elle consiste à introduire dans la cavité péritonéale un liquide de dialyse, le dialysât, via un cathéter. C'est la phase d'infusion. Le dialysât est laissé en place plusieurs heures, les échanges à travers la membrane péritonéale s'effectuent, c'est la phase de stase. Le dialysât est ensuite drainé, c'est la phase de drainage, et une nouvelle poche de dialysât est infusée [89]

Les phases d'infusion, de stase et de drainage constituent un cycle.

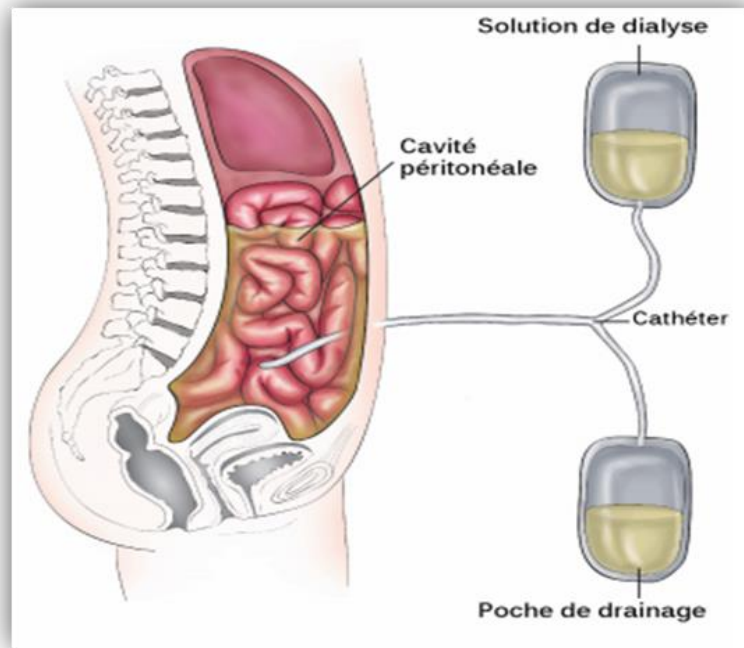


Figure 22 : Principe de la dialyse péritonéale [89]

Le péritoine est une membrane formée de deux feuillets : le feuillet pariétal, qui tapisse la cavité péritonéale, et le feuillet viscéral, qui recouvre les viscères.

L'espace entre ces deux feuillets constitue la cavité péritonéale. La cavité péritonéale est vide, elle contient seulement les ovaires chez la femme et un peu de phosphatidylcholine, qui a une fonction de lubrifiant. [102]

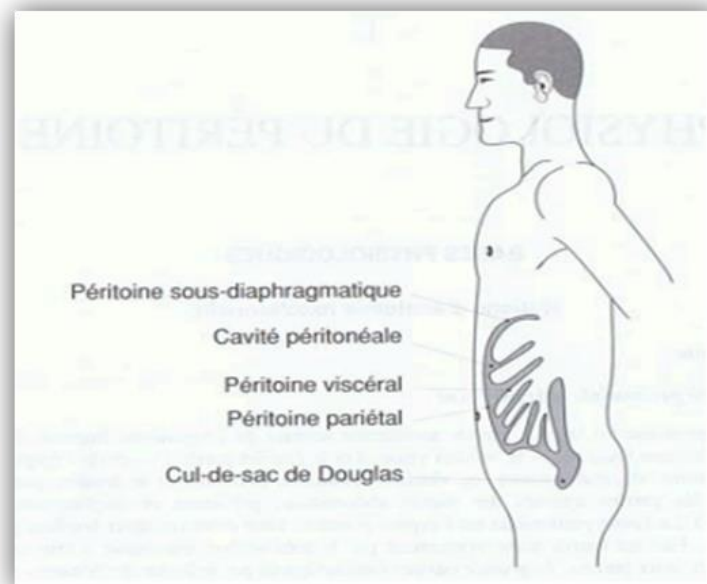


Figure 23 : Le péritoine et la cavité péritonéale [140]

Prise en charge de l'IRCt

La surface totale du péritoine est proportionnelle au poids et à la taille de chacun. Le péritoine pariétal est richement vascularisé et est le lieu où s'effectuent les échanges. Les solutés vont devoir franchir trois feuillets : l'endothélium des capillaires sanguins, l'interstitium et le mésothélium. [102]

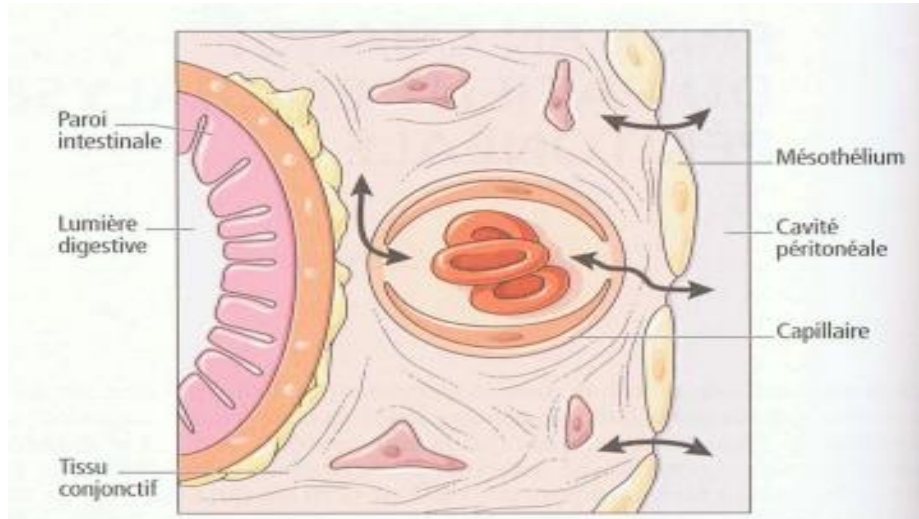


Figure 24 : La membrane péritonéale (les flèches représentent le passage des substances dissoutes) [89]

Il existe deux types de dialyse péritonéale elles se différencient par la répartition des cycles et par l'automatisation ou non des échanges.

La dialyse péritonéale continue ambulatoire (**DPCA**) est entièrement manuelle.

La dialyse péritonéale automatisée (**DPA**) regroupe les techniques automatisées.

Le choix de la technique est souvent imposé par la perméabilité du péritoine, propre à chaque patient. [103]

LA NUTRITION

1. La dénutrition en dialyse

La dénutrition est un véritable problème en hémodialyse et en dialyse péritonéale car, elle augmente considérablement le risque de morbidité et de mortalité. C'est la deuxième cause de mortalité après les complications cardio-vasculaires.

En France, on estime qu'environ 30% des patients hémodialysés souffrent d'une dénutrition modérée ou sévère. [104]

Cette proportion s'élève jusqu'à 40% en dialyse péritonéale [105]. Les causes de dénutrition en dialyse sont nombreuses, elles sont en partie liées à l'IRC [106] :

- Réduction spontanée des apports alimentaires liée à un défaut d'épuration des toxines urémiques ;
- Augmentation du catabolisme protéique liée à l'acidose métabolique ;

Prise en charge de l'IRCt

- Troubles métaboliques (dyslipidémie, intolérance au glucose, résistance à l'insuline) ;
- Anémie ;
- Diminution de la synthèse de la vitamine D ;
- Troubles digestifs ;
- Poly médication.

La dialyse peut elle-même aggraver la dénutrition :

- Par la perte de nutriments à travers la membrane de dialyse en hémodialyse ;
- Par la fuite de protéines et d'acides aminés dans le dialysat en dialyse péritonéale

Les apports alimentaires des patients doivent être évalués régulièrement par des enquêtes alimentaires. Dans la majorité des cas, la dénutrition est mixte, elle associe un défaut d'apport en protéine et en énergie. [106]

2. Les apports nutritionnels recommandés

a) L'apport énergétique

Quelle que soit la technique d'épuration utilisée, on conseille un apport énergétique de l'ordre de **35 kcal/kg/j**. [104,105]

b) L'apport protéique

En hémodialyse, on recommande un apport de 1 à 1,2 g/kg/j de protéine. [104]

En dialyse péritonéale, pour compenser la fuite protéique dans le dialysat (4 à 6 g/j), les besoins sont plus importants, un apport de 1,2 à 1,5 g/kg/j est nécessaire. [105]

Il faut privilégier les protéines d'origine animale, dites de haute valeur biologique. [104]

c) L'apport glucidique

En hémodialyse, l'apport glucidique représente 50 à 55% des AET. [104]

En dialyse péritonéale, on doit tenir compte de la réabsorption partielle du glucose contenu dans le dialysat (environ 60 g/j), les apports alimentaires ne devront pas dépasser 50% des AET. [105]

On conseille de limiter les sucres simples (produits et boissons sucrés, fruits) et de favoriser les sucres complexes (pain, pâtes, riz, céréales, pommes de terre, légumes secs).

Attention toutefois aux fruits, céréales, pommes de terre et légumes secs qui sont source de potassium.

d) L'apport hydrosodé

Lorsque la diurèse est diminuée voire nulle, l'apport hydrique est essentiel à maîtriser pour éviter une prise de poids inter-dialytique trop importante. Le volume d'eau que le patient peut boire est la fonction de sa diurèse, les apports journaliers se limitent à 500 mL auxquels s'ajoute le volume de sa diurèse par jour. [105]

Prise en charge de l'IRCt

En pratique :

Un verre contient environ 150 mL, Un bol 300 mL ou Une tasse à café 100 mL

Le sodium favorise la rétention hydro sodée et l'hypertension artérielle, c'est pourquoi il est important de limiter sa consommation de sel.

Une consommation de 4 à 6 g par jour est recommandée [104]. Pour comparer, un régime normo sodé apporte 8 à 10 g par jour.

e) Le Potassium

C'est un minéral important indispensable au bon fonctionnement des muscles et du myocarde. Lorsque les reins ne fonctionnent plus suffisamment, ils ne parviennent plus à maintenir la teneur en potassium dans le sang dans des limites déterminées, et trop de potassium s'accumule dans le sang.

Cela peut entraîner une faiblesse musculaire, des troubles du rythme cardiaque, et même dans les cas les plus graves, un arrêt cardiaque.

En hémodialyse, le potassium s'accumule entre deux séances et l'hyperkaliémie peut entraîner des troubles cardiaques graves. Les apports doivent être limités à 2,5 g par jour. [104]

f) Le phosphore

Le phosphore est un minéral présent naturellement dans de nombreux aliments (surtout riches en protéines) comme la viande, la volaille, le poisson, les substituts de la viande, les œufs, les légumineuses, le lait, les produits laitiers, les noix, etc.

En outre, du phosphore est ajouté par l'industrie alimentaire dans toutes sortes de boissons et aliments, comme au cola, aux charcuteries, au fromage fondu. Généralement, les ingrédients sur l'emballage mentionnent les dénominations « acide phosphorique », « phosphates... » Ou les codes E (E338, E339, E340 .etc.)

Pour limiter la quantité de phosphore dans l'alimentation, il faut :

- Consommation limitée d'aliments riches en phosphore et protéines indispensables (Les protéines sont essentielles à une bonne santé. Les aliments riches en protéines comme la viande, le poisson, les substituts de la viande, les œufs, le lait et les produits laitiers ne doivent donc en aucun cas être totalement supprimés du menu) ;
- Le choix du fromage adéquat (généralement, les fromages frais, les fromages à pâte molle et les fromages à pâte mi-dure ont une plus faible teneur en phosphore que les fromages à pâte dure et les fromages fondus) ;
- Le choix de la garniture de pain adéquate (Si vous variez suffisamment la garniture de vos tartines, vous risquez moins de présenter un taux de phosphore élevé) ;
- La dialyse conventionnelle de 4 heures trois fois par semaine permet d'éliminer 700 à 1000 mg par séance et n'est suffisante que si l'on dialyse tous les jours ou sur des séances plus longues. Il faut donc diminuer l'absorption du phosphore par la prise de chélateurs du

Prise en charge de l'IRCt

phosphate. (Doivent être pris juste avant ou pendant le repas riche en phosphore, de préférence pas après).

g) Calcium et vitamine D

Le calcium provient surtout des produits laitiers, mais également d'autres sources d'origine végétale. Les fruits (orange, figue, abricot sec) et fruits secs, les légumes (brocoli, oignon, épinards) et les légumineuses (lentilles, pois chiche, soja) sont de bonnes sources de calcium.

Le calcium nécessite de la vitamine D pour être absorbé. Par contre, le sel réduit l'absorption du calcium : pour 1 g de sel consommé, environ 30 mg de calcium se perdent dans les urines.

[107]

L'alimentation représente une source secondaire après la synthèse cutanée de vitamine D, car peu d'aliments en contiennent des quantités suffisantes. On en trouve dans les poissons (foie de morue, hareng mariné, thon, saumon) mais aussi les œufs, le beurre, le lait, les céréales et en faible quantité dans les champignons.

Les aliments riches en calcium et vitamine D sont aussi riches en phosphore. Il est donc nécessaire de compléter son alimentation par des médicaments ou compléments contenant du calcium et de la vitamine D. [108]

h) La supplémentation vitaminique

Les restrictions du régime et les pertes liées à la dialyse entraînent une carence en vitamines. Une supplémentation en vitamines du groupe B, en vitamine C et en vitamine D peut s'avérer nécessaire.

Tableau 06 : la supplémentation vitaminique [40]

Vitamines	Supplément par jour
Acide ascorbique (vitamine C)	100 mg
Thiamine (vitamine B1)	2 mg
Riboflavine (vitamine B2)	2 mg
Pyridoxine (vitamine B6)	20 mg
Cyanocobalamine (vitamine B12)	10 µm
Acide folique (vitamine B9)	2 – 5 mg
Vitamine A	0
Vitamine D	Prescription séparée

LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

Il s'agit de traitement des troubles phosphocalcique :

1. Traitement médicamenteux de l'hyperparathyroïdie

a) Objectifs du traitement de L'HPT2

Des mesures thérapeutiques appropriées permettent de prévenir l'apparition ou l'aggravation complications du métabolisme phosphocalcique telle que l'hyperparathyroïdie secondaire et les lésions osseuses.

Le traitement a pour but la normalisation de la concentration du phosphate et du calcium dans le sang, afin d'éviter une augmentation du produit phosphocalcique dont on sait qu'il est un facteur de risque indépendant de mortalité chez le patient sous dialyse. [109]

Le traitement vise aussi l'optimisation des concentrations de la vitamine D et de PTH afin de maintenir un remodelage osseux normal.

Cet équilibre est difficile à atteindre, car on navigue toujours entre un effet bénéfique et iatrogénique parce que les fenêtres thérapeutiques sont souvent étroites.

Tableau 07 : Valeurs plasmatiques optimales dans la prévention et traitement des complications du métabolisme phosphocalcique [93]

	Concentration plasmatique
Calcium	2,4 – 2,7 mmol/L 96 – 108 mg/L
Phosphore	< 1,8 mmol/L 56 mg/L
Produit phosphocalcique	< 50 mmol ² /L ² < 7000 mg ² /L ²
PTH intacte	100 – 300 pg/ml
25-OH vitamine D3	>10 ng /ml

Du fait de résistance du squelette à la PTH, le taux de PTH ne doit pas être abaissé jusqu'à atteindre des valeurs normales, sous peine de voir survenir une ostéopathie adynamique. Les corrélations avec l'histologie conduisent à recommander chez les patients dialysés de maintenir le taux de PTH « intacte » à des valeurs entre 150 et 300 pg/ml. [110,111]

b) Les sels de calcium et bain de dialyse

Habituellement, les apports quotidiens en calcium d'un individu normal varient entre 800-1500 mg.

Les patients avec une MRC ont tendance à ingérer moins de calcium pour des problèmes nutritionnels, de plus, ils absorbent moins de calcium intestinal compte tenu de leur diminution de la vitamine D active.

Ces malades doivent par conséquent augmenter leurs apports en calcium et les

Prise en charge de l'IRCt

recommandations établissent un maximum de 2 g/jour de calcium élément tout compris, apports alimentaires et médicament. [110]

Il existe différentes préparations pharmaceutiques contenant du calcium : carbonate, acétate, gluconate, citrate, etc...

La plus utilisée est le carbonate de calcium (CaCO_3), lequel doit être pris avant les repas pour favoriser son absorption intestinale, il est retrouvé dans de nombreuses spécialités par exemple **calcidose®** et **Calcidia®** qui possède l'AMM dans la prévention et le traitement de l'ostéodystrophie rénale. [112]

Les sels de calcium présentent un double intérêt, ils sont utilisés :

- Au milieu des repas pour diminuer l'absorption intestinale du phosphore en formant un complexe de phosphate de calcium non-absorbable dans la lumière intestinale et apporte en plus des ions bicarbonates, utiles dans le contrôle de l'acidose métabolique.
- En dehors des repas ils vont participer à l'augmentation de la calcémie en libérant des ions calcium.

Les composés calciques ne doivent pas être prescrit lorsque la calcémie est $>2,37$ mmol/l et que la PTH est < 150 pg/ml, ou lorsqu'il existe une ostéopathie adynamique avérée ou des calcifications extra squelettiques et vasculaires.

➤ Posologie

La posologie recommandée est de 2 à 3 sachets par jour. Les sachets sont à prendre au moment des repas si l'on cherche à traiter l'hyperphosphorémie ou en dehors des repas si l'on veut traiter l'hypocalcémie. [112]

➤ Interactions médicamenteuses

La prise de calcium est déconseillée avec les digitaliques, car elle augmente la toxicité de ces derniers. [112]

➤ Effets indésirables

- L'effet indésirable le plus fréquent est la survenue d'une constipation.
- L'apparition d'une hypercalcémie est à surveiller. [112]

L'ajustement de la concentration de calcium dans le bain de dialyse permettra également le contrôle de l'HPTH₂, une concentration en dessous de 1,50 mmol/l négative la balance calcique et stimule la sécrétion de PTH. [113]

c) Les chélateurs intestinaux du phosphore non calcique

Le contrôle de la phosphorémie est important, du fait du rôle de l'hyperphosphorémie dans la genèse de l'hyperparathyroïdie, des calcifications extra-squelettiques et de la surmortalité associée aux fortes hyperphosphorémies. La réduction de la phosphatémie est donc un objectif majeur du traitement.

Prise en charge de l'IRCt

Deux molécules ont été récemment commercialisés pour la chélation du phosphore, ils sont à utiliser en deuxième intention et peuvent être associés aux sels de calcium.

Il s'agit du sevelamer (**Renagel®**) et du carbonate de lanthane (**Fosrenol®**). Ces deux molécules vont chélater le phosphore au niveau intestinal diminuant ainsi son absorption. Contrairement aux sels de calcium, le sevelamer et le carbonate de lanthane n'apportent pas de calcium donc causant moins d'hypercalcémie et de calcifications cardiovasculaires et il améliore en outre le profil lipidique des dialysés. [112]

Le coût élevé, la tolérance digestive médiocre et leur apport en charge acide, constituent cependant des freins à une large utilisation.

➤ Posologie

Tableau 08 : Posologies de Renagel® et de Fosrenol® recommandées [114,115]

Taux de phosphate sérique (mmol/L)	Posologie initiale de Renagel® recommandée	Posologie initiale de Fosrenol® recommandée
1,8 – 2,4	2 cp à 400 mg 3 ×/ jr 1 cp à 800 mg 3 ×/ jr	750 mg/jr
2,4 – 2,91	3 cp à 400 mg 3 ×/ jr 2 cp à 800 mg 3 ×/ jr	1500 mg/jr
>2,9	4 cp à 400 mg 3 ×/ jr 2 cp à 800 mg 3 ×/ jr	2250 mg/jr

La posologie d'entretien sera à adapter au taux de phosphate sérique.

Renagel® se présente sous forme de comprimés à avalés alors que les comprimés de Fosrenol® sont à croquer.

Les deux spécialités sont à prendre au moment ou à la fin du repas. [112]

➤ Indications

Renagel® est indiqué pour le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte en HD et en DP. Il doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25 di hydroxy D₃ ou un analogue, pour prévenir le développement de la ostéodystrophie rénale. [116]

➤ Contre-indications

- Occlusion intestinale

➤ Effets indésirables

- NVD, constipations, diarrhées, dyspepsie, flatulences et céphalées .
- prurit, rash cutané. [112]

d) Les dérivés hydroxylés de la vitamine D

Le contrôle de l'HPTH2 passe souvent par la correction d'un déficit en vitamine D afin de réduire directement la transcription du gène de la PTH.

Il est aujourd'hui reconnu qu'il faut absolument maintenir le taux plasmatique de 25 OH-D3 > 30 ng/ml, la sécrétion de PTH étant stimulée en dessous de cette valeur. La supplémentation peut se faire avec de la vitamine D d'origine animale (Dédrogyl®), Uvedose®) ou végétale (Stérogyl®).

Si l'HPTH2 n'est pas contrôlée avec ces mesures, il est indiqué de prescrire des dérivés actifs de la vitamine D par voie orale ou injectable en dialyse, notamment le **Un alfa®**. L'alfacalcidol (**Un alfa®**) est un précurseur de la synthèse du métabolite actif de la vitamine D. Le dérivé est hydroxylé en position 1, car le rein ne peut plus effectuer cette hydroxylation et sera ensuite activé en 1,25 (OH)₂D₃ après une hydroxylation hépatique.

Un alfa® possède les mêmes propriétés que la vitamine D :

- Il stimule l'absorption intestinale du calcium et du phosphore ;
- Il stimule la réabsorption rénale du calcium et du phosphore ;
- Il potentialise l'action ostéolytique de la PTH ;
- Il diminue la sécrétion de PTH par les glandes parathyroïdes. [112]

➤ Indications

- Ostéodystrophie rénale : traitement préventif et curatif chez l'urémique (adulte et enfant) ;
- Traitement Hypoparathyroïdismes et pseudo-hypoparathyroïdismes ;
- Prévention de l'hypocalcémie post-parathyroïdectomie en cas d'hyperparathyroïdisme primaire ou tertiaire ;
- Rachitismes et ostéomalacies par hypophosphatémie vitaminorésistante en association avec un supplément de phosphate (et de 24,25 [OH]₂ vitamine D3). [116]

➤ Posologie

En prévention, la posologie recommandée est de 0,5 à 1µg/j. En curatif, elle est de 1 à 2µg/j. La forme IV est réservée au traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire non freinable chez le patient hémodialysé. La posologie sera de 0,5 à 1 µg, injectées directement dans la ligne artérielle à la fin de la séance de dialyse. [112]

Un-alfa® existe sous forme de capsules, de solution buvable et de solution injectable intraveineuse. Les capsules et la solution buvable sont disponibles à l'officine. La solution buvable est à conserver au frigo.

La forme IV est soumise à prescription hospitalière et elle est rétrocédable. [112]

➤ Contre-indications

- Hypercalcémie ;
- Hyperphosphorémie. [112]

➤ Effets indésirables

Hypercalcémie et hyperphosphatémie entraînant une calcification des tissus mous. [112]
Il a été ainsi reporté dans plusieurs publications récentes que le traitement par de la vitamine D active injectable confère un avantage significatif de survie de 20% chez les malades insuffisants rénaux chroniques et chez les hémodialysés par rapport à ceux non traités par de la vitamine D. [117,118]

Des nouveaux dérivés vitaminiques D moins hypercalcémiant et moins hyperphosphorémiant que les précédents, mais avec les mêmes effets freinateurs sur la sécrétion de PTH, sont utilisés dans d'autres pays européens, comme le paracalcitol (**Zemplar®**) et doxercalciférol (**Hectorol®**). Aucun n'a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour le moment, car leur avantage par rapport au calcitriol n'est pas clairement démontré. [117,118]

e) Les calcimimétiques

Ce sont de petites molécules organiques (sels hydro chlorure) capables de rendre les récepteurs du calcium plus sensibles aux effets du Ca. Ils réduisent la sécrétion de PTH in vitro, chez l'animal et chez l'homme d'une manière dose dépendante. [119]

Chez le patient hémodialysé, ils diminuent le taux plasmatique de PTH à court terme (12 semaines) et à long terme (+de 3 ans), et stabilise le produit phosphocalcique et le remodelage osseux.

Le cinacalcet (**Mimpara®**) va modifier la structure du récepteur au calcium situé à la surface des glandes parathyroïdes, le rendant plus sensible à l'action du calcium. La sécrétion de parathormone par les glandes parathyroïdes sera alors freinée.

Mimpara® est inefficace en l'absence de calcium, cette thérapeutique vient en complément du carbonate de calcium et des dérivés de la vitamine D. [112]

➤ Indication

- HPT II chez l'adulte et l'enfant dialysés (3ans et plus dont HPT pas contrôlée par traitement de référence)
- Cancer de la parathyroïde et HPT I chez l'adulte. [116]

➤ Posologie

La posologie initiale est de 30 mg/j et peut être augmentée progressivement jusqu'à la dose maximale de 180 mg/j. Mimpara® est à prendre en une prise par jour, au moment du repas afin d'augmenter l'absorption digestive. [112]

➤ Interactions médicamenteuses

Le cinacalcet est un inducteur enzymatique du cytochrome P450 (CYP) 2D6, il est aussi substrat des CYP 3A4 et 1A2.

L'utilisation du cinacalcet avec des substrats du CYP 2D6, avec des inducteurs et des inhibiteurs des CYP 3A4 et 1A2 demandera quelques précautions d'emploi. [112]

➤ Effets indésirables

- Nausées, vomissements, dyspepsie, anorexie et asthénie ;
- Myalgies, paresthésies ;
- Hypocalcémie ;
- Rash cutané et crises convulsives. [112]

2. Traitement chirurgical de l'hyperparathyroïdie

➤ Parathyroïdectomie (PTX)

La parathyroïdectomie est indiquée chez des patients qui ont des concentrations de parathormone intacte supérieures à 800 pg/ml, après 6 à 8 semaines de traitement par le calcitriol ou un de ses analogues, associées à une hypercalcémie et/ou à une hyperphosphatémie, quand le traitement médical est inefficace.

Maintenant que nous disposons depuis avril 2005 du calcimimétique, approuvé par l'European medicines Agency (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA), les indications à la parathyroïdectomie se posent plus rarement.

Il s'agit, au plan histologique, d'hyperplasie nodulaire ou diffuse. Après la parathyroïdectomie, les marqueurs biologiques de formation osseuse augmentent rapidement après l'intervention puis diminuent, alors que les marqueurs de résorption diminuent rapidement dès l'intervention. [120]

Il existe un risque important d'hypocalcémie majeure postopératoire (**hungry bone syndrome**). Il s'agit d'une parathyroïdectomie subtotale, le risque étant qu'elle soit excessive, laissant le patient en hypoparathyroïdie définitive. Afin d'éviter cette situation, une parathyroïdectomie totale, suivie de la réimplantation d'un fragment de tissu parathyroïdien dans un muscle est proposée. [121]

L'ostéodensitométrie (DMO) s'accroît de façon très rapide et significative de 15,6 % au rachis lombaire et de 6,4 % au poignet au cours de la première année après la chirurgie des parathyroïdes. [122]

➤ Transplantation rénale

La transplantation rénale réussie corrige en règle générale l'hyperparathyroïdie secondaire. Elle permet en effet de normaliser la phosphatémie et de restaurer les capacités rénales d'hydroxylation en 1-alpha de la vitamine D et agit ainsi sur les principales causes de l'hyperparathyroïdie. L'hyperplasie glandulaire peut cependant mettre plusieurs mois à régresser ou même ne plus être freinable. Cette hyperparathyroïdie tertiaire doit alors être traitée chirurgicalement. Une hypercalcémie peut s'installer après la transplantation, aggravée par la restauration de la production de 1,25(OH) 2 D3, et obliger à pratiquer une parathyroïdectomie associée. [123]

3. Traitement de l'ostéomalacie

Il est si possible étiologique et comprend la correction de l'acidose et la supplémentation en vitamine D. Les injections de des ferrioxamine, agent chélateur de l'aluminium, sont indiquées en cas d'intoxication, comme c'est le cas pour l'ostéomalacie induite par l'aluminium. [124]

4. Traitement de l'ostéopathie adynamique

Chez les patients présentant une ostéopathie adynamique histologique non aluminique, ou suspects d'ostéopathie adynamique (PTH < 100 pg/ml), on peut tenter de relancer le remodelage osseux en arrêtant le traitement par la vitamine D et/ou en réduisant la charge calcique par réduction des chélateurs calciques du phosphate alimentaire ou en diminuant la concentration en calcium dans les bains de dialyse. On encourt alors un risque de voir réapparaître une HPT II. [125]

Partie pratique

Partie pratique

Problématique

Pendant une longue période, l'IRC est asymptomatique. Au stade terminal, de nombreuses complications surviennent, entraînant un risque vital en l'absence de traitement de suppléance, apparaissent alors, l'HTA, l'anémie et des troubles phosphocalciques. Ces troubles sont associés à une morbidité élevée, justifiant une prévention et un suivi thérapeutique adaptés.

A Tlemcen peu d'études se sont intéressées aux variations phosphocalciques et de la parathormone chez les hémodialysés. On s'est proposé de faire cette étude, pour le suivi thérapeutique des hémodialysés en fonction du bilan biologique à savoir le phosphore, le calcium et la PTH.

Objectif de l'étude

L'objectif principal de notre étude est le suivi des sujets hémodialysés sur le plan thérapeutique en fonction des bilans phosphocalcique (calcémie, phosphatémie et la parathormone sanguine).

But de l'étude

Le but de notre étude est d'évaluer l'efficacité du traitement des troubles phosphocalciques chez l'hémodialysé.

Matériels et méthodes

1. Type, lieu et calendrier de l'étude

Il s'agit d'une étude comparative prospective réalisée au niveau du service de Biochimie en collaboration avec le service de Néphrologie du centre hospitalo-universitaire Dr.Tidjani Damardji Tlemcen du Juillet 2018 au Mai 2019.

2. Population étudiée

Notre étude est portée sur 48 patients hémodialysés chroniques faisaient 12 heures de dialyse par semaine.

Parmi ces 48 patients, 38 répondaient aux critères d'inclusion.

3. Critères d'inclusion

A été inclus dans notre étude tout patient :

- Âgé de plus de 18 ans ;
- Hémodialysé chronique depuis au moins trois mois ;
- Du sexe confondu ;
- Avoir donné son consentement pour la réalisation de l'étude.

4. Critères de non inclusion

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

- Âgés de moins de 18 ans ;
- Malades en IRC associées à une maladie tumorale;
- Insuffisants rénaux aigus;
- Malades décédés;
- Les patients hémodialysés ayant une durée de moins de trois mois d'hémodialyse ;
- Les patients n'ayant pas donné leurs accords pour l'étude.

5. Recueil de données

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

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

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

L'étude a été réalisée comme suit

Pour chaque patient, nous avons relevé

- Des données d'ordre sociodémographiques
 - Age ;
 - Sexe ;
 - Profession ;
 - Niveau d'instruction ;
 - État civil
- Des données d'ordre cliniques
 - Antécédents personnels (Médicaux et chirurgicaux) ;
 - Antécédents familiaux ;
 - Néphropathie en cause : Vasculaire, glomérulaire, interstitielle, indéterminée ;
 - Date de début de dialyse ;
 - Traitement médicamenteux : Carbonate de calcium, Sevelamer, Cinacalcet, Alfacalcidol ;
 - Régime alimentaire en : calcium, phosphore et protéines.

Pour chaque cas inclus, un examen physique comprenant une prise de taille et une mesure du poids a été effectué pour mesurer l'IMC.

Les patients ont bénéficié de plus, d'un bilan biologique réalisé juste avant la séance d'hémodialyse.

Phase pré-analytique

1. Recueil des échantillons

Les conditions du prélèvement

Les prélèvements sanguins ont été réalisés au niveau du service de Néphrologie, transportés rapidement au service de biochimie et analysés dans un délai ne dépassant pas les dix minutes.

Pour une meilleure standardisation, le prélèvement sanguin a été effectué chez des patients en position assise depuis au moins 15 minutes avant le prélèvement et soumis à un minimum de stress, par ponction veineuse.

Le prélèvement sanguin étant effectué sur deux tubes :

- Un tube sec, pour le dosage de la parathormone ;
- Un tube à l'héparinate de sodium, pour le dosage de :
 - La calcémie ;
 - La phosphatémie ;
 - La phosphatase alcaline.

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

Les tubes ont été centrifugés dans une centrifugeuse de type Human HuMax 14K[®] avec une vitesse de 4000 tours par minute pendant une durée de 5 minutes puis les plasmas (surnageants dans les tubes héparinés) et les sérums (surnageants dans les tubes secs) ont été décantés séparément, à l'aide d'une micropipette, dans des godets réactionnels pour la phase du dosage.

Les différentes manipulations sont regroupées dans les figures suivantes :

Partie pratique

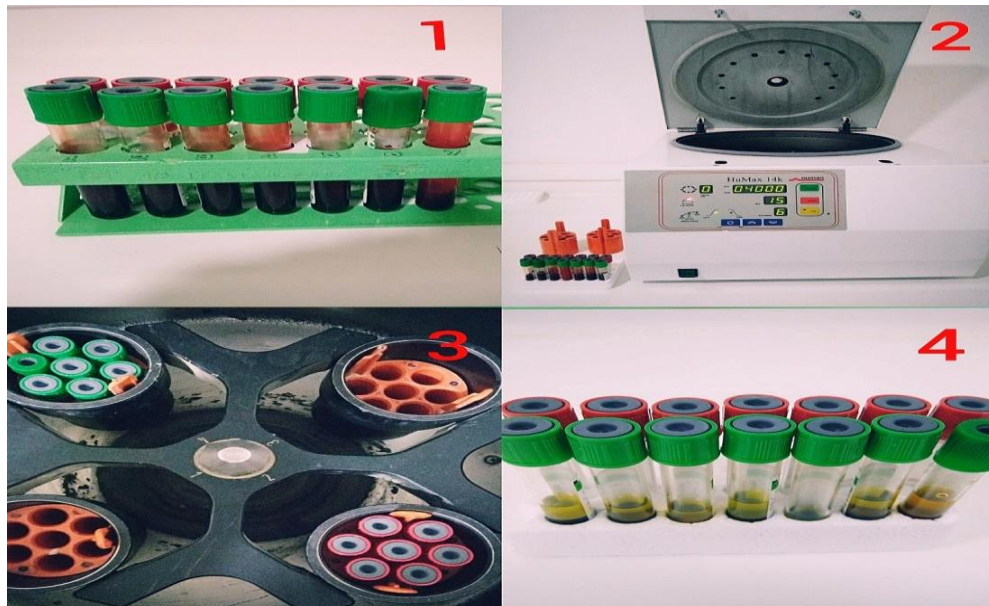


Figure 25 : L'étape de centrifugation



Figure 26: Centrifugeuse HuMax 14K®

2. Les paramètres étudiés et méthodes de dosages

Les paramètres biochimiques dosés pour chaque patient sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Partie pratique

Tableau09 : Les paramètres biochimiques dosés pour chaque patient hémodialysé

Automate	Paramètre biochimique		
Siemens Dimension series	Calcémie	Phosphatémie	Phosph-atase alcaline totale
Immulate Siemens	Parathormone		

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



Figure 27: Automate SIEMENS Dimension RxL Max[®]

Le dosage quantitatif de la parathormone s'est fait à partir des sérums sur un automate Siemens Immulite.



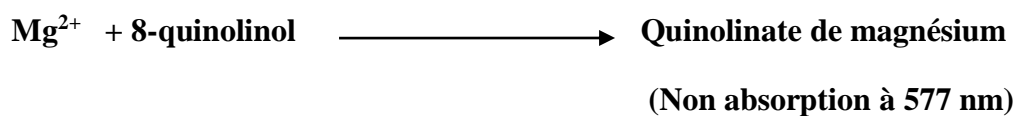
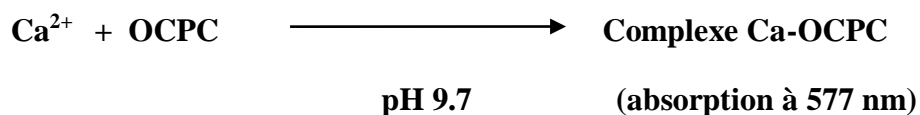
Figure28 : Automate SIEMENS Immulite[®]

a) Dosage de la calcémie

La méthode Ca utilisée sur le système de chimie clinique Dimension[®] est un test de diagnostic in vitro conçu pour la détermination quantitative du calcium dans l'urine, le sérum et le plasma humains.

Principe de la méthode

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



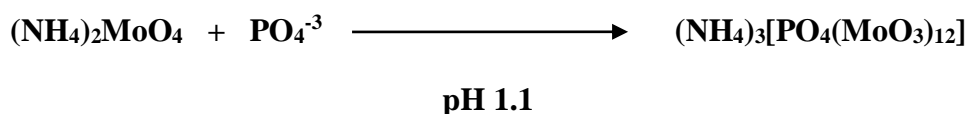
Partie pratique

b) Dosage de la phosphatémie

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

Principe de la méthode

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

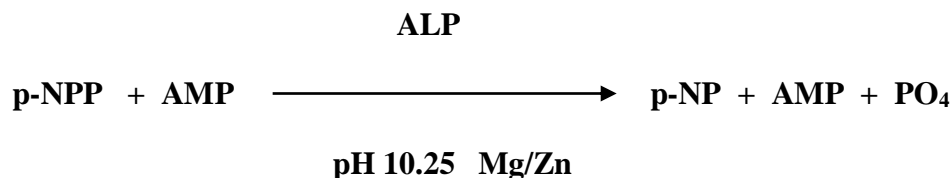


c) Dosage de la phosphatase alcaline totale

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

Principe de la méthode

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



d) Dosage de la parathormone

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

Partie pratique

Principe de la méthode

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

Les valeurs normales

Ce sont les normes des taux plasmatiques des différents paramètres biochimiques étudiés chez les sujets insuffisants rénaux chroniques hémodialysés :

- Calcémie : [2.1 – 2.5 mmol/l] ;
- Phosphatémie : [0.8 – 1.6 mmol/l] ;
- Produit phosphocalcique : [1.68 - 4 mmol²/l²] ;
- Phosphatase alcaline totale : [45 - 129 U/l] ;
- Parathormone : [130-585 pg/dl].

Analyse statistique

L'ensemble des données a été saisi et traité avec les logiciels Word 2010 et Excel 2010
Les résultats ont été analysés à l'aide du logiciel SPSS version 21.

Aspect éthique

Notre étude a été réalisée après autorisation du chef de service de Néphrologie du CHU de Tlemcen, ainsi que l'accord des patients par un consentement verbal.

La confidentialité des résultats a été respectée.

Résultats

1. Données épidémiologique

❖ Répartition de la population selon les tranches d'âge

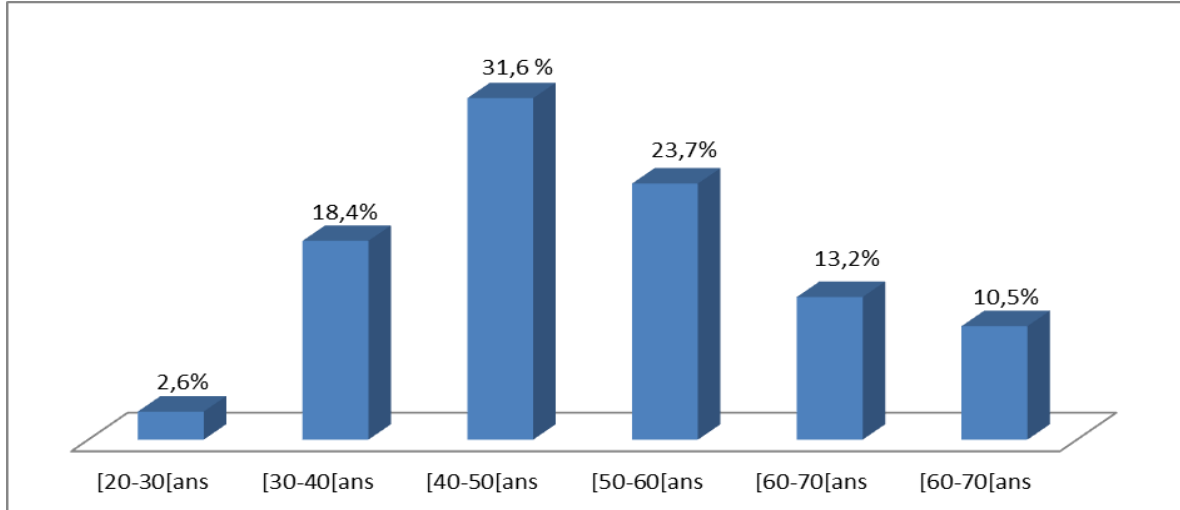


Figure 29 : Répartition de la population selon les tranches d'âge

Nous avons choisi de répartir les sujets malades en tranches d'âge de 10 ans.

L'âge moyen de nos patients était 50 ans, avec des extrêmes de 23ans à 76 ans

Notre étude a montré une fréquence plus élevée de la maladie dans la tranche d'âge entre 40 et 50 ans avec un pourcentage de 31.6 %. Par contre les patients les plus âgés ainsi que les sujets jeunes ayant des taux bas 10.5% et 2.6% respectivement.

❖ Répartition de la population selon le sexe

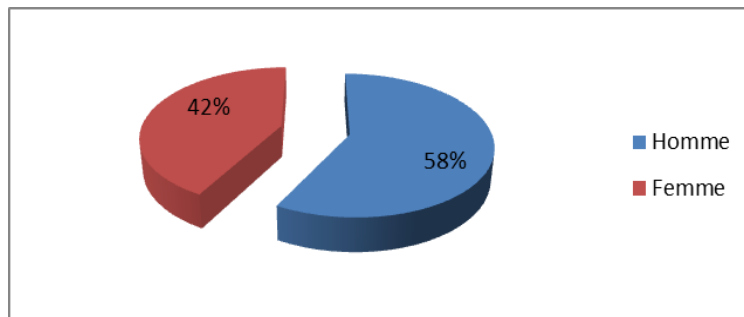


Figure 30 : Répartition de la population selon le sexe

Nous avons noté une prédominance masculine avec un Sexe Ratio (H/F) est 1.38.

Soit (58%) des patients étaient des hommes, alors que les femmes représentaient (42%) des cas.

Partie pratique

❖ Répartition de la population des hémodialysés selon le sexe et la tranche d'âge

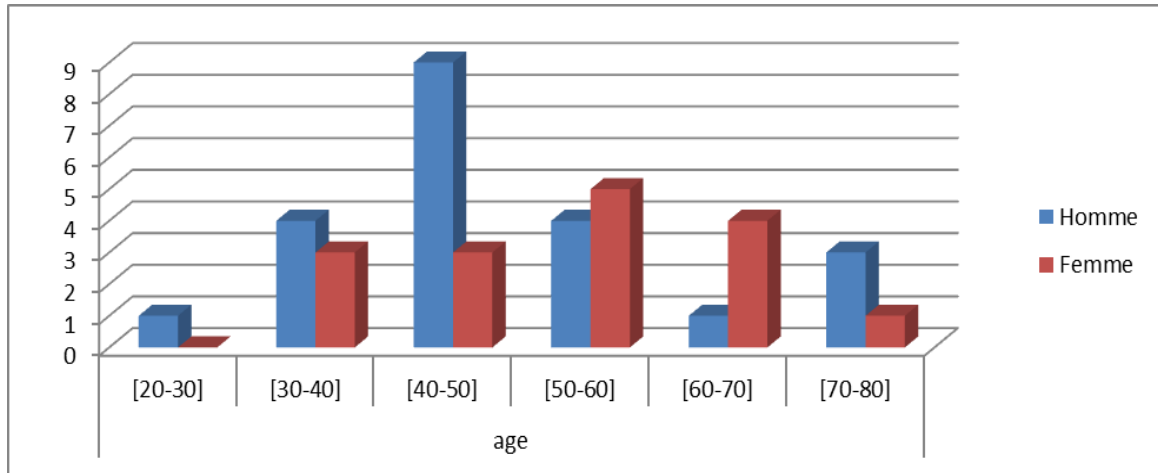


Figure 31 : Répartition de la population des hémodialysés selon le sexe et la tranche d'âge

La tranche d'âge de 40 à 50 ans était la plus représentée chez les hommes (9 patients), par contre la tranche d'âge de 50 à 60 est la plus représentée chez les femmes (5 patientes).

❖ Répartition des hémodialysés selon l'activité professionnelle

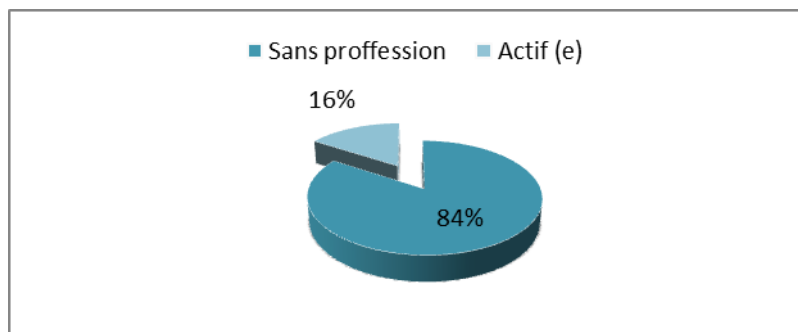


Figure 32 : Répartition des hémodialysés selon l'activité professionnelle

84 % des hémodialysés étaient sans profession et 16% étaient actifs.

Partie pratique

❖ Répartition des hémodialysés selon le niveau d'instruction

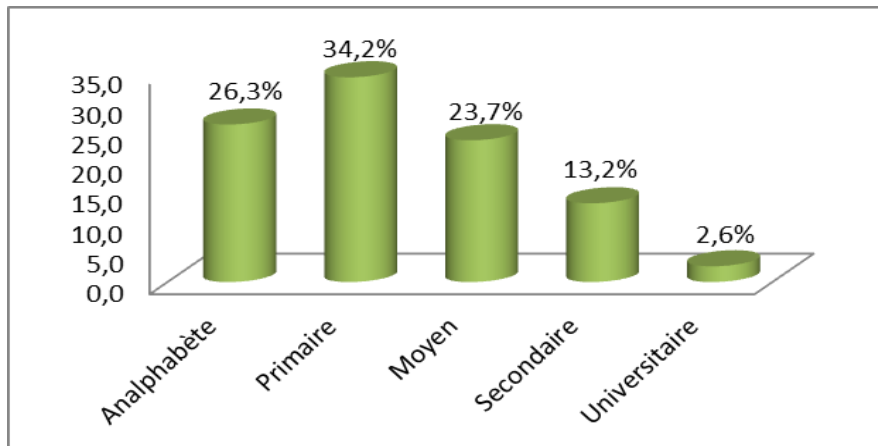


Figure 33 : Répartition des hémodialysés selon le niveau d'instruction

En tenant compte du niveau d'étude, 26,3 % n'ont jamais été scolarisés, 34,2% des sujets avaient le niveau d'étude primaire, 23,7% des sujets avaient le niveau d'étude moyen, 13,2 % représente les sujets avaient le niveau d'étude secondaire et un seul ait le niveau d'étude universitaire représenté par 2,6%.

❖ Répartition des hémodialysés selon l'état civil

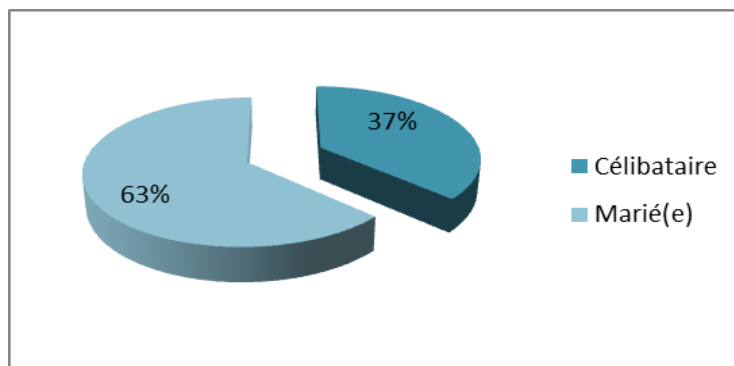


Figure 34 : Répartition des hémodialysés selon l'état civil

La majorité des patients (63%) étaient mariés, par contre 37% des patients étaient célibataire.

2. Donnés cliniques

❖ Répartition de la population selon l'IMC

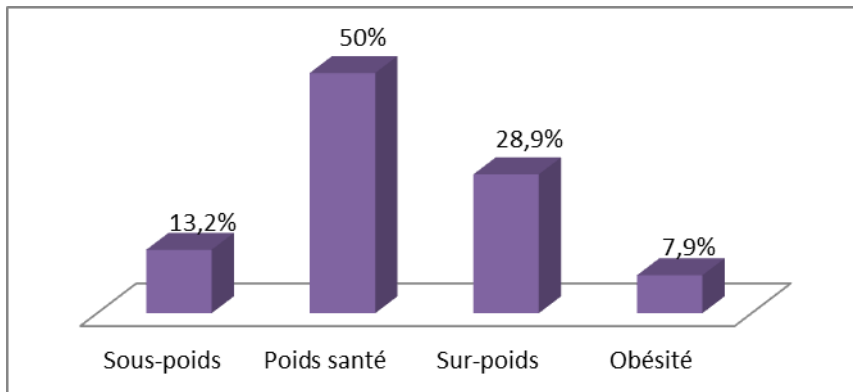


Figure 35 : Répartition de la population selon l'IMC

On observe que la moitié des hémodialysés avaient un poids santé.

❖ Répartition des hémodialysés selon les antécédents médicaux

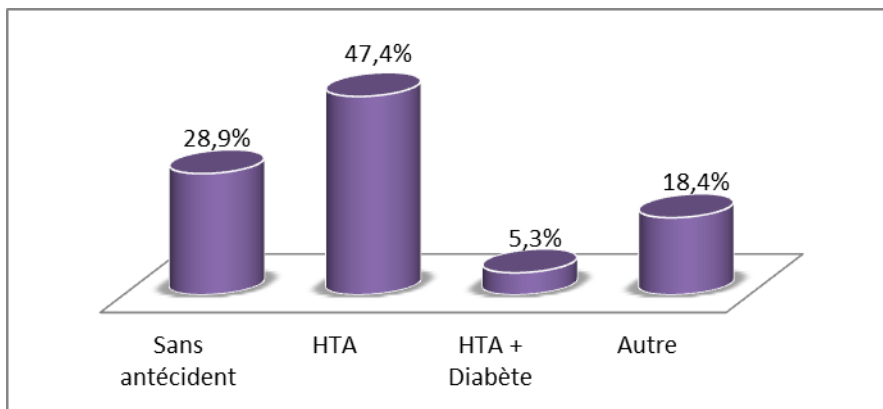


Figure 36 : Répartition des hémodialysés selon les antécédents médicaux

Dans la population des Hémodialysés, 28,9% des sujets ne présentaient aucun antécédent médical. 47,4% des sujets avaient des antécédents personnels d'hypertension artérielle (HTA) seule, 5,3% d'hypertension artérielle associée au diabète, 18,4% représentent les sujets avaient d'autres antécédents personnels de maladie comme asthme, l'hépatite C, tuberculose, œdème aigu pulmonaire, et maladie cardiaque.

Partie pratique

❖ Répartition des hémodialysés selon les antécédents chirurgicaux

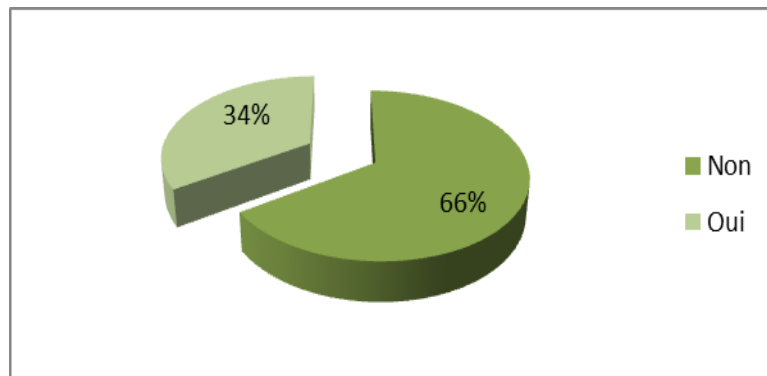


Figure 37 : Répartition des hémodialysés selon les antécédents chirurgicaux

La majorité des patients (66%) n'avaient aucuns antécédents chirurgicaux, par contre 34% avaient des antécédents chirurgicaux.

❖ Répartition des hémodialysés selon les antécédents familiaux

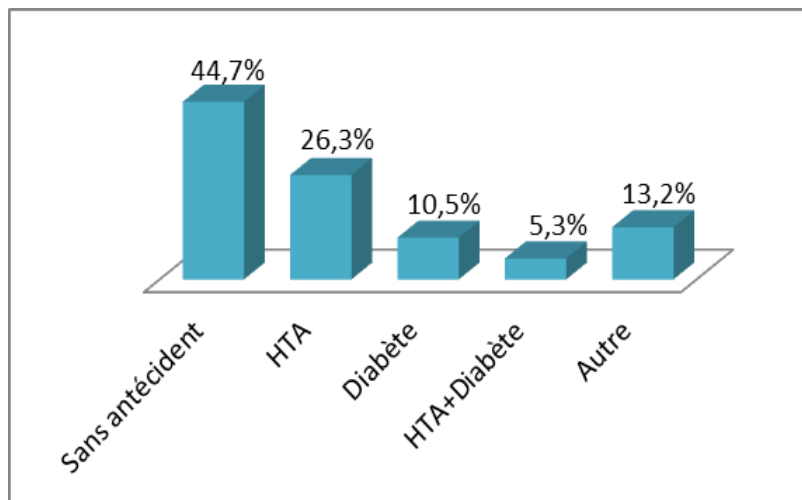


Figure 38 : Répartition des hémodialysés selon les antécédents familiaux

44.7% des sujets ne présentaient aucun antécédent familial de maladies. 26.3% des sujets avaient des antécédents personnels d'hypertension artérielle (HTA) seule, 10.5 diabète seul, 5.3% d'hypertension artérielle associée au diabète, 18.4% représente les sujets avaient d'autres antécédents familial de maladie comme asthme, insuffisance rénal chronique, b-thalassémie, trouble neuropsychique.

Partie pratique

❖ Répartition des hémodialysés selon la néphropathie en cause

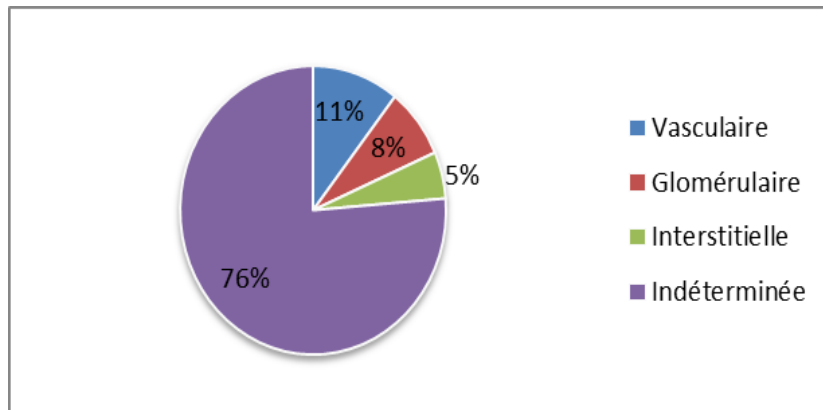


Figure 39 : Répartition des hémodialysés selon la néphropathie en cause

Trois quarts des patients étaient malheureusement d'origine indéterminée (76% des cas). Alors que le quatrième quart était réparti comme suit : 11% d'origine vasculaire, 8% d'origine glomérulaire et 5% d'origine interstitielle.

❖ Répartition des hémodialysés selon la période de dialyse

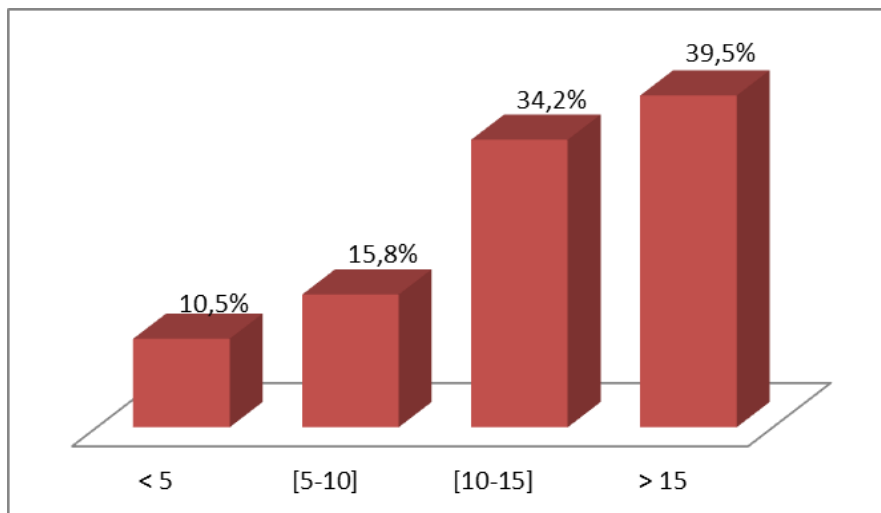


Figure 40 : Répartition des hémodialysés selon la période de dialyse

Dans notre série on a 10.5% des patients avaient une durée d'hémodialyse moins de 5 ans ; 15.8% des patient avec une durée entre 5 et 10 ans ; 34.2% des patients de 10 à 15 ans ; et 39.5% des patients dont la durée était plus de 15 ans.

Partie pratique

❖ Répartition des hémodialysés selon l'ablation ou non de la parathyroïde

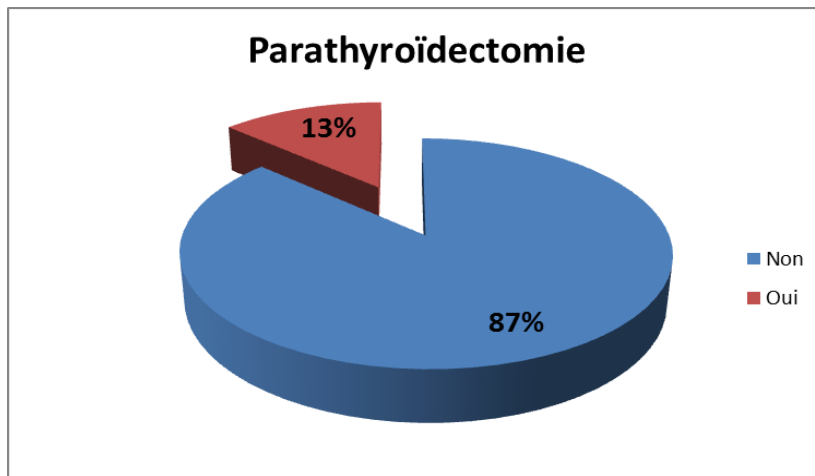


Figure 41 : Répartition des hémodialysés selon l'ablation ou non de la parathyroïde

5 patients subissaient une parathéroïdectomie (13%)

3. Donnés pharmaceutiques

❖ Répartition des hémodialysés selon le régime alimentaire

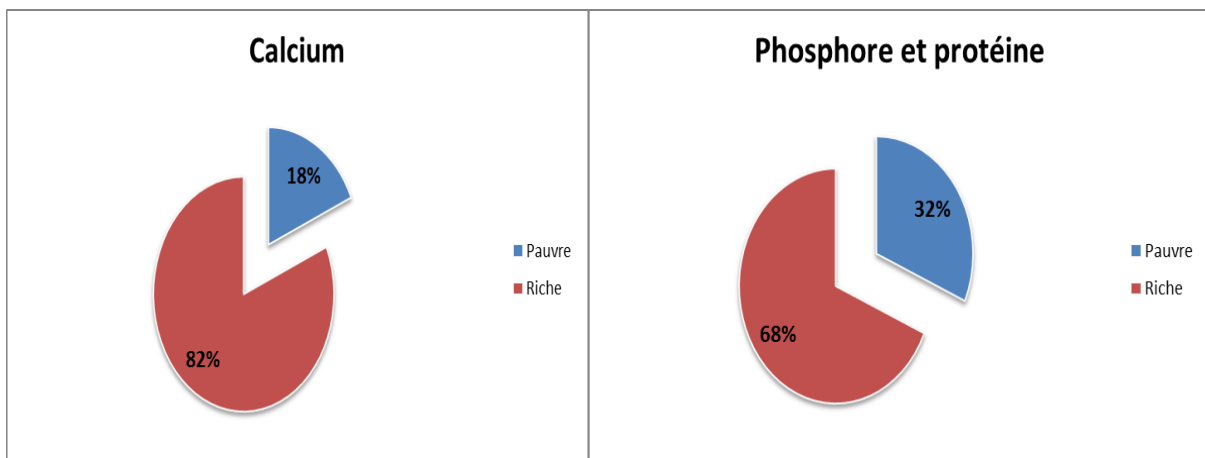


Figure 42 : Répartition des hémodialysés selon le régime alimentaire

La majorité des patients hémodialysés suivaient un régime riche en calcium (82%), phosphore et protéines (68%).

Partie pratique

❖ Répartition de la population selon les traitements chez les hémodialysés

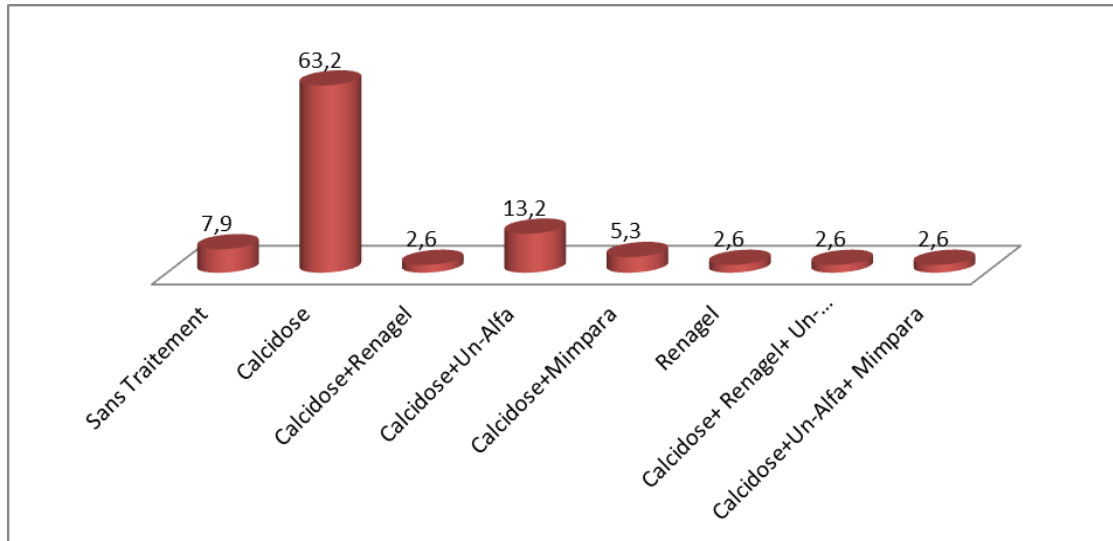


Figure 43 : Répartition de la population selon les traitements chez les hémodialysés

Dans notre population, 63.2 % des hémodialysés étaient sous Calcidose seul, 2.6 % sous Calcidose et Renagel, 13.2 % sous Calcidose et Un-Alfa, 5.3 % sous Calcidose et Mimpara, 2.6 % sous Calcidose, Renagel, Un Alfa et Mimpara. 2.6% sous Rénagel seul et 2.6 sous Calcidose, Un Alfa et Mimpara. Les autres patients (7,9 %) n'étaient pas sous traitement.

❖ Répartition des hémodialysés selon l'observance

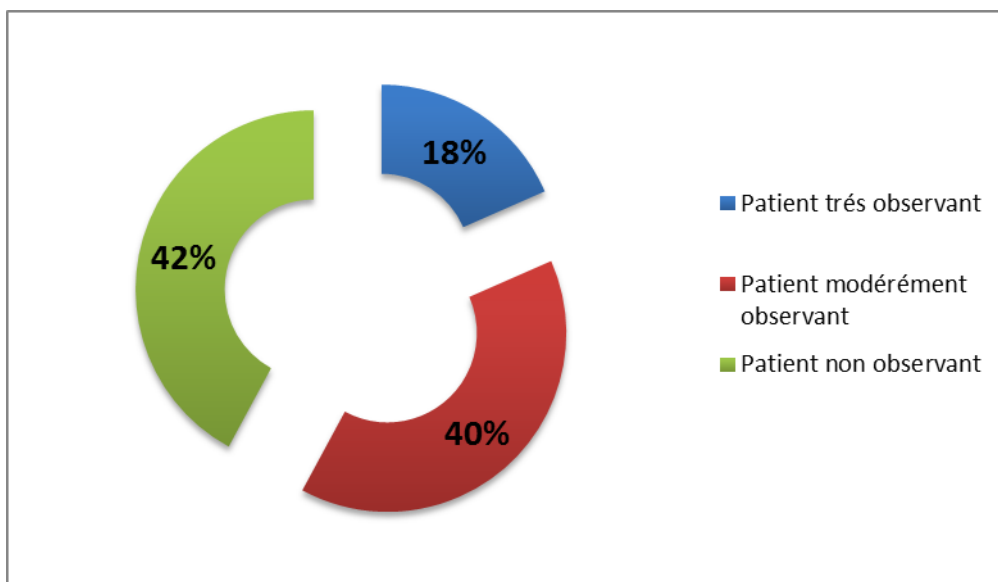


Figure 44 : Répartition des hémodialysés selon l'observance.

Nous avons appliqué le score de MORISKY (MMAS) c'est-à-dire, nous avons posé des questions aux patients et puis comptés la somme des points.

OUI = 1	NON = 0
---------	---------

Partie pratique

Les questions sont:

- ✓ Oubli de prendre le traitement ?
- ✓ Difficulté de se rappeler de prendre le traitement ?
- ✓ Arrêter le traitement si malaise ?
- ✓ Arrêter le traitement si amélioration ?

Patient très observant	0
Patient modérément observant	1 ou 2
Patient non observant	3 ou 4

L'observance aux traitements était répartie comme suit : 18 % patients, très observant, 40 % patients, modérément observant et 42 % patients, non observant.

4. Données biologiques

❖ Répartition de la population selon le taux sanguin du calcium en 1^{er} dosage avant la modification de traitements

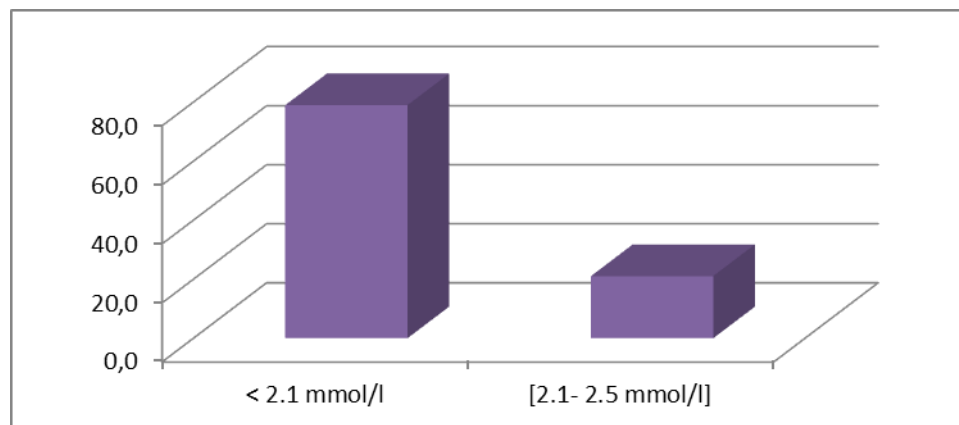


Figure 45 : Répartition de la population selon le taux sanguin du calcium en 1^{er} dosage avant la modification de traitements

Une hypocalcémie était présente chez 78.9% des patients, la calcémie était normale chez 21.1% des patients et aucun cas d'hypercalcémie.

Partie pratique

- ❖ Répartition de la population selon le taux sanguin du phosphate en 1^{er} dosage avant la modification de traitements

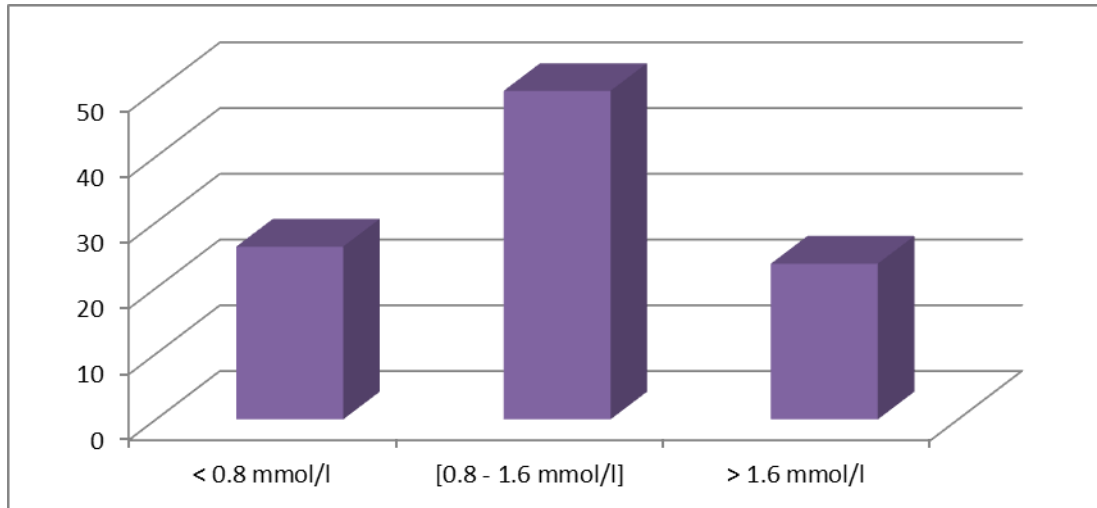


Figure 46 : Répartition de la population selon le taux sanguin du phosphate en 1^{er} dosage avant la modification de traitements

Nous avons noté une phosphatémie normale chez 50 % des patients, une hyperphosphatémie chez 23.7% des patients et une hypophosphatémie chez 26.3% des patients ça peut être à cause de dénutrition qui nous orienterait vers le dosage de l'albuminémie, protéinémie et pré albuminémie.

- ❖ Répartition de la population selon le taux sanguin du PAL en 1^{er} dosage avant la modification de traitement

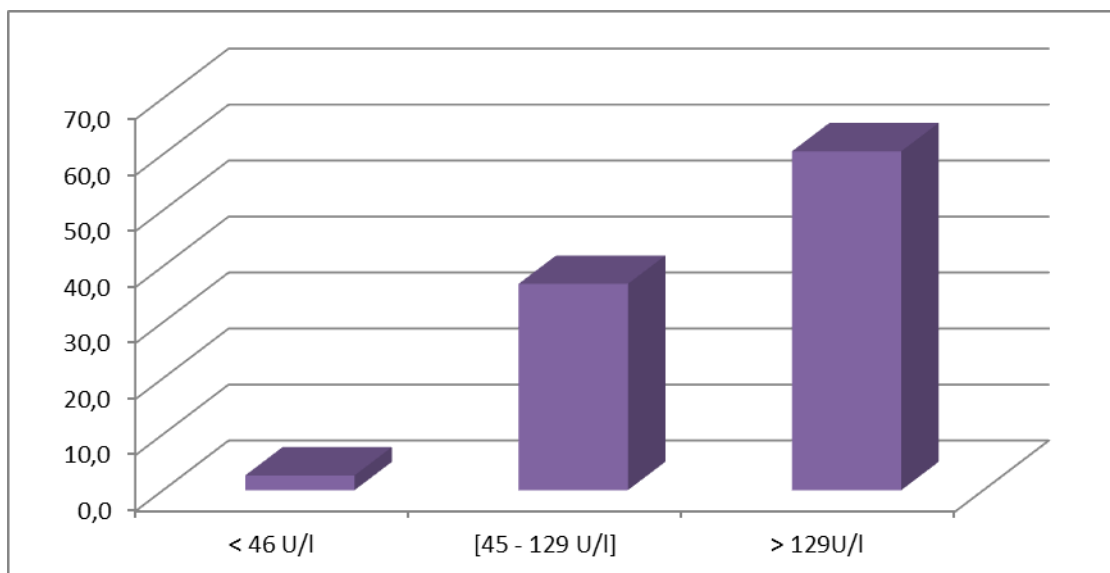


Figure 47 : Répartition de la population selon le taux sanguin de la phosphatase alcaline totale en 1^{er} dosage avant la modification de traitements

Partie pratique

60.5 % des patients hémodialysés avaient une concentration de la phosphatase alcaline totale supérieure aux limites normales, 36.8 % dans la fourchette des normes et 2.6 % inférieure aux valeurs limites.

❖ Répartition de la population selon le taux sanguin du PTH en 1^{er} dosage

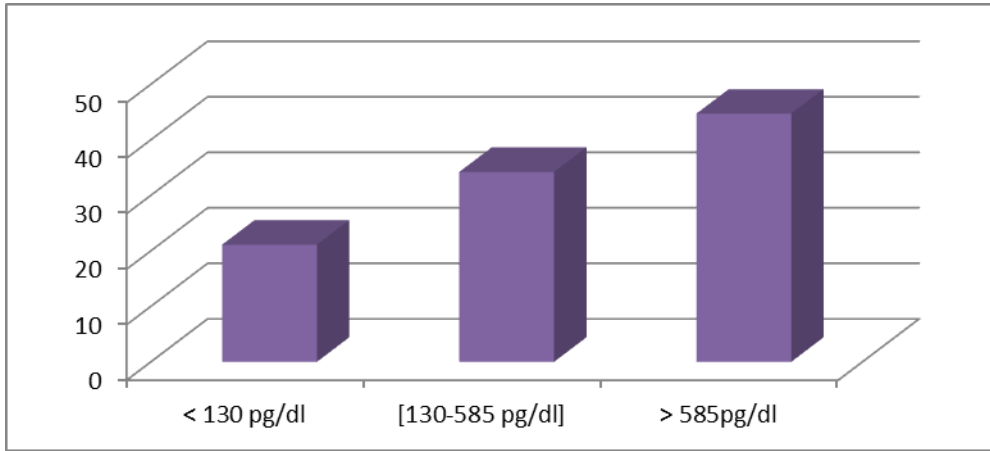


Figure 48 : Répartition de la population selon le taux sanguin de la parathormone en 1^{er} dosage avant la modification de traitements

17 patients étaient en hyperparathyroïdie soit 44.7%, par contre 8 en hypoparathyroïdie soit 21.1% avec une PTH normale dans 13 cas (34.2%).

❖ Corrélation entre PTH et PAL

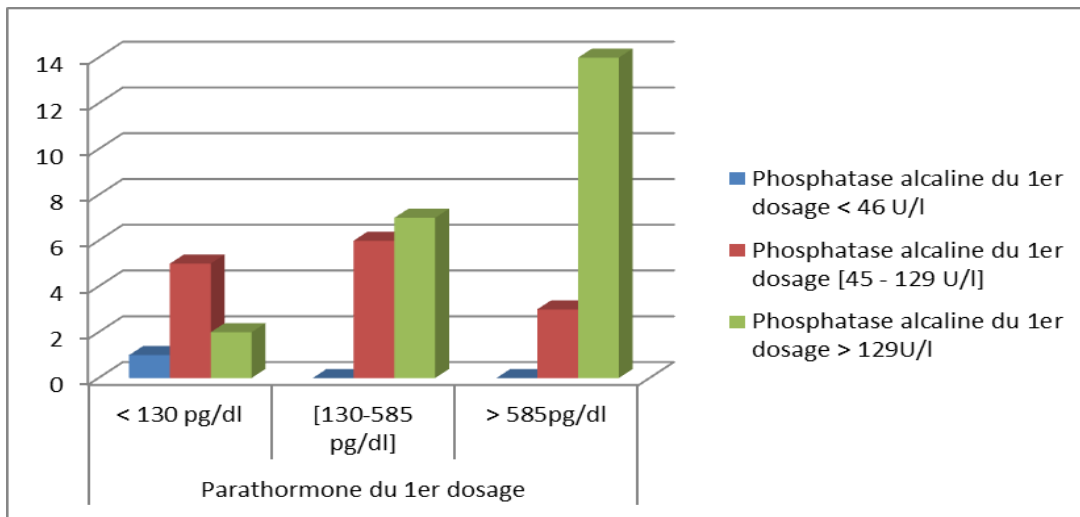


Figure 49 : Corrélation entre PTH et PAL du 1^{er} dosage avant la modification de traitements

On note que la majorité des patients ayant hyperparathyroïdie avait un taux de PAL total supérieur à la valeur normale (14 patients), par contre le seul patient qu'ait un taux de PAL total inférieur à la valeur normale ait une hypoparathyroïdie.

On observe aussi chez 2 patients ayant une hypoparathyroïdie avec un taux de PAL totale supérieur à la valeur normale qui nous orienterait vers le dosage de la PAL osseuse.

Partie pratique

Heureusement, nous n'avons aucun cas de discordance entre une hyperparathyroïdie et un taux de PAL totale inférieur à la valeur normale donc on n'a pas l'intérêt de doser la PAL osseuse.

❖ La corrélation entre la parathormone de 1^{er} dosage et la calcémie de 1^{er} dosage avant la modification de traitement

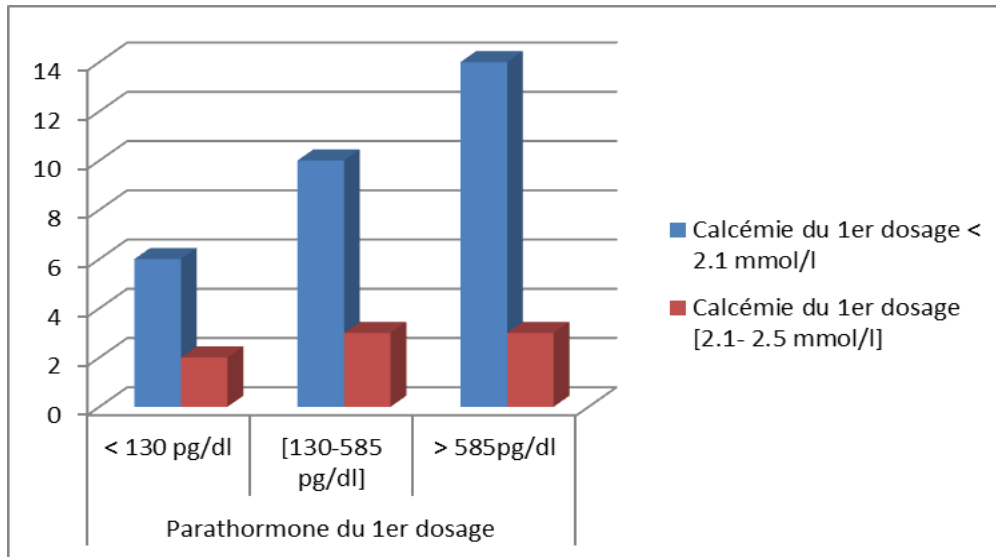


Figure 50 : Corrélation entre PTH et la calcémie du 1^{er} dosage avant la modification de traitements

Il est semblé que, la plupart des patients avait une hypocalcémie présentait une hyperparathyroïdie (14 patients). Ça signifie que l'hyperparathyroïdie était secondaire à l'hypocalcémie.

Par contre, 8 patients avaient une hypoparathyroïdie dont 5 patients subissaient une PTx. Ses patients avaient le risque d'ostéopathie adynamique et pourraient favoriser une calciphylaxie (artériopathie calcifiante nécrosante), pour cela, nous avons arrêté la supplémentation en calcium pour éviter les dépôts calciques aux niveaux vasculaire et cardiaque.

Partie pratique

❖ La corrélation entre la parathormone du 1^{er} dosage et la phosphatémie du 1^{er} dosage avant la modification de traitements

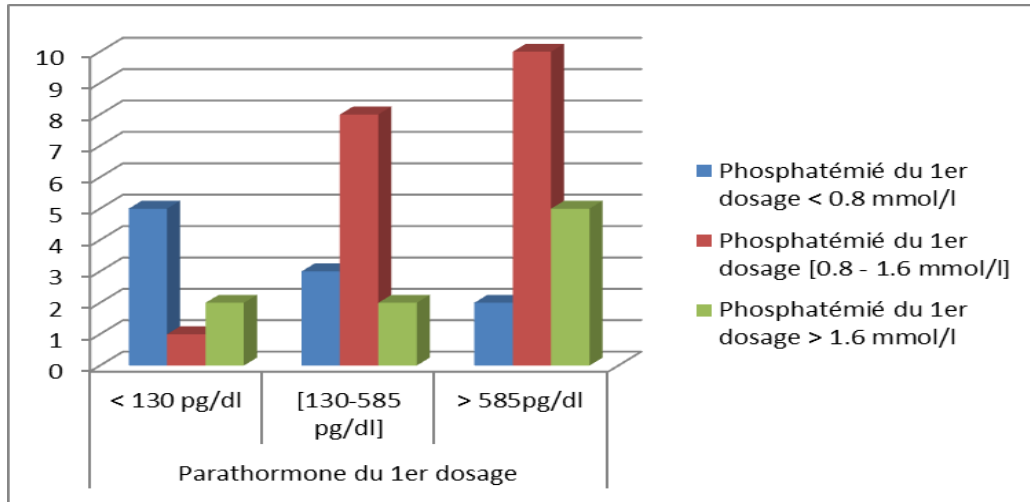


Figure 51 : Corrélation entre PTH et la phosphatémie du 1^{er} dosage avant la modification de traitements

5 patients avaient une hyperparathyroïdie secondaire à la rétention phosphorée (hyperphosphatémie), car les reins ne peuvent plus en éliminer l'excédent.

10 patients avaient une hyperparathyroïdie quoique la phosphatémie fût normale, peut-être cette hyperparathyroïdie était secondaire à l'hypocalcémie ou déficit en calcitriol.

Le taux de PTH était normal chez 8 patients ayant une normo phosphatémie.

L'hypophosphatémie a inhibé la production de PTH chez 5 patients et leur a causé une hypoparathyroïdie.

❖ La corrélation entre la parathormone, la calcémie et la phosphatémie du 1^{er} dosage avant la modification de traitements

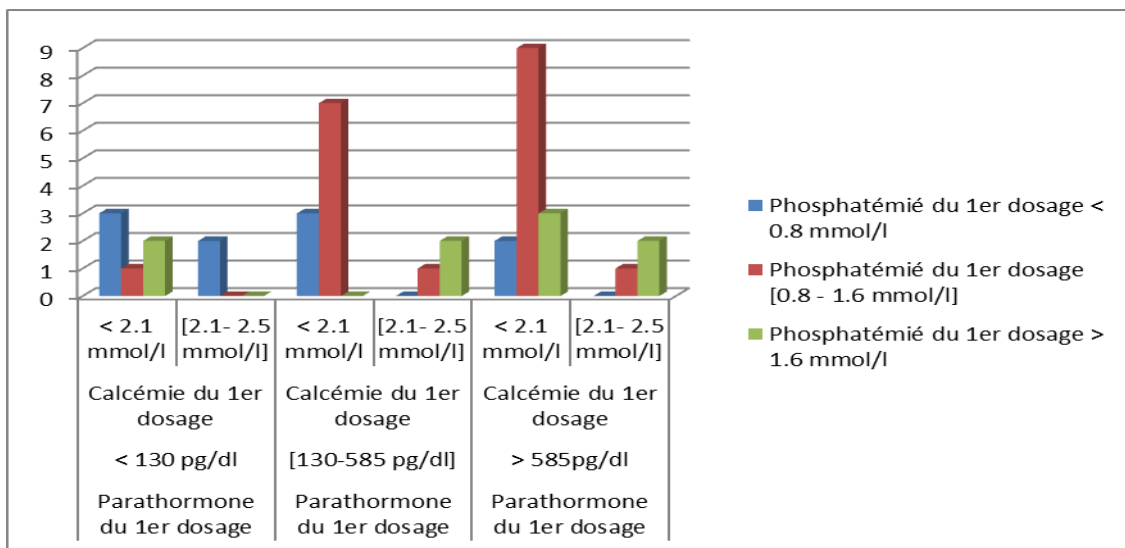


Figure 52 : Corrélation entre PTH, la calcémie et la phosphatémie du 1^{er} dosage avant la modification de traitements

Partie pratique

Dans ce graphe, on a confirmé que 3 patients avaient une hyperparathyroïdie secondaire à l'hyperphosphatémie et l'hypocalcémie.

On a confirmé aussi que parmi les 10 patients ayant hyperparathyroïdie quoique la phosphatémie fût normale, 9 patients avaient une hyperparathyroïdie secondaire à l'hypocalcémie.

8 patients avaient une hypocalcémie et une hypophosphatémie peut être dû à un déficit en calcitriol.

Après 5 mois de traitement et dialyse, nous avons effectué une seconde analyse et les résultats sont les suivants

❖ Répartition de la population selon le taux sanguin du calcium en 2^{ème} dosage

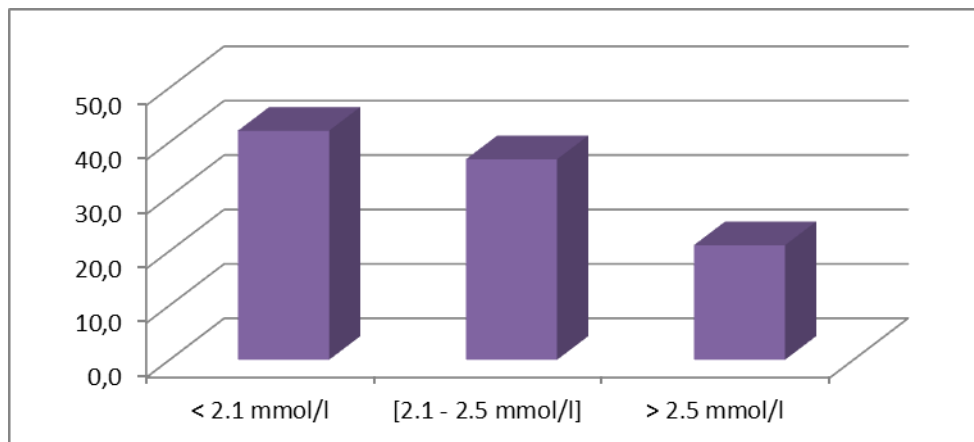


Figure 53 : Répartition de la population selon le taux sanguin du calcium en 2^{ème} dosage

Une hypocalcémie était présente chez 42.1% des patients, la calcémie était normale chez 36.8% des patients et l'apparition de l'hypercalcémie chez 21.1% des patients.

❖ Répartition de la population selon le taux sanguin du phosphate en 2^{ème} dosage

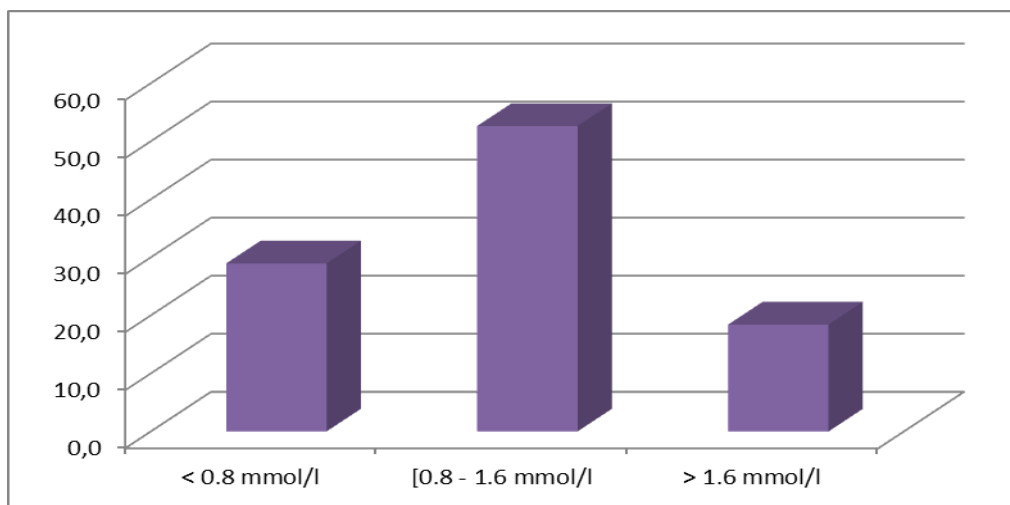


Figure 54 : Répartition de la population selon le taux sanguin du phosphate en 2^{ème} dosage.

Partie pratique

Nous avons noté une phosphatémie normale chez 52.6 % des patients, une hyperphosphatémie chez 18.4% des patients et une hypophosphatémie chez 28.9% des patients.

❖ Répartition de la population selon le taux sanguin du PTH en 2^{ème} dosage

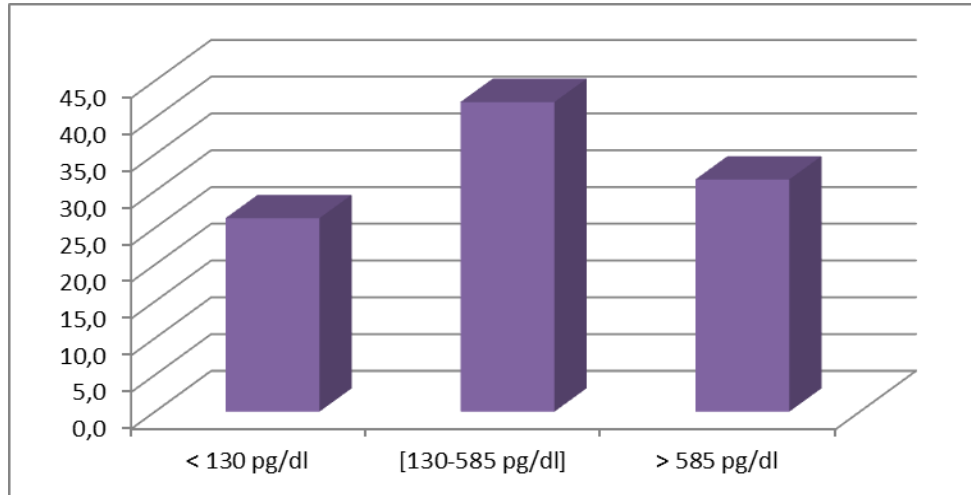


Figure 55: Répartition de la population selon le taux sanguin du phosphate en 2^{ème} dosage

12 patients étaient en hyperparathyroïdie soit 31.6%, par contre 10 en hypoparathyroïdie soit 26.3% avec une PTH normale dans 16 cas (42.1%).

❖ Corrélation entre PTH, la calcémie et la phosphatémie du 2^{ème} dosage après la modification de traitements

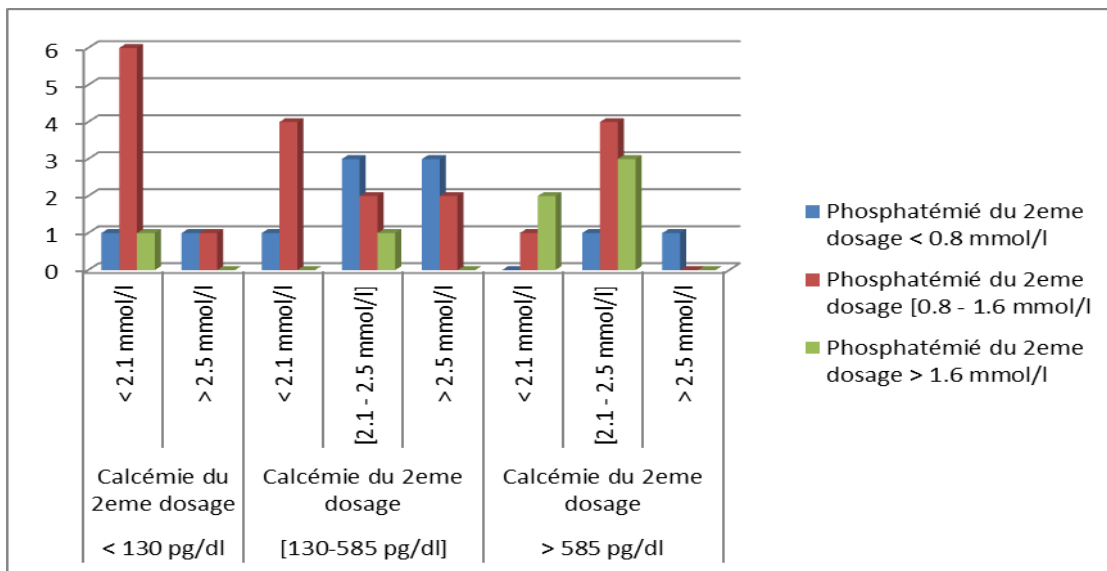


Figure 56 : Corrélation entre PTH, la calcémie et la phosphatémie du 2^{ème} dosage après la modification de traitements

Partie pratique

Dans ce graphe, 2 patients restaient en hyperparathyroïdie secondaire à l'hyperphosphatémie et l'hypocalcémie.

Heureusement on a un seul patient avait une hyperparathyroïdie secondaire à l'hypocalcémie quoique la phosphatémie fût normale contrairement au 1^{er} dosage.

❖ La corrélation entre la calcémie de 1^{er} dosage et la calcémie de 2^{eme} dosage en fonction de l'observance

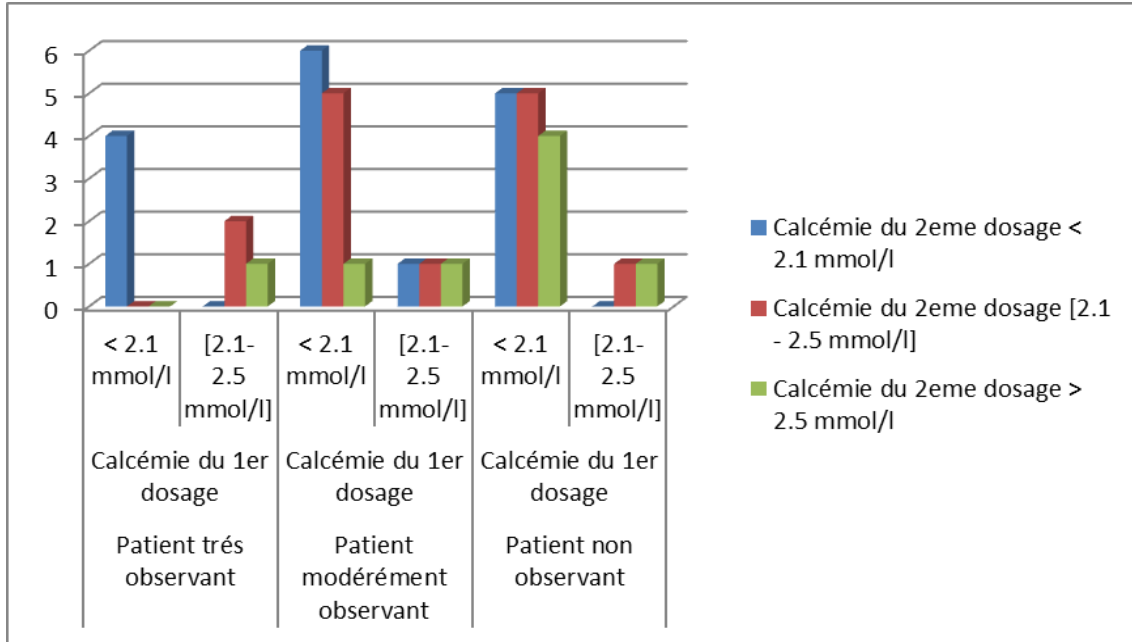


Figure 57 : La corrélation entre la calcémie de 1^{er} dosage et la calcémie de 2^{eme} dosage en fonction de l'observance

➤ Les patients très observant

4 patients restaient en hypocalcémie

2 patients restaient dans les normes et 1 autre a présenté une hypercalcémie ça peut être à cause de régime alimentaire ou dialysât qui étaient riche en calcium.

➤ Les patients modérément observant

6 patients restaient en hypocalcémie peut être que les patients prenaient le calcidose au milieu des repas donc le traitement n'ait aucun intérêt dans l'augmentation de calcémie.

On a noté une normalisation de la calcémie calcémie chez 5 patients.

Un seul patient restait dans les normes, par contre un patient passé du normo calcémie à l'hypercalcémie et l'autre patient à l'hypocalcémie.

➤ Les patients non observant

5 patients restaient en hypocalcémie.

On a une modification de la calcémie chez 9 patients ayant une hypocalcémie en 1^{er} dosage : la normalisation de calcémie a remarqué chez 5 patients, par contre les autres ont passé à une hypercalcémie.

La calcémie restait dans les normes chez un seul patient et augmentait chez un autre.

❖ **La corrélation entre la phosphatémie de 1^{er} dosage et la phosphatémie de 2^{eme} dosage en fonction de l'observance**

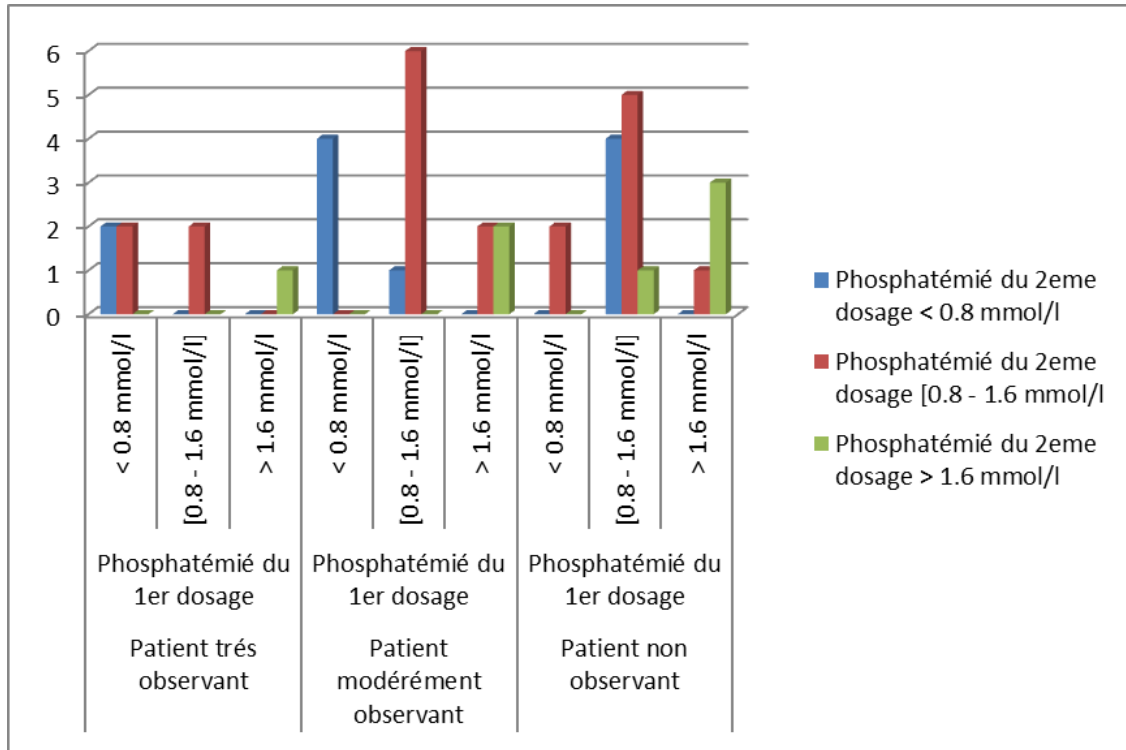


Figure 58 : La corrélation entre la phosphatémie de 1^{er} dosage et la phosphatémie de 2^{eme} dosage en fonction de l'observance

➤ **Les patients très observant**

Au cours de 2^e dosage, la phosphatémie s'est normalisée chez 2 patients et restait dans les normes chez 2 autres. 2 patients restaient en hypophosphatémie.

Le taux de phosphatémie restait supérieur à la normale chez un seul patient par ce qu'il suivit un régime riche en phosphore.

➤ **Les patients modérément observant**

4 patients restaient en hypophosphatémie, et 2 autres restaient en hyperphosphatémie

La phosphatémie restait dans les normes chez 6 patients, avec la normalisation d'elle chez 2 autres patients.

1 seul patient est passé de la phosphatémie normale à l'hypophosphatémie.

➤ **Les patients non observant**

10 patients avaient un taux de phosphatémie normal en 1^{er} dosage, après le traitement, on a remarqué la diminution de phosphatémie chez 4 patients, et l'augmentation d'elle chez un autre patient. Les autres restaient dans les normes.

3 patients restaient en hyperphosphatémie.

Partie pratique

❖ La corrélation entre la parathormone de 1^{er} dosage et la parathormone de 2^{eme} dosage en fonction de l'observance

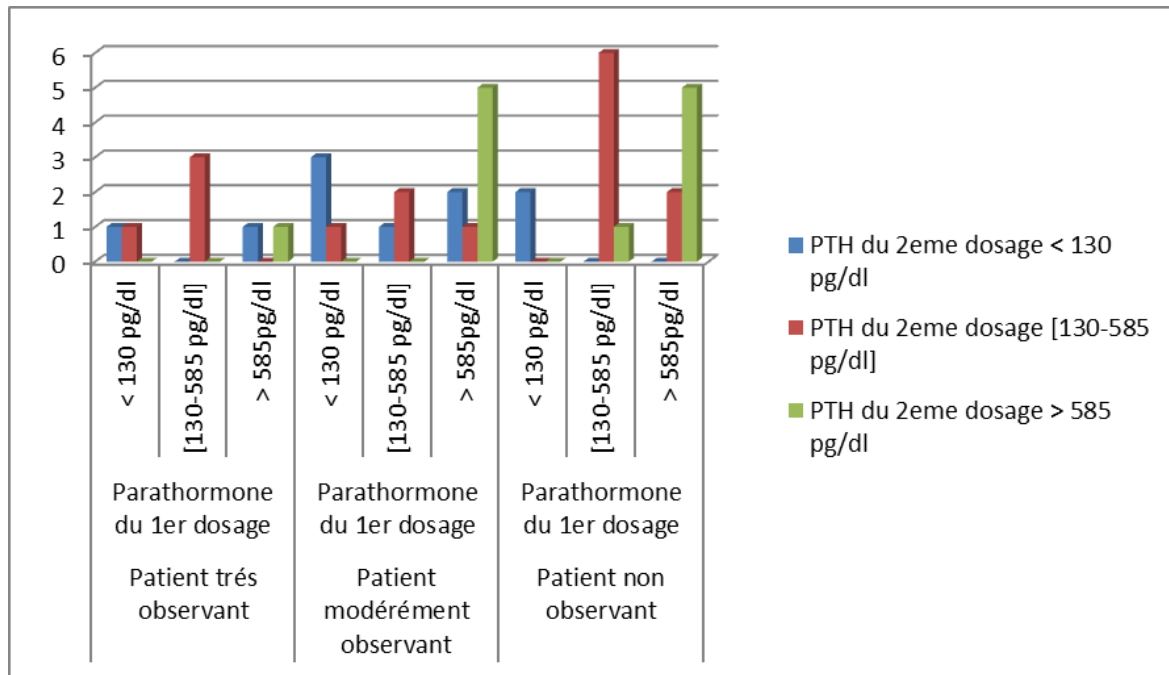


Figure 59 : La corrélation entre la parathormone de 1^{er} dosage et la parathormone de 2^{eme} dosage en fonction de l'observance

➤ Les patients très observant

3 patients restaient dans les normes avec la normalisation de PTH chez un patient avait une hypoparathyroïdie en 1er dosage.

Un patient restait en hypoparathyroïdie car il a subi une parathyroïdectomie.

Un patient restait en hyperparathyroïdie, et un autre patient est passé de l'hyperparathyroïdie à l'hypoparathyroïdie peut être à cause de dialysat qui est riche en calcium.

➤ Les patients modérément observant

3 patients restaient en hypoparathyroïdie, 5 patients restaient en hyperparathyroïdie et 2 autres rasaient dans les normes.

On a remarqué la normalisation de PTH chez 2 patients avec la diminution de PTH chez 3 autres à l'hypoparathyroïdie.

➤ Les patients non observant

2 patients restaient en hypoparathyroïdie (ils subissaient une parathyroïdectomie), 5 patients restaient en hyperparathyroïdie et 5 autres restaient dans les normes.

On observe la normalisation de PTH chez 2 patients.

1 seul patient est passé de la PTH normale à l'hyperparathyroïdie.

Discussion

1. En fonction de l'âge

Dans notre série l'âge moyen de nos patients est de 50 ans avec des extrêmes d'âges allant de 23 ans à 76 ans.

Notre étude a montré une fréquence plus élevés de la maladie dans la tranche d'âge entre 40 et 50 ans avec un pourcentage de 31.6 %. Par contre les patients les plus âgés ainsi que les sujets jeunes ayant des taux bas 10.5% et 2.6% respectivement.

Nos résultats sont comparables à ceux retrouvés dans l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) [126] ou l'âge moyen est de 47ans et a ceux retrouvés en Tunisie Ben Salah en 2011 qui rapportait un âge moyen de 54ans et des extrêmes de 35 et 74 ans. Koundach et Coll. en 2015, trouvaient que l'âge moyen était de 49 [127,128] Ces observations montraient que l'âge moyen des hémodialysés chroniques tournait autour de la cinquantaine.

Une étude réalisée au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Kigali (CHUK), dans le service de médecine interne trouvait des résultats similaires montrant que l'insuffisance rénale chez les sujets âgés moins de 20ans survient à un faible pourcentage 6.3%, par contre dans la tranche d'âge [41-60 ans], cette maladie survient à 32.4%, et elle survient à 12.6% chez les sujets âgés plus de 60 ans (NDAYAMBAJE T; 2007)[129]

Par contre, une autre étude réalisée dans l'hôpital Européen George Pompidou de Paris dans le service de néphrologie montre que l'insuffisance rénale est une maladie des personnes les plus âgées. Elle conclut que l'insuffisance rénale est 5 fois plus fréquente chez les sujets âgés que chez les sujets d'âge moyen (JACQUOT C; 2007). [130]

Les données de la littérature montrent que l'âge moyen des hémodialysés est plus bas dans les pays en voie de développement (32-42 ans) que dans les pays développés (60-63 ans). Cette différence reflète le vieillissement de la population dans les pays développés et une meilleure prise en charge des comorbidités (hypertension, diabète) dans ces pays.

La découverte de la maladie à un âge avancé chez nous serait-elle due à un retard de consultation de la part de nos patients, ou à une évolution particulièrement lente et progressive de la maladie qui ne devient symptomatique qu'à un âge avancé.

2. En fonction du sexe

Nous avons noté une prédominance masculine avec un Sexe Ratio (H/F) est 1.38.

Soit (58%) des patients étaient des hommes et 42% étaient des femmes.

La prédominance masculine est une constante épidémiologique retrouvée dans la plus part des études réalisées à savoir : L'étude de Dr BAHADI A, à hôpital militaire d'instruction Mohammed V(Maroc) (66,4 %), et l'étude de Dr B RAMILITIANA au CHU HJRB Antananarivo Madagascar (81.5%). Une étude antérieure menée dans le service de néphrologie de l'Hôpital du Point «G» au Mali trouvait en 2002 une prédominance masculine

avec 53,2% et un sexe. Ratio de 1,15 en faveur des hommes (**DJANDA KASDJI Brice ; 2002**). [131]

À noter que l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) à rapporter un sexe ratio (F/H) de 1.17 et celle de Koundach et Coll avec un sexe ratio de 1.32, avec prédominance féminine. [127,128]

Cette inégalité de sexe pourrait être due à l'influence des hormones males. On peut aussi expliquer cette différence par la notion de tabagisme qui possède un rôle néfaste sur la vitesse d'évolution de l'IRC.

3. En fonction de la période de dialyse

Dans notre étude la majeure partie de nos patients était hémodialysée pendant une durée de plus de 10 ans avec un pourcentage de 73.7% conformément à l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) dont le pourcentage était de 62.2%.

Contrairement à l'étude de Dr Ziani au CHU de Bejaia dont la majeure partie des patients était hémodialysée pendant une durée de moins de 10 ans avec un pourcentage de 71.25%.

4. En fonction du niveau d'instruction

Vu l'âge moyen de notre population qui était de 50 ans et la situation médiocre du pays dans les années 70, la majorité de nos patients (60.5%) avaient un niveau intellectuel bas. Donc, l'apparition d'une IRC est significativement corrélée au niveau d'éducation.

5. En fonction de l'état civil

La population hémodialysée était constituée d'une majorité de marié (63%).

6. En fonction de l'activité professionnelle

La majorité des patients hémodialysés (84 %) était sans profession.

7. En fonction des antécédents médicaux

L'antécédent majeur chez notre population est l'hypertension artérielle (53 %) conformément à une étude marocaine effectuée sur une population de 75 hémodialysés chroniques (49% des sujets étaient hypertendus). [132]

Cela prouve la cause de l'HTA dans la survenue des néphropathies vasculaires qui représentent l'une des principales étiologies de l'IRCT, donc c'est une pathologie qui doit être maîtrisée.

8. En fonction de la néphropathie en cause

L'étiologie n'a pas été retrouvée dans 76 % des cas, ceci concorde avec les études de (**Benabdellah N; 2011**)[133] à l'hôpital Al Farabi Ouajda au MAROC qui trouvait 56% des causes indéterminées, ainsi l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) qui trouvait 73,3 % des cas indéterminés.

9. En fonction de la parathyroïdectomie

Une parathyroïdectomie chirurgicale a été réalisée chez 05 patients soit 13 %. (3 patients subissaient la Ptx en 2010 car le cinacalcet était indisponible au niveau de TLEMCEN, et 2 autres en 2018 car les ils ne répandaient pas aux cinacalcet)

Ce qui est comparable aux résultats de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) dont 5 patients ont subi une parathyroïdectomie soit 13,51 %.

10. En fonction des traitements

Dans notre série 24 patients sont supplémentés par calcium soit 63.2%.

Ce qui est comparable aux résultats de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) dont 72.5% sont supplémentés en calcium.

Dans notre population 18.4 % sont supplémentés par UN ALPHA[®] par ce qu'il était indisponible, ce qui n'est pas concordant avec les résultats dans l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) dont 40% des patients sont supplémentés par un-alpha et les résultats dans l'étude de Dr Ziani au CHU de Bejaia dont 61.25 %.

7.8 % des hémodialysés ont été mis sous Renagel[®], Ce qui ne correspond pas aux résultats de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) soit 70,9 %.

Dans notre étude 04 patients ont été mis sous MIMPARA soit 10,5 %, ce qui correspond aux résultats de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) dont 02 patients ont été mis sous MIMPARA soit 5,40 %

Contrairement aux résultats de l'étude de Dr Ziani au CHU de Bejaia dont 31 patients ont été mis sous MIMPARA soit 38.75 %.

11. En fonction de l'observance

Nous avons noté que 18 % des patients hémodialysés très observant à leurs traitements et 40 % modérément observant aux traitements. Ce qui est comparable avec les résultats de l'étude de Muriel HENRY à l'Université Henri Poincaré NANCY I (2010) qui trouvait 50% des patients observant au traitement.

12. En fonction des bilans phosphocalciques

Nous avons comparé nos résultats de 1er dosage seulement avec des autres études parce que nous n'avons trouvé aucune étude intéressée par le suivi des bilans phosphocalcique en fonction de traitements.

Calcémie

Une hypocalcémie était présente chez 78.9% des patients, la calcémie était normale chez 21.1%, en 1^{er} dosage. Contrairement aux résultats de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) dont la calcémie était normale chez 72.2% des patients, une hypocalcémie était présente chez 19.5%.

Partie pratique

Cela prouve que le niveau intellectuel bas, la période de dialyse, le niveau de vie et l'assurance des patients hémodialysés jouent un rôle dans la prise en charge de la maladie rénale.

Phosphatémie

Nous avons noté une phosphatémie normale chez 50 % des patients et une hyperphosphatémie chez 23.7% des patients et une hypophosphatémie chez 26.3% des patients.

Ce qui est comparable aux résultats de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) où la phosphatémie normale était présente chez 47.2 % et une hyperphosphatémie chez 30.5%.

Phosphatases alcalines totales (UI/l)

Dans notre étude, 60.5% des patients avaient un taux de phosphatase totale supérieur à la valeur normal (PAL > 129 UI/l) ce qui est concordant aux données de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) (68.7 %).

Ces résultats sont expliqués par la différence entre les limites supérieures des normes d'interprétation de notre étude (129 UI/L) et celles de Mr. Marouane JABRANE (100 UI/L).

PTH

Dans notre étude, des patients étaient en hyperparathyroïdie soit 44.7%, et 21.1% des patients en hypoparathyroïdie et 34.2% des patients avaient une PTH normale.

Ce qui est comparable aux résultats de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) avec un taux de 51,4% des patients en hyperparathyroïdie contre 17.1% des cas en hypoparathyroïdie avec une PTH normale chez 20% des cas, et aux résultats de Dr. Ziani au CHU de Bejaia avec un taux de 53.4% des patients étaient en hyperparathyroïdie, 17.1% des patients en hypoparathyroïdie et 29.5% des patients avaient une PTH normale.

CONCLUSION

CONCLUSION

L'insuffisance rénale chronique terminale IRCt est une diminution progressive et irréversible de la fonction rénale, liée à la destruction des néphrons. Elle se manifeste par plusieurs signes cliniques essentiellement les anomalies phosphocalciques et l'ostéodystrophie rénale.

Malheureusement, peu de données existent en Algérie concernant l'épidémiologie de l'IRCt vu l'absence d'un registre national.

Pour un meilleur suivi biologique et thérapeutique, le patient doit faire d'une manière périodique les bilans phosphocalciques pour appliquer une stratégie thérapeutique individualisée, ainsi d'apprendre l'intérêt d'une alimentation bien équilibrée en calcium, en phosphore et en vitamine D afin d'optimiser la prise en charge et probablement de diminuer la morbi-mortalité des patients hémodialysés.

En termes de recommandation, il est nécessaire de compléter le bilan biologique par le dosage de la vitamine D vu son implication majeure dans le métabolisme phosphocalcique, ainsi que celui de la phosphatase alcaline osseuse en cas de discordance entre la PTH et la PAL totale.

La majorité des patients insuffisants rénaux étant reçus aux stades avancés de la maladie secondaire à des causes indéterminées, des efforts en matière d'information, d'éducation et de communication sont à faire tant au niveau des pouvoirs publics, des clubs médicaux, de la population que du personnel de santé, pour un dépistage précoce afin de prévenir les nombreuses complications de l'IRC.

Bibliographie

Bibliographie

1. HANNEDOUCHE T. Principales fonctions du rein Page consultée le 29 juillet 2008 www.nephrohus.org/s/spip.php?article84
2. HENRY N., SEBE P. Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure EMC Néphrologie, 18-001-C-10 Paris, Elsevier Masson SAS, 2008
3. LE JEUNE INDEPENDANT : N° 4994, LE SAMEDI 18 OCTOBRE 2014. PAGE: 7
4. HANNEDOUCHE T. Principales fonctions du rein, Page consultée le 29 juillet 2008 www.nephrohus.org/s/spip.php?article84
5. MARIEB E., LACHAINE R. Biologie humaine : principes d'anatomie et de physiologie. Paris, Pearson Education France, 2008, 726 p.
6. HENRY N., SEBE P. Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. EMC Néphrologie, 18-001-C-10. Paris, Elsevier Masson SAS, 2008
7. F Chatelanat Anatomie et histologie du rein. In : Hamburger J, Crosnier J, Grunfeld JP Ed. Néphrologie. Paris : Flammarion, 1979 : 1-39
8. Touchard G. Histologie fonctionnelle du rein. Encycl Med Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris) Néphrologie-Urologie, 18-016-A-10, 1996 : 1-8
9. SHERWOOD L. Physiologie humaine Bruxelles, De Boeck, 2006.
10. BERLAND Y., DUSSOL B., Faculté de médecine (Marseille, France) Néphrologie pour l'interne Vol. 1, Paris, Elsevier Masson, 1998-2003, 268 p.
11. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem* 1994;**55**:273-86.
12. Parfitt AM. Targeted and nontargeted bone remodeling: relationship to basic multicellular unit origination and progression. *Bone* 2002;**30**:5-7.
13. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signalling. *Physiol Rev* 2001;**81**:239-97.
14. Camus J-P. 2016, RICQLES A, Universalis, « OS », Encyclopédia Universalis . URL : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/os/>
15. Biochimie clinique 2^{ème} édition, PIERRE VALDIGUIE. P65, 66, 67
16. Hoenderop J, Nilius B, Bindels R. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005;**85**:373-422
17. Christakos S, Dhawan P, Benn B, Porta A, Hediger M, Oh G, et al. Vitamin D: molecular mechanisms of action. *Ann N Y Acad Sci* 2007;**1116**:340-8
18. Sholtis Brunner L. . Smeltzer S C. 2006. Soins infirmiers en médecine et en chirurgie 4 fonctions rénale et reproductrice, 4^{ème} édition, Canada, De Boeck université, 7-349p.
19. White KE, Biber J, Murer H, Econs MJ. Chromosomal localization of two human genes involved in phosphate homeostasis: the type IIb sodium-phosphate cotransporter and stanniocalcin-2. *Somat Cell Mol Genet* 1998;**24**:357-62.
20. Lagente M. Valdiguie P. 2000, Biochimie Clinique, 2^{ème} édition, France, Médicale Internationales. 67-104p.
21. Lienhardt A, Bai M, Lagarde JP, Rigaud M, Zhang Z, Jiang Y, et al. Activating mutations of the calcium-sensing receptor: management of hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**:5313-23.
22. Nissen P, Christensen S, Heickendorff L, Brixen K, Meskilde L.

Bibliographie

- Molecular genetic analysis of the calcium sensing receptor gene in patients clinically suspected to have familial hypocalciuric hypercalcemia: phenotypic variation and mutation spectrum in a Danish population. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4373–9.
23. Nissen P, Christensen S, Heickendorff L, Brixen K, Meskilde L. Molecular genetic analysis of the calcium sensing receptor gene in patients clinically suspected to have familial hypocalciuric hypercalcemia: phenotypic variation and mutation spectrum in a Danish population. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4373–9.
 24. Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
 25. Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin: synergistic endocytic receptors in renal proximal tubule. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F562–73.
 26. Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Willett W, Staehelin H, Bazemore M, Zee R, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999–2006.
 27. Sherwood L. 2012, *PHYSIOLOGIE HUMAINE*, 2^{ème} édition, Espagne, De Boeck, 575-576p .
 28. Available from: <http://dune.univangers.fr/fichiers/20070276/20137MSP569/fichier/569F.pdf>.
 29. Justine Bacchetta AL. FGF 23 : régulations et fonctions. In: Pathologie phosphocalcique et osseuse de l'enfant.
 30. Bacchetta J, Cochat P, Salusky IB. [FGF23 and Klotho: the new cornerstones of phosphate/calcium metabolism]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. juin 2011;18(6):686-95
 31. Kuro-o M. Klotho. *Pflugers Arch*. janv 2010;459(2):333-43.
 32. Liu S, Vierthaler L, Tang W, Zhou J, Quarles LD. FGFR3 and FGFR4 do not mediate renal effects of FGF23. *J Am Soc Nephrol JASN*. déc 2008;19(12):2342-50.
 33. Razzaque MS. FGF23-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis: is Klotho an essential player? *Am J Physiol Renal Physiol*. mars 2009;296(3):F470-476.
 34. Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW, Topala CN, Bindels RJ, Hoenderop JG. The beta-glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science*. 21 oct 2005;310(5747):490-3.
 35. Razzaque MS. Klotho and Na⁺,K⁺-ATPase activity: solving the calcium metabolism dilemma? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. févr 2008;23(2):459-61.
 36. Benhamou JP. *Hépatologie clinique*. Paris: Flammarion; 1993.
 37. Garnerio P, Bianchi F, Carlier MC, et al, les marqueurs biologiques du remodelage osseux variations pré-analytiques et recommandations pour leur utilisation. *Ann bio clin* 2000, 58 : 683-700.
 38. Larousse, 2016, *Encyclopédie médicale, Insuffisance rénale*, https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/insuffisance_r%C3%A9nale/13924
 39. ANAES / Services des recommandations et références professionnelles Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte Septembre 2002
 40. ICAR Données récentes sur l'estimation de la fonction rénale : formule de Cockcroft ou MDRD? 31 mars 2005 <http://www.soc-nephrologie.org/PDF/euro/ICAR/2005-04.pdf>
 41. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION KDOQI Clinical Practice Guidelines : Evaluation,

Bibliographie

- Classification and Stratification Part 4. Guideline 1 : Definition and stages of chronic kidney disease http://www.kidney.org/Professionals/Kdoqi/guidelines_ckd/p4_class_g1.htm consultée le 01 avril 2008
42. P. S. L'insuffisance rénale : prévention et traitements. Elsevier Masson ed. Issy-les-Moulineaux, editor 2007.
 43. B. Stengel CC, C. Helmer, C. Loos-Ayav, M. Kessler. Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en France. La presse médicale, vol 36 – n°12-C2 décembre 2007.
 44. L'Assurance maladie Maladie rénale chronique octobre 2014. Available from: <http://www.ameli-sante.fr>.
 45. Housset P LA, Estournet C. Néphrologie. Elsevier Masson ed 2010. 281 p.
 46. Rapport 2010: Registre Français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Agence de la biomédecine. 2010.
 47. KANFER A., KOURILSKY O., et al Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques Paris, Masson, 2001, 389 p.
 48. BERLAND Y., DUSSOL B., Faculté de médecine (Marseille, France) Néphrologie pour l'interne Vol. 2, Paris, Elsevier Masson, 1998-2003, 321 p.
 49. JUNGERS P., MAN N.K., LEGENDRE C. L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2001, 222 p
 50. KDIGO C-M. Work Group KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone disorder (CKD-MBD). Kidney Int 2009;76(Suppl. 113):S1-130
 51. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Osteoporosis and chronic kidney disease. Semin Dial 2007;20(5):423-30
 52. Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. Am J Kidney Dis 2004;44(4):672-9
 53. The MERCK MANUEL OF MEDECINE the Merck Manuel of diagnosis and therapy section pediatric chapter 259. Fluid and electrolyte disorders in infants and children 1995 6 2001 Merck&CO, Inc white station house NJ .USA
 54. PAILLARD M. PATRON P. Phosphate et métabolisme phosphocalcique : régulation normale et aspect physiopathologique. Symposium international à paris 1970. Paris
 55. RODDC, GOODYER P. Hypercalcémie of the newborn : Etiology evaluation and management pedianephrol 1999 Aug 13(6) 542 –7
 56. Gurnell M. 2009. Endocrinologie, Belgique, De Boeck université ; 8p.
 57. Mrgarit M. Sharon Mantik L. 2011, Soins infirmiers : médecine-chirurgie, Tome 3, Canada, Groupe de Boeck, 524-901p.
 58. Babey. M ; Kopp. P. 2009, Abteilung für Endokrinologie, Metabolismus und Molekulare Medizin, Feinberg School of Medicine. Forum Med Suisse ;9(44):791.
 59. Rossant-Lumbroso J. Rossant L. 2016. Encyclopédie Médicale, Doctissimo, Parathyroïde.
 60. Laroche M. 2000. Rhumatologie: conduites à tenir et cas cliniques illustrés pour l'omnipraticien et l'étudiant en médecine, Heures de France, 102p
 61. Perrot S. 2002. Rhumatologie, 4ème édition, France, Med-Line, ESTEM, Page 61p.
 62. Slatopolsky E, Robson AM, Elkun I, Bricker NS. Control of phosphate excretion in uremia Man. J clin Invest 1968; 47:1865-74
 63. Liach F. secondary hyperparathyroidism in renal failure: The Trade off hypothesis revisited. Am j kidney Dis 1995; 25:663-79.

Bibliographie

64. Yvon Berland et Bertrand Dussol Complications osseuses de l'insuffisance rénale Néphrologie pour interne (Elsevier, Paris) 2003 ; 292-326
65. Almaden, Y., Hernandez, A., Torregrosa, V., Canalejo, A., Sabate, L., Fernandez-Cruz, L., Campistol, J., Torres, A., and Rodriguez, M. 1998. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol* 9:1845-1852.
66. Lopez-Hilker, S., Dusso, A.S., Rapp, N.S., Martin, K.J., and Slatopolsky, E. 1990. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 259:F432-437.
67. Isakova, T., Gutierrez, O., Shah, A., Castaldo, L., Holmes, J., Lee, H., and Wolf, M. 2008. Postprandial mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in early CKD. *J Am Soc Nephrol* 19:615-623.
68. Yamazaki, Y., Okazaki, R., Shibata, M., Hasegawa, Y., Satoh, K., Tajima, T., Takeuchi, Y., Fujita, T., Nakahara, K., Yamashita, T., et al. 2002. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4957-4960.
69. Ferrari, S.L., Bonjour, J.P., and Rizzoli, R. 2005. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1519-1524.
70. Imel, E.A., and Econs, M.J. 2005. Fibroblast growth factor 23 : roles in health and disease. *J Am Soc Nephrol* 16:2565-2575.
71. Koh, N., Fujimori, T., Nishiguchi, S., Tamori, A., Shiomi, S., Nakatani, T., Sugimura, K., Kishimoto, T., Kinoshita, S., Kuroki, T., et al. 2001. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 280:1015-1020.
72. Torres, P.U., Prie, D., Molina-Bletry, V., Beck, L., Silve, C., and Friedlander, G. 2007. Klotho : an antiaging protein involved in mineral and vitamin D metabolism. *Kidney Int* 71:730-737.
73. Silver, J., Kilav, R., Sela-Brown, A., and Naveh-Many, T. 2000. Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Pediatr Nephrol* 14:626-628.
74. Urena, P., Ferreira, A., Morieux, C., Drueke, T., and de Vernejoul, M.C. 1996. PTH/PTHrP receptor mRNA is down-regulated in epiphyseal cartilage growth plate of uraemic rats. *Nephrol Dial Transplant* 11:2008-2016.
75. Picton, M.L., Moore, P.R., Mawer, E.B., Houghton, D., Freemont, A.J., Hutchison, A.J., Gokal, R., and Hoyland, J.A. 2000. Down-regulation of human osteoblast PTH/PTHrP receptor mRNA in end-stage renal failure. *Kidney Int* 58:1440-1449.
76. Kazama, J.J., Omori, K., Yamamoto, S., Ito, Y., Maruyama, H., Narita, I., Gejyo, F., Iwasaki, Y., and Fukagawa, M. 2006. Circulating osteoprotegerin affects bone metabolism in dialysis patients with mild secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 10:262-266.
77. Kazama, J.J. 2001. [Osteoprotegerin and adynamic bone disease]. *Clin Calcium* 11:1024-1028.
78. Gauci, C., Moranne, O., Fouqueray, B., de la Faille, R., Maruani, G., Haymann, J.P., Jacquot, C., Boffa, J.J., Flamant, M., Rossert, J., et al. 2008. Pitfalls of Measuring Total Blood Calcium in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*.
79. Valimaki, S., Farnebo, F., Forsberg, L., Larsson, C., and Farnebo, L.O. 2001. Heterogeneous expression of receptor mRNAs in parathyroid glands of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 60:1666-1675.

Bibliographie

80. Kudlac, H., Fielding, A.M., and Williams, A.J. 1994. Effect of hemodialysis membrane type on parathyroid hormone removal. *Miner Electrolyte Metab* 20:245-249.
81. Urena, P., Hruby, M., Ferreira, A., Ang, K.S., and de Vernejoul, M.C. 1996. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7:506-512.
82. Urena, P., and De Vernejoul, M.C. 1999. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int* 55:2141-2156.
83. Lin CL, Hung CC, Yang CT, Huang CC. Improved anemia and reduced erythropoietin need by medical or surgical intervention of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2004;26:289-95.
84. Fournier A, Marie A, EL Esper N, et al. Osteodystrophie rénale. Aspects clinico-radiologiques, physiopathologie et traitement. *Encyclopédie Médico-chirurgicale, Néphrologie Urologie* 1994; 18-043-C-10: 1-16.
85. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Segre G. The aplastic form of renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(suppl3):29-31.
86. Schober HC, Han ZH, Foldes AJ, Shih MS, Rao DS, Balena R, et al. Mineralized bone loss at different sites in dialysis patients: implications for prevention. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1225-33.
87. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, Neves CL, Jorgetti V, Draibe SA, et al. Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: a new insight into an old problem. *Kidney Int* 2006; 69:1852-7
88. MAN NK., JUNGERS P. Complications cardiovasculaires en hémodialyse Page consultée le 08 avril 2008 www.nephrohus.org/s/spip.php?article339
89. SIMON P., BOUGEARD D., ANG K., BOULAHROUZ R. Insuffisance rénale : prévention et traitement Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson, 2007, 283 p.
90. HANNEDOUCHE T. Complications nutritionnelles, digestives, neurologiques et métaboliques de l'IRC Page consultée le 13 juin 2008 www.nephrohus.org/s/spip.php?article198
91. BERLAND Y., DUSSOL B., Faculté de médecine (Marseille, France) *Néphrologie pour l'interne* Vol. 4, Paris, Elsevier Masson, 1998-2003, 386 p.
92. VIRON B., MICHEL C., MIGNON F. Complications de l'insuffisance rénale chronique (autres que cardiovasculaires et ostéoarticulaires) EMC Néphrologie, 18-062-E-10 Paris, Elsevier-Masson, 2008
93. MAN NK., ZINGRAFF J., JUNGERS P. L'hémodialyse chronique Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 1996, 127 p.
94. Agence de la biomédecine. Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France. Paris: Agence de la biomédecine, 2007
95. Le pharmacien d'officine face au patient dialysé Réalisation d'un outil de formation destiné à l'équipe officinale T H E S E UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1 ..2010
96. Larousse, 2016, Encyclopédie médicale, Insuffisance rénale, hémodialyse, <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/h%C3%A9modialyse/13504>
97. Pillet M-L. 2012. Déroulement d'une séance d'hémodialyse. La revue L'aide-soignante n°102, Elsevier – Masson.
98. Joly D. Jungers P. Man N K. Legendre C. 2011. L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement, 4ème édition. France, Lavoisier. 119p.

Bibliographie

99. CATIZIONE L., JACOB C. Guide de la dialyse Paris, Springer-Verlag, 1999, 239 p
100. CANAUD B. Principes et modalités d'application de l'hémodialyse au traitement de l'insuffisance rénale chronique EMC Néphrologie, 18-063-B10 Elsevier SAS, Paris, 2006
101. Le moniteur hospitalier, n°136, mai 2001
102. DURAND PY.KESSLER M. La dialyse péritonéale automatisée Paris, Masson, 147 p
103. Registre de Dialyse Péritonéale en Langue Française. Survie (France Métropolitaine) – Année 2008. Statistiques RDPLF, 2009
104. DEBRAY G., MONTAGUT K., FOUQUE D. Diététique du patient hémodialysé .Cah. Nut. Diét., 35, 3, 2000
105. CLEAUD C., ARKOUCHE W. Diététique du patient en dialyse péritonéale .Cah. Nutr. Diét., 35, 5, 2000
106. CANO N. Nutrition de l'hémodialysé chronique Nutrition clinique et métabolisme 18(2004)7-10 Elsevier SAS, Paris, 2003
107. Fiche pratique #12 – Le Calcium – v1 - nov. 2016 | Éditée par FRANCE REIN Dr Guillaume Jean
108. Fiche pratique #13 – La vitamine D – v1 - nov. 2016 | Éditée par FRANCE REIN Dr Guillaume Jean
109. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2004; 15:2208-18
110. Eknoyan, G., Levin, A., and Levin, N. 2003. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 42:S1-S201. Vidal 2009 : Le dictionnaire Issy-les-moulineaux, Vidal, 2009, 2666 p
111. Torres, P.U., and Canaud, B. 2005. [How to slow down parathyroid hormone (PTH) secretion without the risk of inducing an adynamic bone disease]. Nephrol Ther 1 Suppl 4:S337-341.
112. Vidal 2009 : Le dictionnaire Issy-les-moulineaux, Vidal, 2009, 2666 p
113. Argiles, A., Kerr, P.G., Canaud, B., Flavier, J.L., and Mion, C. 1993. Calcium kinetics and the long-term effects of lowering dialysate calcium concentration. Kidney Int 43:630-640.
114. HAS – Commission de la transparence Fosrenol 12 avril 2006
115. HAS – Commission de la transparence Renagel 11 juin 2008
116. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA. Renagel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The RenaGel Study Group. Kidney Int 1999; 55:299-307.
117. Wolf, M., Betancourt, J., Chang, Y., Shah, A., Teng, M., Tamez, H., Gutierrez, O., Camargo, C.A., Jr., Melamed, M., Norris, K., et al. 2008. Impact of Activated Vitamin D and Race on Survival among Hemodialysis Patients. J Am Soc Nephrol.
118. Teng, M., Wolf, M., Lowrie, E., Ofsthun, N., Lazarus, J.M., and Thadhani, R. 2003. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. N Engl J Med 349:446-456.
119. Urena p Parathyroid gland, calcium receptor and calcimimetics Nephrologie, 2002, 23: 151-164
120. Yajima A, Tanaka K, Tominaga Y, Ogawa Y, Tanizawa T, Inou T, et al. Early changes of bone histology and circulating markers of bone turnover after parathyroidectomy in hemodialysis patients with severe hyperparathyroidism. Clin Nephrol 2001; 56:27-34

Bibliographie

121. Ogg, C.S. 1973. Parathyroidectomy in the treatment of secondary renal hyperparathyroidism. *Kidney Int* 4:168-173.
122. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, Yamaguchi T, Hattori T, Sekita KI, et al. Effect of parathyroidectomy on bone mineral density in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: possible usefulness of preoperative determination of parathyroid hormone level for prediction of bone regain. *Horm Metab Res* 2003; 35:259-64
123. Gonzales MT, Gonzales C, Grino JM, Castalao AM, Marinosa ML, Serrano S, et al. Long term evolution of renal osteodystrophy after kidney transplantation: comparative study between intact PTH level and bone biopsy.
124. Felsenfeld AJ, Rodriguez M, Coleman M, Ross D, Llach F. Desferrioxamine therapy in hemodialysis patients with aluminum-associated bone disease. *Kidney Int* 1989;35:1371-8.
125. Haris A, Sherrard DJ, Hercz G. Reversal of adynamic bone disease by lowering of dialysate calcium. *Kidney Int* 2006;70:931-7.
126. Les troubles minéraux et osseux chez les hémodialysés au service de néphrologie-hémodialyse du CHU Med VI De Marrakech. MAROUANE JABRANE
127. Brossard J, Cloutier M, Roy L, Lepage R, Gascon--Barre M, D'Amour P Barre M, D'Amour P Barre M, D'Amour P Barre M, D'Amour P Accumulation of a non-(184) molecular form of parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure: importance in the interpretation of PTH values. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 3923-9.
128. Parfitt AM, Simon LS, Villanueva AR, Krane SM Procollagen type I carboxy-terminal extension peptide in serum as a marker of collagen biosynthesis in bone. Correlation with iliac bone formation rates and comparison with total alkaline phosphatase. *J Bone Miner Res* 1987 ; 2: 427-36
129. NDAYAMBAJE N. 2007. Université Nationale du Rwanda - Bachelor's degree in pharmacy
130. JACQUOT. C. (2007). Insuffisance rénale chronique chez les patients âgés. Disponible Sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/annee1pathologie/JACQUOTIR Cages2007.pdf> consulté le 14/5/2007
131. DJANDA KASDJI Brice. 2002. Insuffisance rénale chronique dans le service de néphrologie et d'hémodialyse de l'hôpital du point <<G>> : Etude Epidémiologique. Thèse, Méd, Bamako : 04 M1.
132. Amrani Hannoudi Z. Insuffisance rénale chronique et endocrinopathies. Mémoire de médecine. Université Sidi Mohammed Ben Abdallah Fès. 2015. 82 p.
133. Benabdellah N. Bentata Y, karimi I. Yacoubi H., et Haddiya I. 2011. *PanAfr Med J* .V 16.
134. Azzous R. Les reins anatomies et fonctionnement. Available from : <http://www.slideplayer.fr/slide/3674633/>.
135. Fernandes à 2015
136. Yannick NY. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES, PARACLINIQUES, ET ETIOLOGIQUES DE L'INSUFFISANCE RENALE CHEZ L'ENFANT AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE SOURÔ SANOU DE BOBO-DIOULASSO: UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU; 2012.

Bibliographie

137. MARIEB E., LACHAINE R. Biologie humaine : principes d'anatomie et de physiologie Paris, Pearson Education France, 2008, 726 p.
138. Lafage-Proust M.-H. Ostéodystrophie rénale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-275-A-10, 2008.
139. M. Courbebaisse, J.-C. Souberbielle / Nephrologie & Thérapeutique 7 (2011) 118–138
140. DURAND PY., KESSLER M. La dialyse péritonéale automatisée Paris, Masson, 147p
141. Mémoire de fin d'étude. Troubles minéraux et osseux chez l'hémodialysés. Dr. ZIANI 2017. P 37,38.
142. Le moniteur hospitalier, n 136, mai 2001.

ANNEXE



Fiche Questionnaire



Nom : Prénom : Age : Sexe :

Taille : Poids : IMC :

Activité Professionnelle : Oui Non

Niveau d'instruction : Analphabète Primaire Moyen

 Secondaire Universitaire

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

Données cliniques :

- ATCD :
- Médicaux :
- Chirurgicaux :

ATCD Familiaux :

Date de début : Néphropathie

en cause :

- Vasculaire
- Glomérulaire
- Interstitielle
- Indéterminée

Annexe

Traitement médicamenteux :

Médicament	Oui	Non	Dose / Posologie
Calcidose			
Renagel			
Un-Alpha			
Mimpara			
PTx			

- **Observance du traitement :**

- **SCORE DE MORISKY (MMAS) :**

OUI=1 NON=0

1. Oubli de prendre le traitement ?
2. Difficulté de se rappeler de prendre le traitement ?
3. Arrêt du traitement si malaise ?
4. Arrêt du traitement si amélioration ?

SCORE : / 4

	PATIENT TRES OBSERVANT	0
	PATIENT MODEREMENT OBSERVANT	1 ou 2
	PATIENT NON OBSERVANT	3 ou 4

- **Régime :**

	Riche	Pauvre
Calcium		
Phosphore		
Protéines		

Données biologiques :

1. Calcémie :
2. Phosphorémie :
3. PTH :
4. PAL

ملخص

القصور الكلوي المزمن في مرحلته النهائية هو مرض وطني يعرف بالفقدان التدريجي للعديد من وظائف إفراز الغدد الصماء والكلية الدائمة ولا الرجعية. هذا الانخفاض الوظيفي يؤدي إلى اختلال في عملية الأيض الفوسفوكلسيكية. الهدف من دراستنا هو تقييم فعالية علاج الاضطرابات الفوسفوكلسيكية عند مرضى غسيل الكلية. دراستنا ذات طبيعة وصفية واحتمالية مركزة على 38 مريض غسيل الكلية في قسم تصفية الدم في مصلحة أمراض الكلية في المركز الاستشفائي الجامعي الدكتور تيجاني دامرجي بتلمسان.

في دراستنا كان متوسط العمر 50 سنة مع أغلبية ذكورية (58%). لوحظ اختلال عملية الأيض الفوسفوكلسيكية بفرط الهرمون الدرقي الثانوي عند 3 مرضى في التحليل الأول و 2 في التحليل الثاني. نقص الكالسيوم في الدم هو السبب الرئيسي لارتفاع نسبة هرمون الدرقي في التحليل الأول (14 مريض) وبعد تناول الأدوية وجدنا 3 مرضى فقط عندهم ارتفاع الهرمون الدرقي نتيجة نقص الكالسيوم في الدم.

امتثال المرضى للعلاج يلعب دور فعال في التتبع العلاجي بالإضافة إلى تعلم فوائد اتباع نظام غذائي متوازن من الكالسيوم والفوسفور والفيتامين د من أجل تحسين وربما تقليل اعتلال ووفيات مرضى غسيل الكلية.

كلمات مفتاحية: القصور الكلوي المزمن في مرحلته النهائية، عملية الأيض الفوسفوكلسيكية، ارتفاع الهرمون الدرقي الثانوي، الإمتثال.

Abstract

Chronic end-stage kidney disease is a pathology that constitutes an international health problem. This pathology is defined by the progressive loss of several excretory and endocrine functions of the kidney, permanent and irreversible. This functional reduction leads to disturbances of phosphocalcic metabolism. The objective of our study is to evaluate the efficacy of treatment of phosphocalcic disorders in hemodialysis. The type of our study is descriptive prospective focused on a population of 38 hemodialysis patients at the department of nephrology hemodialysis of the Dr.Tidjani Damardji Tlemcen University Hospital. In our study the average age was 50 years with a male predominance (58%). Disturbances in phosphocalcic metabolism were marked by secondary hyperparathyroidism in 3 patients in the first dose and in 2 patients in the 2nd dose. Hypocalcemia is the major cause of hyperparathyroidism in 1st dose (14 patients) after taking medication, we found hyperparathyroidism secondary to hypocalcemia just in 3 patients. Patient compliance with treatments plays an important role in our therapeutic monitoring, as well as learning the benefits of a well-balanced diet of calcium, phosphorus and vitamin D in order to optimize management and probably to reduce morbidity and mortality of hemodialysis patients.

Key words: Chronic end-stage kidney disease, phosphocalcic metabolism, secondary hyperparathyroidism, compliance.

Résumé

L'insuffisance rénale chronique terminale est une pathologie qui constitue un fléau national. Cette pathologie se définit par la perte progressive de plusieurs fonctions excrétrices et endocrines du rein, permanente et irréversible. Cette réduction fonctionnelle conduit à des perturbations du métabolisme phosphocalcique.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité du traitement des troubles phosphocalciques chez l'hémodialysé. Le type de notre étude est descriptive prospective portée sur une population de 38 patients hémodialysés au service de l'hémodialyse de Néphrologie du centre hospitalo-universitaire Dr.Tidjani Damardji Tlemcen.

Dans notre étude l'âge moyen était de 50 ans avec une prédominance masculine (58 %).

Les perturbations de du métabolisme phosphocalcique étaient marquées par une hyperparathyroïdie secondaire chez 3 patient en 1ere dosage et chez 2 patient en 2eme dosage. L'hypocalcémie est la cause major de l'hyperparathyroïdie en 1^{er} dosage (14 patients) après la prise de médicaments, nous avons trouvés l'hyperparathyroïdie secondaire à l'hypocalcémie seule chez 3 patients.

L'observance des patients aux traitements joue un rôle important dans notre suivi thérapeutique ainsi d'apprendre l'intérêt d'une alimentation bien équilibrée en calcium, en phosphore et en vitamine D afin d'optimiser la prise en charge et probablement de diminuer la morbi-mortalité des patients hémodialysés.

Mots clés : L'insuffisance rénale chronique terminale, métabolisme phosphocalcique, hyperparathyroïdie secondaire, L'observance.