

ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵎⴰⵔⴰⵏ  
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTE DE MEDECINE  
DR. B.BENZERDJEB - TLEMCEM



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

N° ..... Année 2019-2020

**THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES**  
**Spécialité : Néphrologie**

**L'hypothyroïdie**  
**au cours de l'insuffisance rénale chronique :**  
**Prévalence et facteurs de risque**

Présentée par **Dr. GRARI Riad**

Maitre-assistant en Néphrologie

Soutenue publiquement, le 22 Mars 2020

**Devant le Jury :**

**Président**

Pr. Farid HADDOUM..... Faculté de Médecine d'Alger

**Membres**

Pr. Necib BERBER ..... Faculté de Médecine de Tlemcen

Pr. Djamila MESKINE..... Faculté de Médecine d'Alger

Pr. Fouzia ZERDOUMI ..... Faculté de Médecine d'Oran

Pr. Kaouel MEGUENNI ..... Faculté de Médecine de Tlemcen

**Directeur de thèse :**

Pr. Mustapha BENMANSOUR ..... Faculté de Médecine de Tlemcen

Année 2020

# DEDICACES

- A mes chers parents qui étaient toujours à mes côtés et m'ont soutenu et encouragée à progresser dans ma carrière hospitalo-universitaire.
  
- A mon professeur de néphrologie M . Benmensour pour lequel j'ai choisi la spécialité
  
- A mon professeur de science naturelle Mr Kazi dont je garde un souvenir ému et éternel

# REMERCIEMENTS

Je dois témoigner d'une marque de reconnaissance envers le président et les membres du jury pour l'effort d'évaluation de ce travail de recherche scientifique.

Ce travail n'aurait pu être effectué sans le soutien et l'aide de plusieurs personnes :

## **A Monsieur le professeur Mustapha BENMANSOUR**

Je vous suis profondément reconnaissante pour vos encouragements, votre appui, vos conseils avisés, et la large compréhension dont vous avez fait preuve à mon égard.

Trouvez dans ce modeste travail, l'expression de mes sincères remerciements et de ma profonde considération.

## **A Monsieur le professeur Farid HADDOUM**

Vos encouragements, votre soutien inconditionnel m'ont beaucoup touchée.

Je vous remercie vivement pour votre collaboration, votre disponibilité, vos conseils et pour les articles scientifiques que vous mettez toujours à notre disposition.

Veillez trouver ici l'expression de ma grande reconnaissance.

## **A Madame la professeure DJAMILA MESKINE**

Vous me faites un grand honneur en acceptant d'évaluer ce travail.

Veillez croire en ma profonde gratitude.

## **A Monsieur le professeur NECIB BREBER**

Votre présence au sein de ce jury m'honore tout particulièrement.

Merci d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

## **A Madame la professeure FOUZIA ZERDOUMI**

Vous avez accepté de juger ce travail et de vous y intéresser.

Je vous prie de croire en l'expression de mon profond respect et de ma grande admiration.

**A Monsieur le professeur Kaouel MEGUENNI**

Votre sens du partage, votre générosité n'ont pas d'égal.

Merci pour la collaboration fructueuse de votre équipe dans le domaine des biostatistiques.

Pour la réalisation de la présente thèse de doctorat en sciences médicales, j'ai bénéficié de la collaboration de quelques personnes à l'échelle locale et que je voudrais remercier du fond de mon cœur, je citerai :

***Pr Kara-Hadj Safi L***

***Dr Seriari Amel.***

***Dr. Hamidaoui A***

# Table des Matières

---

## TABLE DES MATIERES

DEDICACES .....	i
REMERCIEMENTS .....	ii
TABLE DES MATIERES .....	iv
Liste des tableaux.....	x
Liste des Figures .....	xi
Acronymes et abréviations.....	xiii
Introduction et Problématique .....	1
I. Introduction .....	1
II. Problématique.....	2
Synthèse bibliographique.....	4
I. Maladie rénale chronique .....	4
I.1. Diagnostic .....	4
I.1.1. Positif.....	4
I.1.2. Etiologique.....	5
I.2. Complications de l'insuffisance rénale.....	5
II. Thyroïde .....	6
II.1. Anatomie .....	6
II.2. Embryologie.....	6
II.3. Physiologie thyroïdienne.....	6
II.4. Désiodation périphérique et syndrome de basse T3.....	11
II.4.1. Production périphérique de T3 à partir de T4 .....	11
II.4.2. Altération de la Désiodation périphérique et syndrome de basse T3.....	13
II.5. Hormones thyroïdiennes et inflammation / stress oxydant.....	16
II.6. Hormones thyroïdiennes et système cardiovasculaire .....	17
II.6.1. Action des hormones thyroïdiennes sur le cardiomyocyte .....	17
II.6.2. Action des hormones thyroïdiennes sur le système vasculaire .....	21
II.6.3. Hormones thyroïdiennes et thrombogénèse.....	21
III. Fonction thyroïdienne aux cours de l'insuffisance rénale .....	22
III.1. Axe hypothalamo – hypophyso – thyroïdien au cours de l'insuffisance rénale..	23

# Table des Matières

---

III.2. Concentration et métabolisme des hormones thyroïdiennes au de cours l'insuffisance rénale.....	24
III.3. Goitre au cours de l'IRC .....	27
III.4. Morbidité et mortalité liées aux hormones thyroïdiennes au cours de l'insuffisance rénale .....	27
III.5. Prise en charge clinique de l'hypothyroïdie au cours de l'insuffisance rénale	28
III.6. Dosage des hormones thyroïdiennes comme marqueur pronostique chez l'IRC...	30
IV. Dénutrition proteino-énergétique au cours de l'insuffiasnce rénale.....	32
IV.1. Dénutrition et mortalité chez l'IRC .....	32
IV.2. Pathogénèse de la dénutrition chez l'IRC.....	33
IV.3. Marqueurs de dénutrition proteino-calorique.....	33
IV.3.1. Marqueurs biologiques.....	33
IV.3.2. Les paramètres anthropométriques .....	34
IV.3.3. Evaluation globale subjective .....	34
IV.3.4. Méthodes biophysiques .....	34
IV.3.4.1. Mesure de la composition corporelle par bio-impédance.....	35
Méthodologie.....	37
I. Objectifs .....	37
I.1. Objectif principal.....	37
I.2. Objectifs secondaires .....	37
II. Hypothèse de travail .....	37
III. Population et Méthodes.....	37
III.1. Type d'étude .....	37
III.2. Etude des facteurs de risque .....	37
III.3. Facteurs de risque étudiés.....	38
III.4. Population .....	38
III.4.1. Taille de l'échantillon.....	38
III.4.2. Critères d'inclusion .....	39
III.4.3. Critères d'exclusion .....	39
III.4.4. Répartition des patients .....	39
III.4.5. Consentement éclairé.....	39

# Table des Matières

---

IV. Méthodes .....	40
IV.1. Interrogatoire : .....	40
IV.2. Examen physique : .....	40
IV.3. Mesures par bio-impédance .....	40
IV.3.1. Comparaison des données recueillies par BCM Fresinius versus l'absorptiométrie biphotonique à rayons X .....	41
IV.4. Examens biologiques .....	45
IV.4.1. Dosages hormonaux .....	45
IV.4.2. Dosage des hormones thyroïdiennes .....	45
IV.4.3. Créatinine plasmatique et urinaire .....	46
IV.4.4. Albuminémie .....	47
IV.4.5. C reactive protein .....	47
IV.4.6. Albuminurie/créatininurie (ACR) .....	47
IV.4.7. Bicarbonate .....	47
IV.4.8. Hémoglobine .....	47
IV.4.9. Définition des différents statuts (thyroïde et parathyroïde) .....	47
IV.4.10. Données échocardiographiques .....	48
V. Analyse statistique .....	50
Résultats .....	51
I. Caractéristiques générales de la population .....	51
I.1. Caractères généraux .....	51
I.2. Caractéristiques cliniques et biologiques .....	53
I.3. Néphropathie causale .....	53
II. Composition corporelle déterminée par bio-impédance .....	54
II.1. Indice de composition protéique corporelle mesuré par la LTI .....	54
II.2. LTI selon les stades d'IRC .....	55
II.3. Indice de composition adipeuse corporelle mesuré par la FTI .....	56
II.4. FTI selon les stades d'IRC .....	57
II.5. Mesure de surpoids IMC versus FTI .....	57
II.6. Mesure de LTI versus FTI .....	58
III. Anémie .....	58

# Table des Matières

---

III.1. Prévalence de l'anémie .....	58
IV. Anémie et stades d'IRC.....	59
V. Inflammation.....	59
VI. Parathormone .....	60
VI.1. Prévalence de l'hyperparathyroïdie.....	60
VI.2. Parathormone selon les stades d'IRC.....	60
VII. Vitamine D.....	60
VII.1. Vitamine D selon les stades de l'IRC.....	61
VIII. Statut thyroïdien .....	62
VIII.1. Distribution des patients selon le statut thyroïdien.....	62
VIII.2. Statut thyroïdien selon le stade d'IRC.....	62
VIII.3. Facteurs de risques de l'hypothyroïdie.....	64
VIII.3.1. Sexe .....	64
VIII.3.2. Age.....	64
VIII.3.3. Hypothyroïdie et CRP.....	64
VIII.3.4. Hypothyroïdie et PTH.....	65
VIII.3.5. Hypothyroïdie et anémie .....	65
VIII.3.6. Hypothyroïdie et albuminémie .....	67
VIII.3.7. Hypothyroïdie et bicarbonatémie.....	69
VIII.4. Hypothyroïdie chez le transplanté.....	70
IX. Hypothyroïdie et diurèse résiduelle chez les patients en DP.....	70
IX.1. Hypothyroïdie et indices écho-cardiographiques.....	71
IX.1.1. Fraction d'éjection du ventricule gauche.....	71
IX.2. Hypothyroïdie et composition corporelle déterminée par bio-impédance.....	72
IX.2.1. Hypothyroïdie et LTI .....	72
IX.2.2. Hypothyroïdie et FTI .....	73
IX.2.3. Hypothyroïdie et IMC : .....	74
X. Analyse par régression linéaire multiple.....	74
Discussion .....	76
I. Composition corporelle déterminée par bio-impédance .....	78
I.1. Dénutrition protéique déterminée par bio-impédance.....	78



# Table des Matières

---

I.2. Masse grasse déterminée par bio-impédance .....	79
II. Déficit en vitamine D .....	80
III. Inflammation .....	81
IV. Hyperparathyroïdie .....	81
V. Anémie .....	82
VI. Etude de l'hypothyroïdie .....	83
VI.1. Prévalence de l'hypothyroïdie clinique et infraclinique .....	83
VI.2. Prévalence du syndrome de basse T3 .....	84
VI.3. Prévalence de l'hypothyroïdie en fonction des stades de l'IRC .....	85
VI.3.1. Prévalence de l'hypothyroïdie clinique .....	85
VI.3.2. Prévalence de l'hypothyroïdie infraclinique .....	87
VI.3.3. Prévalence du syndrome de basse T3 .....	88
VI.4. Facteurs de risques de l'hypothyroïdie .....	88
VI.4.1. Age .....	88
VI.4.2. Sexe .....	90
VI.4.3. Hypothyroïdie et composition corporelle déterminée par bio-impédance	90
VI.4.3.1. Hypothyroïdie et LTI .....	90
VI.4.3.2. Hypothyroïdie et FTI .....	92
VI.4.4. Hypothyroïdie et inflammation .....	92
VI.4.5. Hypothyroïdie et statut vitaminique D .....	93
VI.4.6. Hypothyroïdie et PTH .....	94
VI.4.7. Hypothyroïdie et anémie .....	95
VI.4.8. Hypothyroïdie et albuminurie .....	96
VI.4.9. Diurèse en DP .....	96
VI.4.10. Hypothyroïdie et bicarbonatémie .....	97
VI.4.11. Hypothyroïdie et albuminémie .....	97
VI.5. Hypothyroïdie chez le transplanté .....	98
VI.6. Hypothyroïdie et paramètres échocardiographiques .....	99
VII. Analyse multi variée .....	102
VIII. Taux de T3 en tant que facteur pronostique cardiovasculaire .....	102
IX. Limites de l'étude .....	103
Conclusions et perspectives .....	105

## Table des Matières

---

I. Conclusion .....	105
II. Recommandations.....	106
III. Perspectives .....	106
Références Bibliographiques.....	108
Annexes.....	131

## Liste des tableaux

---

# Liste des tableaux

Tableau 1. Classification des stades de la maladie rénale chroniquei .....	2
Tableau 2.Effets physiologiques des hormones thyroïdiennes .....	10
Tableau 3 Principaux effets de l'hypothyroïdie .....	12
Tableau 4 Anomalies thyroïdiennes aux cours de l'insuffisance rénale chronique....	25
Tableau 5 Données recueillies par BCM .....	43
Tableau 6Répartition des patients selon les stades d'IRC .....	51
Tableau 7 Caractéristiques générales de la population totale .....	52
Tableau 8 Caractéristiques générales de la population selon le stade d'IRC .....	52
Tableau 9 Caractéristiques cliniques et biologiques de la population totale .....	53
Tableau 10 Distribution des patients selon la LTI.....	55
Tableau 11Distribution de la FTI selon les stades d'IRC .....	57
Tableau 12 Anémie selon les stades d'IRC .....	59
Tableau 13 Répartition de l'hémoglobine selon le statut thyroïdien .....	66
Tableau 14 Albuminémie selon le stade d'IRC .....	67
Tableau 15 Albuminémie selon le statut Thyroïdien.....	68
Tableau 16 Bicarbonatémie selon le statut thyroïdien.....	69
Tableau 17 Statut thyroïdien chez les transplantés.....	70
Tableau 18 Diurèse résiduelle et statut thyroïdien.....	70
Tableau 19 FEVG selon le stade d'IRC.....	72
Tableau 20 FEVG selon le stade d'IRC.....	72
Tableau 21 Statut thyroidien selon la FTI. ....	73
Tableau 22 Analyse par régression linéaire multiple.....	75
Tableau 23 Prévalence de l'hypothyroïdie chez les patients en IRC.....	86
Tableau 24 Troubles thyroïdiens et mortalité cardiovasculaire chez les patients en IRC.....	101
Tableau 25Stade de la maldie rénale chronique selon KDIGO 2012 .....	137

## Liste des Figures

---

# Liste des Figures

Figure 1.1-a.Glande thyroïde ,1-b. Follicules thyroïdiens .....	8
Figure 2 . Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes .....	11
Figure 3 Production périphérique de T3 par désiodation de T4.....	13
Figure 4 Métabolisme de la thyroxine dans le syndrome de basse T3 .....	15
Figure 5 Modèle d'interrelation entre inflammation, stress oxydatif et altération de la fonction thyroïdienne .....	17
Figure 6 Interactions entre les hormones thyroïdiennes et le système cardiovasculaire .....	18
Figure 7 Mécanisme d'action de la T3 sur le cardiomyocyte .....	20
Figure 8 Altérations thyroïdiennes et mortalité chez les patients en insuffisance rénale terminale (234).....	29
Figure 9 Hypothyroïdie et facteurs de risques cardiovasculaires traditionnels et émergents	31
Figure 10 Impédance corporelle, le corps est représenté par un ensemble de volumes cylindriques homogènes conducteurs .....	36
Figure 11 Répartition normale de la LTI selon l'âge chez la femme (11-a) et chez l'homme (11- b).....	43
Figure 12 Répartition normale de la FTI selon l'âge chez la femme (12-a) et chez l'homme (12-b).....	44
Figure 13 Distribution du rapport eau intracellulaire sur eau extracellulaire (E/I) au selon l'âge chez la femme (figure 13-a) et chez l'homme (13-b).....	44
Figure 14 Distribution de l'état d'hydratation normale selon l'age chez la femme (figure 14-a ) et chez l'homme (figure 14-b). .....	44
Figure 15 Coupe para sternale grand axe .....	49
Figure 16 Profil Doppler mitral normal (16-a) et en cas de trouble de la relaxation (16-b)...	49
Figure 17 Répartition de la population en fonction de l'âge et du sexe.....	51
Figure 18 Répartition des patients selon la néphropathie causale.....	54
Figure 19 Distribution des patients selon la LTI .....	55
Figure 20 Corrélation entre DFGe et LTI.....	56
Figure 21 Distribution des patients selon la FTI.....	57
Figure 22Corrélation des mesures FTI versus IMC.....	58
Figure 23 Corrélation des mesures LTI versus FTI.....	58
Figure 24Relation inverse entre DFGe est CRP .....	59
Figure 25 Hyperparathyroïdie selon les stades d'IRC .....	60
Figure 26 Distribution selon le statut en vitamine D .....	61
Figure 27 Statut vitaminique selon les stades d'IRC .....	61
Figure 28 Statut thyroïdien dans notre population.....	62
Figure 29 Statut thyroïdien selon le stade d'IRC .....	63

## Liste des Figures

---

Figure 30 Relation linéaire entre le DFGe et le taux de T3 .....	63
Figure 31 Relation linéaire inverse entre CRP et T3 .....	64
Figure 32 Relation inverse entre taux de PTH et T3 .....	65
Figure 33 Relation linéaire inverse entre hémoglobine et TSH .....	66
Figure 34 Relation linéaire entre taux d'hémoglobine et de T3.....	67
Figure 35 Relation linéaire entre Albuminémie et T3 .....	68
Figure 36 Relation linéaire positive entre bicarbonatémie et taux de T3.....	69
Figure 37 Relation linéaire entre diurèse résiduelle et taux de T3 chez les patients en DP... 71	
Figure 38 Relation linéaire entre LTI et taux de T3 .....	73
Figure 39 Relation inverse significative entre FTI et taux de T3.....	74
Figure 40 Corrélation entre LTI est taux de T3 chez les patients en HD.....	91
Figure 41 Corrélation vitamine D taux de T3 chez les patients hémodialysés.....	94
Figure 42 Taux de T3 , sarcopénie et mortalité cardiovasculaire au cours de l'insuffisance rénale chronique.....	104
Figure 43 Appareil BCM Fresenius .....	134
Figure 44 Principe de recueil des données .....	135
Figure 45 La courbe Cole-Cole affiche les données brutes de la mesure séparant l'eau extracellulaire et de l'eau totale.....	135
Figure 46 Le BCM calcule les paramètres finaux (hyperhydratation, masse du tissu adipeux et masse du tissu maigre) en trois étapes .....	136
Figure 47 Modèle de composition corporelle du BCM .....	136

# Acronymes et Abréviations

---

## Acronymes et abréviations

CRP	Proteine C réactive
CV	Cardio-vasculaire
DFGe	Débit de filtration glomérulaire
DP	estimé Dialyse péritonéale
DPCA	Dialyse péritonéale continue
ambulatoire	
EPO	Erythropoïétine
FT3	Tri-iodothyronine libre
FT4	Thyroxine libre
FTI	Index de masse grasse
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule
Hb	gauche Hémoglobine
HD	Hémodialyse
Hgb	Hémoglobine
HTA	Hypertension artérielle
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IC <sub>95%</sub>	Intervalle de confiance
IC	Insuffisance cardiaque
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IMC	Indice de masse corporelle
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRCT	Insuffisance rénale chronique terminale
IL1	Interleukine 1
IL6	Interleukine 6
LTI	Index de masse maigre
MC	Index de masse corporelle
MDRD	Modification of Diet in Renal
MRC	Disease Maladie rénale chronique
OH	Hyperhydratation
PAS	Pression artérielle systolique
Pmh	Par million d'habitant
PTH	Parathormone
RCV	Risque cardiovasculaire
PCR	Rapport protéine sur créatinine
rT3	urinaire T3 reverse
SIV	Septum interventriculaire
T3	Tri-iodothyronine
TA	Tension artérielle
T4	Thyroxine
TNF	Tumor necrosis factor
TSH	Thyroïde stimulating hormone
TRH	Thyroïde releasing factor
VG	Ventricule gauche

# **Introduction et Problématique**

# Introduction et Problématique

---

## I. Introduction

La maladie rénale chronique représente un véritable problème de santé publique. Aux États-Unis, en 2030, plus de 2 millions de personnes auront besoin d'une dialyse chronique ou d'une transplantation rénale (1,2). À l'heure actuelle, environ 19 millions d'adultes aux États-Unis sont aux premiers stades de la maladie. En France, en 2012, la prévalence de l'IRCT nécessitant un traitement de suppléance rénale était de 154 pmh (220).

Peu de données existent sur l'épidémiologie de la maladie rénale chronique dans les pays en voie de développement. Toutefois, en Algérie, l'augmentation des pathologies qui peuvent se compliquer d'atteinte rénale comme le diabète ( $\approx 14\%$  de la population en 2017) et l'HTA ( $> 35\%$  de la population âgée de plus de 18 ans), indique clairement que la maladie rénale chronique est en progression. Dans une étude menée au niveau de la commune de Tlemcen en 2016, la prévalence de la maladie rénale chronique tous stades confondus était de 8% (étude non publiée).

En Algérie, en 2011, plus de 14.500 patients ont été traités par hémodialyse, près de 400 patients ont bénéficié de la dialyse péritonéale, et plus de 1.000 patients vivaient avec un greffon fonctionnel (dont plus de 900 ont été transplantés en Algérie) (209). En 2019, le nombre d'hémodialisés a augmenté à plus de 23000 patients et celui des dialysés péritonéaux à plus de 800.

Une étude menée dans la commune de Batna en 2010 retrouve une prévalence de l'IRCT traitée par dialyse de 559 pmh (221).

Si l'absence d'une définition consensuelle de la MRC rendait l'établissement de l'incidence et la prévalence de la MRC difficile, en 2002, la *National Kidney Foundation* (NKF) *Kidney Disease Outcome Quality* Initiative (KDOQI) publiait la définition et la classification de la maladie rénale chronique (tableau 1) (3). En 2012, KDOQI a introduit l'albuminurie dans la classification de la maladie rénale chronique.

Les deux stades 1 et 2, au cours desquels la fonction rénale est toujours supérieure à 60 ml / min par 1,73 m<sup>2</sup>, supposent l'existence de lésions rénales pouvant se manifester par des modifications histologiques à la biopsie rénale, des anomalies sanguines ou urinaires, telles qu'une protéinurie ou des anomalies morphologiques. Les stades les plus sévères de la maladie rénale, 3, 4 et 5, sont définis par une baisse du DFG à moins de 60, 30 et 15 ml/ min respectivement.



# Introduction et Problématique

Si l'insuffisance rénale chronique terminale est la partie visible de l'iceberg, l'insuffisance rénale chronique modérée et préterminale est bien la partie immergée (215). L'absence de signes fonctionnels, les déterminants de l'accès aux soins et à la prévention influent sur le dénombrement précis de cette catégorie. La maladie rénale chronique est sous-estimée, car ignorée c'est pourtant aux stades précoces que les efforts de dépistage et de prévention doivent se concentrer.

**Tableau 1. Classification des stades de la maladie rénale chronique**

Stade	Description	DFG (ml/mn)
1	Lésions rénales avec DFG normal ou ↑	> 90
2	Avec légère diminution du DFG	60 à 89
3	Diminution modérée du DFG	30 à 59
4	Diminution importante du DFG	15 à 29
5	Insuffisance rénale terminale	<15

Aux États-Unis, les estimations de la prévalence de l'IRC modérée et préterminale avant la dialyse sont de 6600 cas pmh (215). Un Américain sur 16 aurait une clairance de la créatinine comprise entre 15 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Sur la période 1988-1994, la prévalence de la MRC est passée de 10% à 13,1 % en 1999-2004. C'est le stade 3 qui a augmenté le plus, respectivement de 5,4 % à 7,7 % (216).

## II. Problématique

La problématique de l'insuffisance rénale chronique ne se limite pas à la baisse du DFG et au risque de dialyse mais aussi à la très forte mortalité cardio-vasculaire (4).

Dans la cohorte de Framingham, l'incidence d'infarctus du myocarde observée chez les patients dialysés était dix fois plus élevée, à âge égal, que chez les patients hypertendus, si bien que ces auteurs avaient proposé le concept d'athérome « accéléré » favorisé par l'état urémique prolongé par la dialyse. Dans une étude publiée en 2009, le risque d'infarctus du myocarde chez les patients dialysés était d'environ 2% à 3% par an (224).

Une méta-analyse de 19 études basées sur la créatinine (incluant plus de 160 000 événements) a montré que pour chaque réduction de 30% du DFG, le risque d'événements vasculaires majeurs, qui inclut les événements non mortels et mortels, augmente d'environ 30% (225).

Ce sur-risque CV est probablement lié au fait que ces patients cumulent aussi bien des facteurs de risque dits classiques (HTA, diabète) que des facteurs de risque qui lui sont

## Introduction et Problématique

---

spécifiques (anémie, hyperparathyroïdie), ce qui explique que le score de Framingham, qui ne prend en compte que les facteurs de risque classiques, sous-estime le risque CV des patients en IRC (55,58). De plus certains facteurs de risque traditionnel comme l'obésité semblent protecteurs chez les patients en IRCT. Un facteur pronostique puissant chez les patients en insuffisance rénale chronique terminale est la dénutrition protéino-calorique (5, 188).

La perte de la fonction rénale aboutit à de nombreuses perturbations métaboliques et endocriniennes, souvent intriquées, qui pourraient expliquer une partie de la majoration du risque cardiovasculaire. Parmi ces perturbations, les altérations des hormones thyroïdiennes sont souvent rencontrées en pratique quotidienne. Cette impression clinique est confirmée par certaines études de prévalence notamment chez les patients en IRCT (59,143).

Il existe des données convaincantes qui suggèrent que l'hypothyroïdie infra-clinique et le syndrome de basse T3 participent à cette surmortalité cardiovasculaire (32,35). En effet, Selon les données actuelles, la tri-iodothyronine (T3) aurait un rôle de protection cardiovasculaire dans diverses pathologies, comme par exemple, la réparation des cardiomyocytes, après « agression » ischémique (37,40).

Dans ce contexte, le dosage des hormones thyroïdiennes pourraient servir de marqueur pronostique cardiovasculaire chez les patients en insuffisance rénale chronique.

Au cours de l'insuffisance rénale chronique , il existe une modification de la composition corporelle causée par une baisse de la masse protéique corporelle. Ce phénomène quasi-constant, serait lié essentiellement à la malnutrition et à l'inflammation ainsi qu'à une accélération du processus de vieillissement tissulaire (223). Cette baisse de la masse protéique s'est révélée un marqueur pronostique cardiovasculaire puissant. Elle pourrait aussi participé à la genèse des troubles thyroïdiens notamment du syndrome de basse T3. La bio-impédance permet de mesurer directement la composition corporelle.

Etant donné l'intérêt pronostique cardiovasculaire du taux de TSH et de T3, nous avons entrepris d'évaluer la fréquence de l'hypothyroïdie clinique, infraclinique et du syndrome de basse T3 au cours des différents stades d'insuffisance rénale chronique.

D'autre part, nous voulons examiner la relation entre les variations de la composition corporelle déterminées par bio-impédance et le syndrome de basse T3.

# **Synthèse bibliographique**

## I. Maladie rénale chronique

Conformément à un consensus international, les MRC sont définies par l'existence depuis plus de 3 mois d'une insuffisance rénale définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, et/ou d'une anomalie rénale morphologique ou histologique à condition qu'elle soit « cliniquement significative », et/ou d'une anomalie dans la composition du sang ou de l'urine secondaire à une atteinte rénale. Les MRC peuvent aboutir à l'insuffisance rénale terminale (IRT) et au décès.

La prise en charge d'un patient atteint d'IRC implique les considérations suivantes: dépistage, diagnostic étiologique et stadification du stade de l'IRC; identification et prise en charge les patients à haut risque de progression; prise en charge des complications de l'IRC, préparation pour un traitement de substitution, transplantation ou épuration extrarénale.

La MRC est classée en 5 stades par la *National Kidney Foundation* selon le niveau du débit de filtration glomérulaire (tableau 1).

Etant donné l'importance de l'albuminurie comme facteur pronostique rénale et cardiovasculaire et ceci indépendamment du débit de filtration glomérulaire une nouvelle stadification de la MRC intégrant le taux d'albuminurie a été introduite par les KDOKI en 2012 (226) (annexe 3).

### I.1. Diagnostic

#### I.1.1. Positif

Le diagnostic positif de maladie rénale chronique implique la mise en évidence d'anomalies persistantes pendant au moins 3 mois. Les marqueurs de l'atteinte rénale comprennent:

- Baisse du débit de filtration glomérulaire
- Albuminurie avec un rapport albumine / créatinine (ACR)  $\geq 30$  mg / g
- Anomalies du sédiment urinaire
- Anomalies électrolytiques dues à des anomalies de la fonction tubulaires
- Anomalies détectées par biopsie rénale
- Anomalies morphologiques rénales à l'imagerie
- Antécédent de transplantation rénale

Le DFG peut être estimé par différentes formules basées sur la créatinémie, l'âge et éventuellement le poids et l'ethnie.

## I.1.2. Etiologique

Les principales causes de CKD sont:

- Diabète
- Hypertension
- Glomérulonéphrite chronique
- Maladies rénales kystiques.

La recherche étiologique d'une MRC est guidée par les antécédents personnels et familiaux, l'examen physique à la recherche de signes vasculaires ou systémiques, une analyse d'urine minutieuse, à la recherche d'une protéinurie, d'une hématurie et de cylindres cellulaires. Une évaluation plus approfondie peut inclure la quantification de la protéinurie, l'échographie rénale, et une biopsie rénale. Le ionogramme sanguin et urinaire peut être utilisé pour évaluer les troubles tubulaires rénaux ; l'immunofixation des protéines sériques et urinaires peut être effectuée à la recherche d'une gammopathie monoclonale. Si une glomérulonéphrite est suspectée, une évaluation plus approfondie doit inclure la sérologie de l'hépatite, les ANCA, les anticorps anti-MBG, les anticorps antinucléaires et anti-ADN double brin.

## I.2. Complications de l'insuffisance rénale

Le rein a trois fonctions : épuration de nombreuses substances endogènes ou exogènes, régulation hydro-électrolytique et acido-basique et une fonction endocrine par la synthèse du calcitriol , de l'érythropoïétine et de diverses substances vasoactives. La perte de ces fonctions aboutit à de nombreuses complications ; les principales incluent :

- l'hypertension est conséquence et cause de la MRC , c'est un facteur de progression important de la maladie rénale
- les complications cardiovasculaires, principales causes de mortalité chez les patients en IRC
- l'anémie par déficit relatif en érythropoïétine
- les troubles minéraux et osseux lié à l'IRC incluant des anomalies phosphocalciques traditionnelles, le spectre de l'ostéodystrophie rénale et les calcifications métastatiques.
- l'acidose métabolique contribue au catabolisme des muscles squelettiques, aux troubles endocriniens et à la déminéralisation osseuse
- Syndromes urémiques , conséquence de l'accumulation de toxines urémiques , comprend anorexie, nausées, asthénie , cachexie, prurit, syndrome des jambes sans repos, troubles du sommeil et dysfonction sexuelle .

## II. Thyroïde

### II.1. Anatomie

La glande thyroïde a un poids de 15 à 20 g, elle est située entre les vertèbres C5-T1, devant la trachée et sous le larynx. Elle est composée de deux lobes (lobus dexter et lobus sinister) et de l'isthme qui les lie ensemble (figure 1). La capsule glandulaire qui est le folium interne et externe de la glande thyroïde est enveloppée par une capsule fibreuse. La glande thyroïde est nourrie par une artère thyroïde supérieure qui est une branche de la carotide externe et une artère thyroïde inférieure qui est une branche de la sous-clavière (8).

### II.2. Embryologie

La glande thyroïde commence à se développer vers le 24<sup>e</sup> jour de gestation à partir des cellules épithéliales endodermiques sur la surface médiane du plancher pharyngé - le foramen cecum. Elle se développe caudalement jusqu'au bourgeon médian de la langue, qui provient de la première arche pharyngée, et rostralement jusqu'à la copule, qui se développe à partir de la deuxième poche pharyngée. À la septième semaine de gestation, la glande thyroïde descend en avant de l'os hyoïde, du cartilage thyroïdien et du cartilage des cricoïdes pour se reposer en avant de la trachée. Le trajet de descente est marqué par le canal thyroglosse, une structure tubulaire du tissu thyroïdien, qui s'efface généralement complètement entre la 7<sup>e</sup> et la 10<sup>e</sup> semaine de gestation (8)

### II.3. Physiologie thyroïdienne

La glande thyroïde sécrète deux hormones majeures, la thyroxine (T4) et la tri-iodothyronine (T3), indispensables au fonctionnement normal de divers processus physiologiques, affectant pratiquement tous les tissus (7). La régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes est assurée par le système hypothalamo-hypophyso-thyroïdien. Un déficit en hormones thyroïdiennes peut avoir de nombreuses conséquences parfois graves si elles ne sont pas traitées.

Les lobes de la thyroïde contiennent de nombreux follicules, qui représentent les unités fonctionnelles de la glande (Figure 2). Chaque follicule est rempli d'une substance, appelée colloïde, dont le constituant majeur est une glycoprotéine appelée thyroglobuline. La thyroïde stocke une quantité considérable d'hormones thyroïdiennes dans le colloïde, qu'elle sécrète en cas de besoin (9).

La glande thyroïde sécrète deux hormones thyroïdiennes, la thyroxine (T4) et la tri-iodothyronine (T3). Elle sécrète également la calcitonine, une hormone impliquée dans le

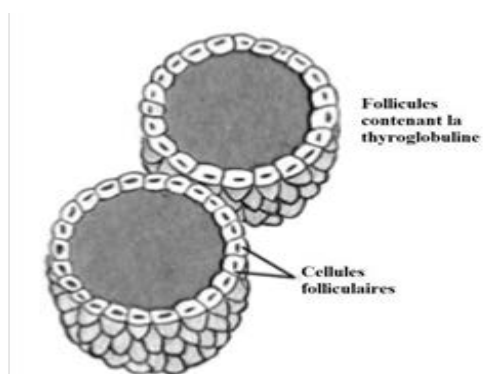
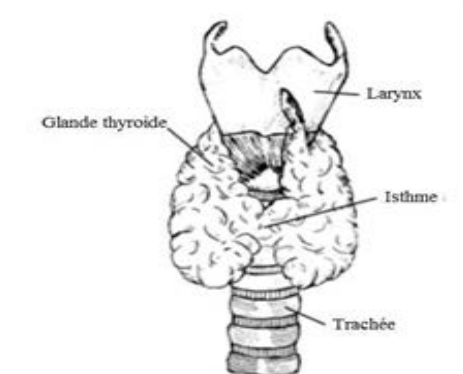
## Synthèse Bibliographique

métabolisme osseux. La T4 est la plus abondante, mais la T3 est la plus active, et est considérée comme la principale hormone thyroïdienne

La T4 constitue 80 % de la production hormonale thyroïdienne, le reste étant constitué par la 3, 3, 5 tri-iodothyronine (T3) (10). La T4 représente environ 90 % de l'iode fixé aux protéines. Seuls 20 % de la T3 circulante sont directement sécrétés par les cellules thyroïdiennes, 80 % proviennent de la désiodation périphérique (foie, rein, cœur, muscle) par des 5' désiodases de la T4. La demi-vie sanguine de la T4 est de sept jours, celle de la T3 de 24 heures. La T4 et la T3 circulent dans le sang sous deux formes en équilibre : l'une libre, l'autre liée à des protéines de transport.

Chez un sujet euthyroïdien, plus de 99,9 % de la T4 circulante et 99,7 % de la T3 circulante sont liées à des protéines : 75 à 80 % à la thyroxin binding globulin (TBG); 15 à 20 % à la pré albumine ou transthyrétine (TTR); 5 à 10 % à l'albumine. Seules les fractions libres, traversent la membrane capillaire. Le transport des hormones aux cellules cibles est proportionnel à la concentration d'hormone libre. L'hypothèse selon laquelle la concentration d'hormone libre déterminée in vitro est un indicateur des effets de l'hormone in vivo ne constitue au mieux qu'une approximation (11). Les récepteurs des hormones thyroïdiennes appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires. Leur ligand préférentiel est la T3, ce qui explique que l'hormone active soit la T3 et non la T4 qui est en quelque sorte une pro hormone.

De nombreuses fonctions corporelles sont influencées par les hormones thyroïdiennes. (Tableau 1). L'un des effets les plus significatifs des hormones thyroïdiennes concerne le taux métabolique de base, qui est défini comme la mesure de la consommation d'oxygène au repos (12).



## Synthèse Bibliographique

---

1-a

1 -b

**Figure 1.1-a. Glande thyroïde ,1-b. Follicules thyroïdiens**

Les bilans calcique et hydrique ainsi que la fonction hépatique sont également influencés par les hormones thyroïdiennes (13). Le métabolisme des graisses est majoré par les hormones thyroïdiennes. Elles sont nécessaires à la lipogenèse dans les cellules hépatiques et adipeuses.

La mobilisation des acides gras des tissus adipeux se produit en présence d'hormones thyroïdiennes, ce qui augmente la concentration plasmatique en acides gras. Les hormones thyroïdiennes influent également le taux de cholestérol (13).

Les hormones thyroïdiennes sont essentielles à la croissance et à un développement normal pendant l'enfance. La maturation squelettique se produit grâce à la relation synergique entre les hormones thyroïdiennes et l'hormone de croissance, la somatomédine, et d'autres facteurs de croissance.

La maturation postnatale du système nerveux central dépend aussi des hormones thyroïdiennes (14). Chez les sujets hypothyroïdiens, la croissance cérébrale et cérébelleuse et la myélinisation nerveuse sont fortement retardées (Tableau 2).

La TSH constitue le principal régulateur de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes. Cette hormone hypophysaire intervient dans chaque étape de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes (15). En plus de stimuler la sécrétion des hormones thyroïdiennes, la TSH est également responsable du maintien de l'intégrité structurelle de la glande thyroïde.

Lorsque la TSH est absente, la glande thyroïde s'atrophie et sécrète très peu d'hormones. À l'inverse, une stimulation soutenue de la TSH entraîne une hypertrophie et une hyperplasie folliculaire.

La sécrétion d'hormones thyroïdiennes est régulée par un processus de rétroaction négative impliquant l'hypothalamus, l'hypophyse antérieure et la glande thyroïde (Figure 3). L'hormone d'initiation de ce processus, la TRH (thyrotropin releasing hormone), est synthétisée et stockée dans l'hypothalamus. Lorsque le taux d'hormones thyroïdiennes plasmatiques baisse, la TRH est libérée dans le système porte hypothalamo-hypophysaire et circule dans l'hypophyse antérieure pour stimuler la sécrétion de TSH. La libération de TSH par l'hypophyse stimule la sécrétion et la synthèse d'hormones thyroïdiennes. Inversement, les hormones thyroïdiennes circulantes



## Synthèse Bibliographique

---

inhibent la sécrétion de TSH, diminuant ainsi la synthèse et la sécrétion d'hormones thyroïdiennes(13).

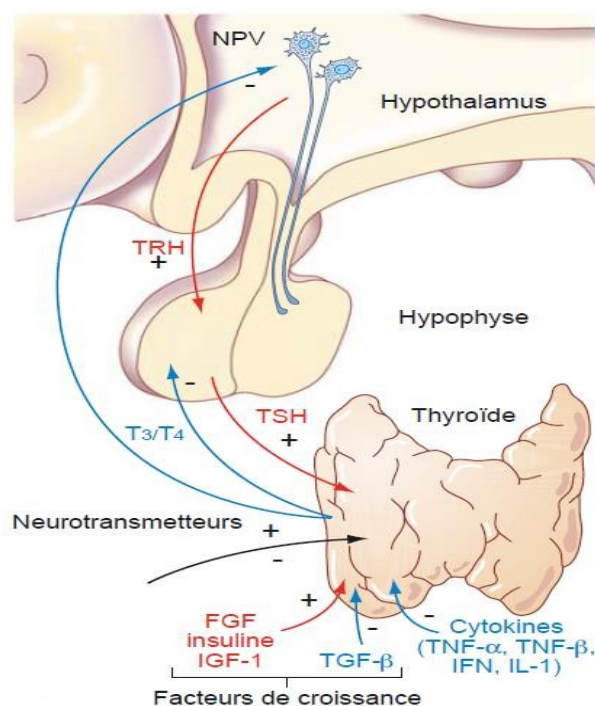
D'autres facteurs modulent également la fonction thyroïdienne. Il s'agit par exemple des multiples afférences neuronales qui stimulent ou inhibent la libération de la TRH. D'autres facteurs agissent directement sur la thyroïde comme les neurotransmetteurs produits par les extrémités axonales des nerfs du système nerveux végétatif, certaines cytokines, le cortisol la leptine, ou certains facteurs de croissance (13).

## Synthèse Bibliographique

**Tableau 2. Effets physiologiques des hormones thyroïdiennes**

<b>Système</b>	<b>Effets</b>
<b>Cardiovasculaire</b>	<p>Augmente la fréquence cardiaque</p> <p>Augmente la force des contractions cardiaques</p> <p>Augmente le débit cardiaque</p> <p>Favorise la vasodilatation périphérique</p>
<b>Système nerveux central</b>	<p>Indispensable au développement normal du cerveau, tel que la croissance cérébelleuse et la myélinisation nerveuse.</p> <p>Nécessaire au développement intellectuel normal du nourrisson</p> <p>Nécessaire pour la stabilité émotionnelle chez l'adulte</p>
<b>Digestif</b>	<p>Augmente l'appétit</p> <p>Augmente la sécrétion des «sucs digestifs» Augmente la motilité gastrique</p>
<b>Hématologique</b>	<p>Stimule l'érythropoïèse</p>
<b>Métabolique</b>	<p>Affecte profondément le métabolisme oxydatif</p> <p>Augmente la consommation d'oxygène dans tous les tissus sauf le cerveau, les gonades et la rate</p> <p>Favorise la production de chaleur</p> <p>Influence la synthèse et la dégradation des glucides, des lipides et des protéines</p>
<b>Respiratoire</b>	<p>Influence le développement pulmonaire</p> <p>Nécessaire pour la production de tensioactifs</p> <p>Augmente la fréquence et la profondeur des respirations</p>
<b>Squelette</b>	<p>Favorise indirectement la croissance par des actions sur l'hypophyse</p> <p>Agit en synergie avec l'hormone de croissance et d'autres facteurs de croissance qui favorisent la formation osseuse</p> <p>Affecte directement la maturation squelettique</p> <p>Nécessaire au développement dentaire</p>
<b>Peau</b>	<p>Nécessaire à la croissance et à la maturation de l'épiderme et des follicules pileux</p>

## Synthèse Bibliographique



**Figure 2 . Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes**

FGF : *fibroblast growth factor*; IFN : interféron ; IGF-1 : *insulin-like growth factor* ;

IL-1 interleukine , 1 ; TGF : *transforming growth factor* ; TNF : *tumor necrosis factor*.

## II.4. Désiodation périphérique et syndrome de basse T3

### II.4.1. Production périphérique de T3 à partir de T4

Comme précisé plus haut, 80 % de la T3 provient de la désiodation périphérique de la T4. La transformation de la T4 en T3 résulte d'une monodésiodation. Selon l'enzyme qui en est responsable et la position de l'atome d'iode retiré, cette monodésiodation aboutit à la production de la T3 active ou d'une forme inactive : la reverse T3 (rT3). Trois enzymes sont responsables de la désiodation périphérique : La désiodase de type I (DI), de type II (DII) et de type III (DIII) (15).

## Synthèse Bibliographique

<b>Tableau 3 Principaux effets de l'hypothyroïdie</b>	
Système	Effets
<b>Taux métabolique basal (TMB) / régulation de la température</b>	<p>TMB inférieur à la normale</p> <p>Baisse de la température corporelle</p> <p>Intolérance au froid</p> <p>Diminution de l'appétit</p> <p>Gain de poids</p> <p>Sensibilité réduite aux catécholamines</p>
<b>Métabolisme des glucides</b>	<p>Diminution du métabolisme du glucose</p> <p>Dégradation retardée de l'insuline</p> <p>Risque accru d'hypoglycémie</p>
<b>Cardiaque</b>	<p>Baisse du voltage de tous les complexes</p> <p>Intervalle PR prolongé</p> <p>Onde T aplatie ou négative Diminution de la contractilité</p> <p>Diminution de fréquence cardiaque</p> <p>Pression artérielle diminuée</p>
<b>Système nerveux central</b>	<p>Retard de développement du cerveau chez les nourrissons</p> <p>Retard mental</p>
<b>Digestif</b>	<p>Diminution de la motilité digestive</p> <p>Constipation</p>
<b>Hématopoïétique</b>	<p>Anémie</p>
<b>Musculaire</b>	<p>Muscles extrêmement lents</p> <p>Relaxation lente après contraction</p>
<b>Squelette</b>	<p>Retard de croissance squelettique chez les enfants</p> <p>Retard de la croissance dentaire</p>

## Synthèse Bibliographique

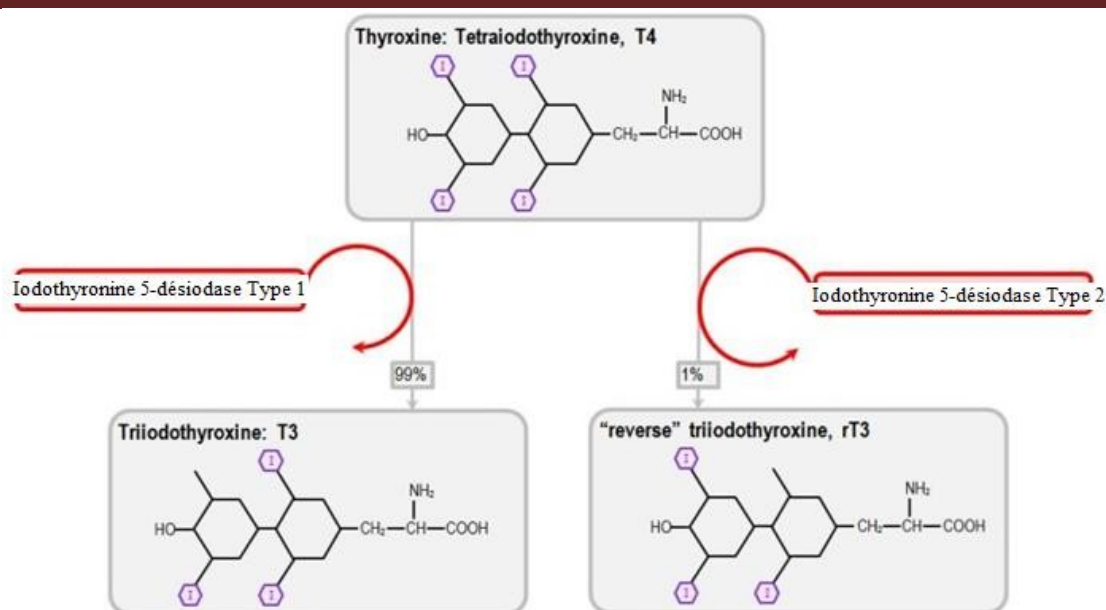


Figure 3 Production périphérique de T3 par désiodation de T4

### II.4.2. Altération de la Désiodation périphérique et syndrome de basse T3

Le syndrome de basse T3 est caractérisé par une baisse de la T3 sans modification de la TSH. Ce syndrome est retrouvé dans certaines situations aiguës sévères (maladies catabolisantes, infarctus myocardique, postopératoire, etc.). De nombreuses hypothèses, non exclusives, ont été proposées : altération de l'activité enzymatique des désiodases, anomalies de captations des hormones thyroïdiennes, émoussement de la réponse hypothalamo--hypophysaire à l'action des hormones thyroïdiennes (16,17). Il semble que certaines cytokines inflammatoires jouent un rôle clé dans la genèse de ces troubles (17) (figure 4).

La désiodase de type I (DI) ôte un atome d'iode de la position 5 ou 5' de l'anneau phénol de la T4, de la T3 ou de leurs métabolites successifs. Son substrat préférentiel est la rT3 mais elle permet aussi la production de T3 active par désiodation de la T4.

Le rôle de la désiodase de type 1 dans la pathogenèse du syndrome de basse T3a été largement étudié ; la désiodase de type 1 étant impliquée dans la production de T3 plasmatique (qui diminue au cours de la maladie) via la désiodation de l'anneau externe, et dans la clairance de la rT3 (entraînant une élévation des concentrations de rT3 pendant la maladie) via une désiodation de l'anneau interne.

## Synthèse Bibliographique

---

La désiodase de type 1 est localisée dans la membrane plasmique et largement exprimée dans le foie, les reins, la thyroïde et l'hypophyse. Cette enzyme est régulée positivement par la T3. Il existe une diminution marquée de l'expression de l'ARNm de la désiodase de type 1 dans le foie et de son activité chez les patients gravement malades et dans divers modèles animaux de syndrome de basse T3 (17).

La désiodase de type 2 (DII) est une 5'-désiodase. Son substrat préférentiel est la T4 et elle est surtout présente dans le système nerveux central (dont l'hypophyse), le tissu adipeux et le muscle (15).

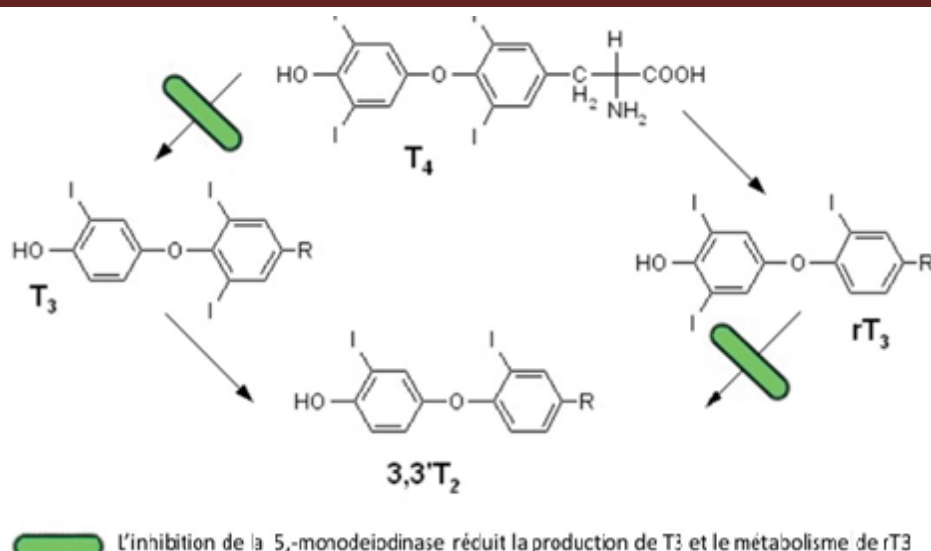
La désiodase de type 2 est régulée négativement par la T3, tandis que la T4 et la rT3 (qui sont tous deux des substrats de la désiodase de type 2) augmentent l'activité de la désiodase de type 2. De nombreuses études ont démontré le rôle majeur de la désiodase de type 2 dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.

Le rôle de la désiodase de type 2 dans le syndrome de basse T3 est controversé. On a suggéré que le manque de réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien à la baisse des hormones thyroïdiennes plasmatiques serait dû à une production accrue de T3 via une activité élevée de la désiodase de type 2 dans des tanocytes (cellules spécialisées de la paroi du troisième ventricule) (18,19).

Un rôle causal des cytokines inflammatoires a été suggéré, car l'administration de lipopolysaccharides entraîne une augmentation rapide des cytokines pro-inflammatoires, y compris TNF-alpha, IL-1 et IL-6. Le promoteur de la désiodase de type 2 contient des éléments sensibles au facteur nucléaire (NF) -kappa-B - et est donc sensible aux voies de transduction du signal inflammatoire (20). Le NF-kappa-B est ainsi considéré comme un médiateur possible de l'augmentation induite par l'inflammation de l'expression de la désiodase de type 2 dans l'hypothalamus.

La désiodase de type 3 est localisée dans la membrane plasmique des cellules et peut être considérée comme la principale enzyme inactivatrice des hormones thyroïdiennes, car elle catalyse la désiodation de T4 et de T3, entraînant la production de rT3 et de rT2, biologiquement inactifs. La désiodase de type 3 est fortement exprimée dans le placenta au cours du développement fœtal et protège le fœtus contre la surexposition à la T3. Chez l'adulte, la désiodase de type 3 est exprimée dans les neurones du cerveau, le foie et certaines parties du système immunitaire, bien que les niveaux physiologiques soient considérablement faibles (21).

## Synthèse Bibliographique



**Figure 4 Métabolisme de la thyroxine dans le syndrome de basse T<sub>3</sub>**

On observe une légère augmentation de l'activité de la désiodase de type 3 dans le foie des patients gravement malades.

Au cours d'une maladie grave prolongée, une diminution de l'apport alimentaire pourrait être un facteur important dans la régulation des désiodases hépatiques. Un jeûne de 36 heures ou une réduction de 50% de l'apport alimentaire pendant 3 semaines entraîne une augmentation marquée de l'expression et de l'activité de la désiodase de type 3 dans le foie. Comme une maladie prolongée est associée à une diminution persistante de l'apport alimentaire, les différences d'activité de la désiodase de type 3, entre les différents modèles de maladie, pourraient s'expliquer par le rôle dominant de la réduction de l'apport alimentaire. La leptine est l'une des principales hormones sensibles à la prise alimentaire. En cas d'inflammation aiguë, les taux de leptine plasmatique sont plus élevés via IL-1 bêta, alors que les taux de leptine sérique sont diminués dans les cas de maladie grave prolongée (21).

La désiodase de type 1 est une sélénoprotéine ; Comme la carence en sélénium est fréquente chez les patients gravement malades, certains suggèrent que cette carence pourrait contribuer au dysfonctionnement de la désiodase de type 1 (215). Les cytokines (par exemple, IL-1 bêta, TNF-alpha, interféron-gamma) diminuent l'ARN messager de la désiodase de type 1 (ARNm) in vitro. La désiodase de type 1 n'existe pas dans l'hypophyse, où les taux de T<sub>3</sub> se situent dans la plage de référence, du fait de la désiodation locale. Cela indique qu'il existe une augmentation de la conversion intra pituitaire de T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub> en raison de l'activité de la désiodase de type 2 spécifique de l'hypophyse et du cerveau.

## Synthèse Bibliographique

---

Une explication alternative est qu'une baisse de la captation de T4 dans les tissus, consécutive à une carence en cofacteurs cytosoliques (par exemple, le nicotinamide adénine. Di nucléotide phosphate [NADPH], glutathion) entraîne une diminution du substrat pour la désiodase de type 1 (21, 24).

En outre il a été démontré que des facteurs sériques, tels que la bilirubine, les acides nucléiques, l'acide furanoïque, l'acide hippurique et le sulfate d'indoxyle, présents dans diverses conditions associées au syndrome de basse T3, inhibaient le transport des hormones thyroïdiennes (23).

### **II.5. Hormones thyroïdiennes et inflammation / stress oxydant**

Comme discuté plus haut, certaines données indiquent que les cytokines jouent un rôle dans les anomalies de la fonction thyroïdienne, notamment dans la pathogenèse du syndrome de basse T3, en particulier l'interleukine (IL) -1, l'IL-6, le facteur de nécrose tumorale (TNF) -alpha et l'interféron bêta (18). Les cytokines affecteraient l'hypothalamus, l'hypophyse ou d'autres tissus, en inhibant la sécrétion de TSH, de TRH, d'hormones thyroïdiennes. Les cytokines diminueraient également l'activité de la désiodase de type 1 et la capacité de liaison aux récepteurs nucléaires de T3 (figure 5).

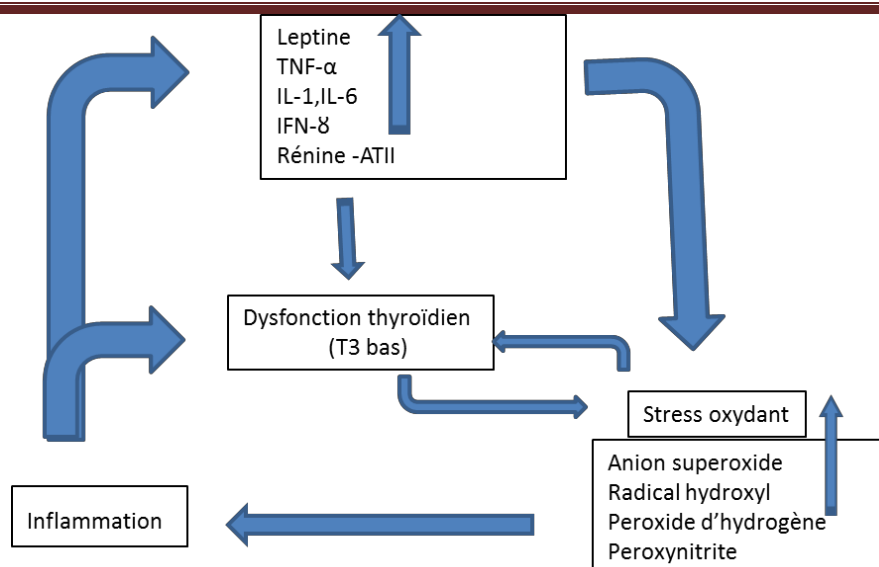
De même, plusieurs étapes de la voie de synthèse des hormones thyroïdiennes seraient régulées négativement par les cytokines, directement au niveau des thyrocytes, conduisant finalement à une diminution de la sécrétion de T4 et de T3 (17).

L'interféron gamma a une action inhibitrice sur de nombreuses actions de la TSH, au niveau des thyrocytes : sécrétion d'hormone thyroïdienne, sécrétion de thyroglobuline, expression de l'ARNm de la thyroglobuline induite par la TSH, expression de la peroxydase thyroïdienne. Il a également été démontré dans un modèle animal que l'interféron gamma inhibait l'augmentation de l'expression du symporteur d'iodure de sodium (NIS), induite par la TSH dans les thyrocytes, entraînant une diminution de l'absorption d'iodure. En outre, la surexpression de l'interféron-gamma dans les cellules thyroïdiennes chez une souris transgénique conduit à une hypothyroïdie primaire en raison d'une diminution significative de l'expression de l'ARNm et de la protéine NIS (26).

Le TNF-alpha inhibe la production et la libération de thyroglobuline induite par la TSH dans des thyrocytes en culture. Le TNF-alpha inhibe également l'expression de la protéine NIS dans les cellules FTRL-5 de rat. Il a également été démontré que les cytokines inhibent l'expression et l'activité de la désiodase de type 1 (17).



## Synthèse Bibliographique



**Figure 5** Modèle d'interrelation entre inflammation, stress oxydatif et altération de la fonction thyroïdienne

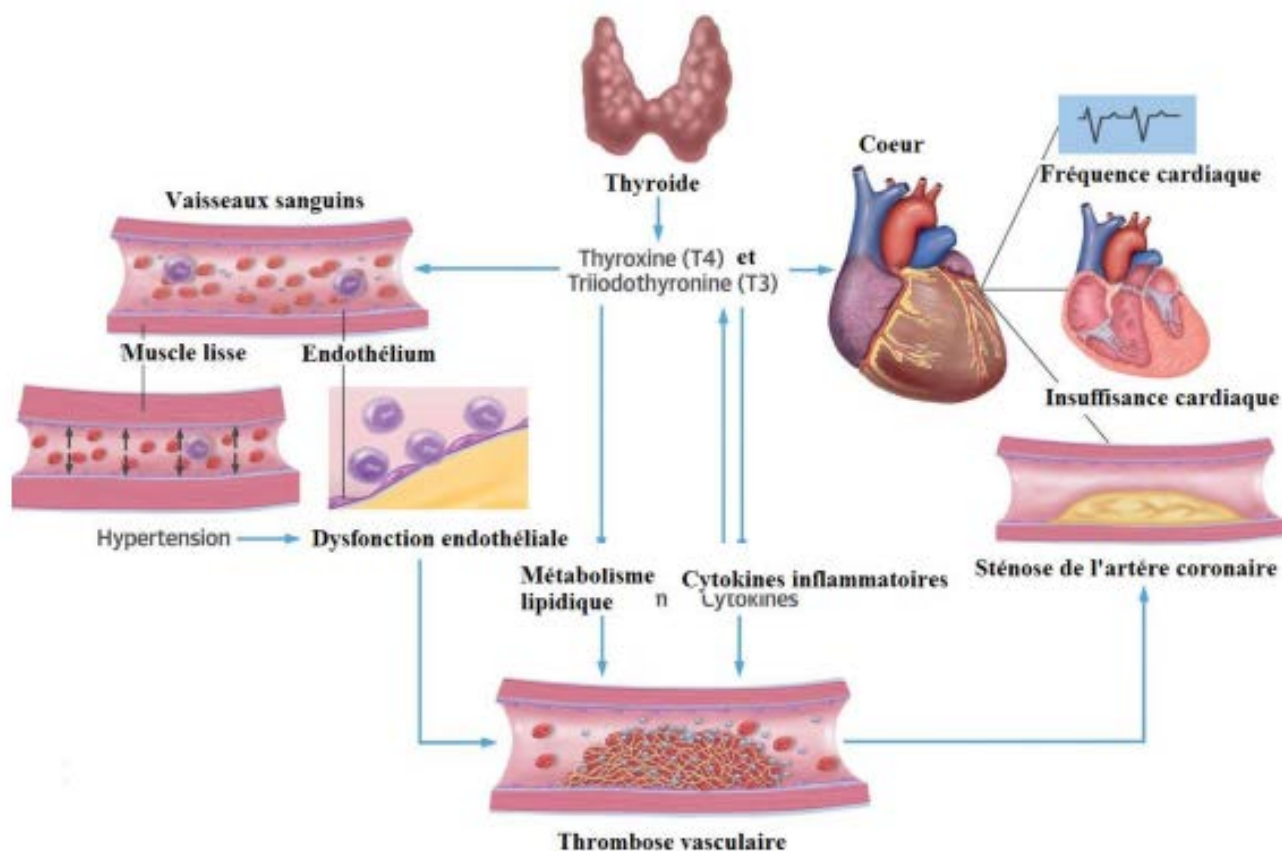
## II.6. Hormones thyroïdiennes et système cardiovasculaire

Les actions physiologiques et physiopathologiques des hormones thyroïdiennes sur le système cardiovasculaire ont été largement étudiées (figure 6). Il est bien connu que les systèmes cardiovasculaire et endocrinien sont étroitement liés, dans les conditions physiologiques (30,31). L'hormone thyroïdienne a un rôle homéostatique sur le système cardiovasculaire, en particulier en présence d'insuffisance cardiaque (32).

### II.6.1. Action des hormones thyroïdiennes sur le cardiomyocyte

De nombreuses données suggèrent que la T3 joue un rôle important dans la modulation de la fonction cardiaque (33,34). Fait important, il n'existe pas de conversion de T4 en T3 dans les cardiomyocytes ; il s'ensuit que le tissu cardiaque est entièrement dépendant du T3 formé dans les autres tissus (foie et muscle essentiellement). En raison de leur nature lipophile, les T3 et T4 peuvent facilement diffuser à travers la membrane cytoplasmique des cardiomyocytes.

## Synthèse Bibliographique



**Figure 6 Interactions entre les hormones thyroïdiennes et le système cardiovasculaire**

La T3 lipophile pénètre dans le noyau et se lie aux récepteurs nucléaires inactifs des hormones thyroïdiennes, qui sont codés par les familles de proto-oncogènes c-erbA. Le complexe hormone –récepteur reconnaît l'une des nombreuses séquences d'ADN dans la région de l'amplificateur des gènes cibles (32). La liaison du complexes T3-récepteur à l'ADN régule l'expression des gènes, codant pour les protéines cardiaques structurales et fonctionnelles impliqués dans la régulation de cycle du calcium dans le cardiomyocyte (38).

En plus de son action génomique décrite ci-dessus, la T3 a une action non génomique sur le cardiomyocyte notamment sur les canaux ioniques (figure 7). Ainsi, la T3 module la fréquence cardiaque, la contractilité cardiaque et la résistance périphérique artérielle, essentielles pour préserver à la fois la morphologie et les performances cardiaques. Dans ces circonstances, il est facile de comprendre pourquoi une modification de la fonction thyroïdienne chez les patients atteints de troubles cardiovasculaires pourrait modifier l'expression des gènes cardiaques et contribuer à l'altération de la fonction cardiaque.

Le syndrome de basse T3 a été retrouvé, chez environ 30% des patients atteints d'insuffisance cardiaque, associé à une insuffisance cardiaque de stade fonctionnel III – IV de la New York Heart Association (NYHA) (34). De plus, le syndrome de basse T3 est considéré comme un prédicteur pronostique puissant de mortalité chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque,

## Synthèse Bibliographique

---

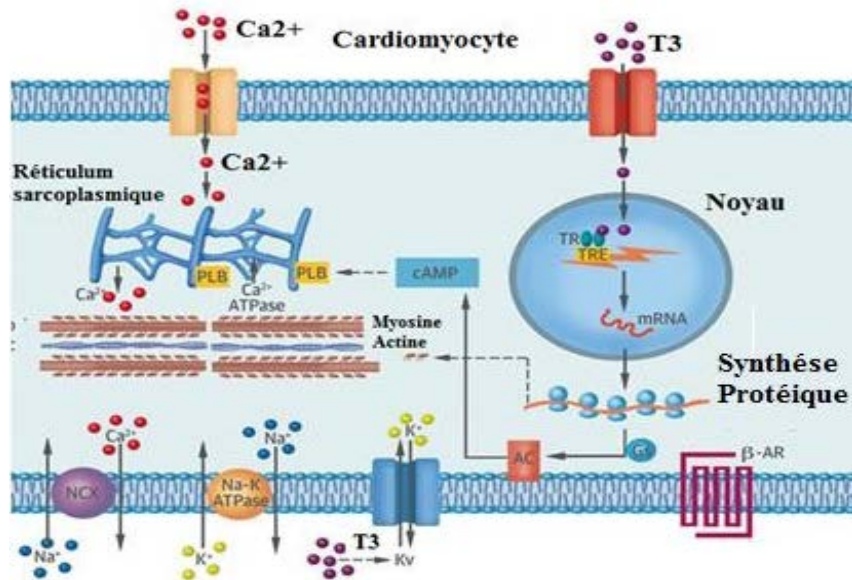
contribuant à la détérioration progressive de la fonction cardiaque et au remodelage du myocarde au cours de l'insuffisance cardiaque (35).

Une revue systématique et une méta-analyse visant à clarifier le lien entre l'hypothyroïdie et la mortalité, toutes causes confondues, ainsi que la mort cardiaque et / ou l'hospitalisation de patients atteints d'insuffisance cardiaque, ont été menées par Ning et al (35). Les auteurs ont découvert que l'hypothyroïdie était associée à une augmentation de la mortalité, toutes causes confondues, ainsi qu'à une mortalité cardiaque et / ou à une hospitalisation chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

L'anomalie cardiaque la plus courante au cours de l'hypothyroïdie infra clinique est un dysfonctionnement diastolique ventriculaire gauche, caractérisé par un relâchement ralenti du myocarde et une insuffisance de remplissage ventriculaire (80).

Il existe également des données montrant que l'hypothyroïdie entraîne une susceptibilité accrue à la fibrillation auriculaire (6,36), assez similaire à l'hyperthyroïdie, mais affectant d'autres paramètres électro physiologiques. L'hypothyroïdie modifie l'expression et la fonction des canaux ioniques cardiaques, diminue la fréquence cardiaque et prolonge le temps de récupération du nœud sinusal et la période réfractaire auriculaire.

## Synthèse Bibliographique



**Figure 7 Mécanisme d'action de la T3 sur le cardiomyocyte**

La T3 a des effets génomiques et non génomiques sur le myocyte cardiaque. Les effets génomiques sont médiés par le transport du T3 plasmatique dans le myocyte cardiaque et la liaison à son récepteur, qui, à son tour, régule la transcription de gènes cardiaques spécifiques. Les gènes régulés positivement sont transcrits et les gènes régulés négativement sont réprimés en présence de T3. Les mécanismes non génomiques comprennent la modulation directe des canaux ioniques membranaires.

AC = adénylyl cyclase ;  $\beta$ -AR = récepteur  $\beta$ -adrénergique ;  $\text{Ca}^{2+}$  = ions calcium ;  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase = réticulum sarcoplasmique adénosine tri phosphatase calcique ; AMPc = adénosine mono phosphate cyclique ; GS = protéine G stimulatrice (liaison aux nucléotides de guanine) ;  $\text{K}^{+}$  = ions potassium ; Kv = canal ionique de potassium dépendant de la tension ; ARNm = acide ribonucléique messenger ; Na-K ATPase = adénosine tri phosphatase sodium-potassium ; Na<sup>+</sup> = ions sodium ; NCX = échangeur sodium-calcium ; PLB = phospholamban ; T3 = tri-iodothyronine ; TR = récepteur des hormones thyroïdiennes ; TRE = élément de réponse aux hormones thyroïdiennes.

Chez les patients hypothyroïdiens, une augmentation du collagène auriculaire interstitiel peut contribuer à allonger la période réfractaire et provoquer une hétérogénéité de la conduction, favorisant ainsi la formation de courant de rentrée. D'autre part, le remodelage et la dispersion des canaux ioniques peuvent augmenter l'arythmogénèse de la fibrillation auriculaire (82, 38).

## Synthèse Bibliographique

### II.6.2. Action des hormones thyroïdiennes sur le système vasculaire

Les effets des hormones thyroïdiennes sur le système vasculaire comprennent les mécanismes génomiques et non génomiques qui se produisent à la fois au niveau des muscles lisses vasculaires et des cellules endothéliales. Les effets non génomiques comprennent l'activation des canaux ioniques ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) et la régulation de voies de transduction de signal spécifiques. L'activation des voies de la phosphatidylinositol 3-kinase et de la sérine / thréonine protéine kinase provoque la production d'oxyde nitrique endothélial, conduisant à une réduction de la résistance vasculaire systémique par ses effets sur les cellules musculaires lisses vasculaires (39, 81). Plusieurs études ont montré que les hormones thyroïdiennes régulent la production d'oxyde nitrique endothélial et le tonus vasculaire, et que les patients atteints d'hypothyroïdie (clinique et infra-clinique) présentent des anomalies de la fonction endothéliale, qui s'améliorent après traitement hormonal substitutif (40).

De plus, la T3 peut produire un effet vasodilatateur dans les heures qui suivent son administration à des patients subissant un pontage coronarien (41). Des effets similaires sont observés lorsque les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique sont traités par T3 en intraveineux (42). Ainsi, la T3 possède les propriétés pharmacologiques uniques d'un agent inodilatateur agissant principalement sur la dysfonction diastolique.

Le système vasculaire pulmonaire n'est pas aussi sensible aux effets vasodilatateurs des hormones thyroïdiennes que le système vasculaire systémique (43). Une hypertension artérielle pulmonaire qui disparaît après le retour à l'état euthyroïdien a été rapporté chez des patients atteints de thyrotoxicose, principalement en raison d'une baisse du débit cardiaque.

### II.6.3. Hormones thyroïdiennes et thrombogénèse

L'hypothyroïdie est associée à une augmentation des marqueurs de thrombogénèse (taux de fibrinogène et de facteur X) (44,45).

Des études portant sur la coagulation au cours de l'hypothyroïdie manifeste ont donné des résultats contradictoires, avec 2 études montrant une hypercoagulabilité (47,48) et une montrant une augmentation de la fibrinolyse (49). Fait intéressant, une étude comparant des patients atteints d'hypothyroïdie modérée à des témoins euthyroïdiens a révélé que les patients atteints d'hypothyroïdie modérée avaient une activité fibrinolytique diminuée et étaient plus sensibles à la formation de caillots (50).

## Synthèse Bibliographique

---

Dans une étude, l'activité du facteur VII et le rapport activité du facteur VII / antigène VII était significativement augmentés chez des patientes avec hypothyroïdie infraclinique par rapport aux témoins (51). Une autre étude a montré une diminution de l'activité antithrombine III et une augmentation des taux de fibrinogène, du facteur VII et de l'antigène de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène chez les patients en hypothyroïdie infra clinique pouvant expliquer un état d'hypercoagulabilité potentiel (52).

Les effets des hormones thyroïdiennes sur la fonction plaquettaire ne sont pas clairs (51). Une étude utilisant la chambre Badimon, un modèle ex vivo de rupture de plaque dans une artère coronaire modérément sténosée, a montré une augmentation du thrombus chez les patients atteints d'hypothyroïdie infra clinique 7 à 10 jours après un infarctus du myocarde ST moins comparativement aux patients euthyroïdiens, malgré une double thérapie antiplaquettaire (52). Cet état thrombogène accru peut, en partie, expliquer le risque CV plus élevé observé chez les patients atteints d'hypothyroïdie infra clinique. En résumé, la carence en hormones thyroïdiennes peut altérer les voies de la coagulation, bien que la pertinence clinique précise de ce résultat ne soit pas claire.

### III. Fonction thyroïdienne aux cours de l'insuffisance rénale

L'importance et la complexité des interactions entre les hormones thyroïdiennes et la fonction rénale sont reconnues depuis des décennies. Pendant la croissance, les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans le développement rénal normal (12).

Les hormones thyroïdiennes jouent également un rôle dans le maintien d'une fonction rénale normale avec leurs effets sur le bilan de l'eau et des électrolytes. Inversement, Le rein joue un rôle important dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes.

Une maladie thyroïdienne fonctionnelle est également observée plus fréquemment chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale chronique. L'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie sont associées à des modifications de la perfusion et de la fonction rénale et de l'homéostasie de l'eau et des électrolytes.

En cas d'insuffisance rénale, la synthèse, la sécrétion, le métabolisme et l'élimination des hormones thyroïdiennes subissent des modifications importantes (63).

L'insuffisance rénale chronique semble associée à une prévalence plus élevée d'hypothyroïdie clinique et infra clinique (62). La prévalence de l'hypothyroïdie dans l'IRT se situerait entre 0% et 9,5%. Kaptein et al ont trouvé que la fréquence de l'hypothyroïdie clinique était 2,5 fois

## Synthèse Bibliographique

---

plus élevée chez les patients dialysés que chez les patients présentant d'autres affections chroniques (63).

L'hypothyroïdie, au cours de l'urémie, est plus fréquente chez les femmes et est associée à une fréquence accrue de titres élevés d'anticorps antithyroïdiens (64), il semble également que la fréquence de l'hypothyroïdie, principalement de type infra clinique, augmentait à mesure que le DFG diminuait. Ces résultats peuvent être difficiles à interpréter, car la prévalence d'autres affections auto-immunes est plus élevée chez ce groupe de patients, ce qui en soi induit un risque plus élevé de maladie thyroïdienne.

L'évaluation clinique de l'état de la thyroïde peut être très difficile dans le contexte d'une insuffisance rénale chronique. De nombreux signes et symptômes, tels que la léthargie, la pâleur et l'hypothermie, peuvent être indiscernables. Une évaluation biochimique et une interprétation attentive sont donc nécessaires.

### **III.1. Axe hypothalamo – hypophyso – thyroïdien au cours de l'insuffisance rénale**

La fonction thyroïdienne semble affectée de différentes manières au cours de l'insuffisance rénale chronique. L'insuffisance rénale affecte l'activité de sécrétion et la réactivité à la stimulation et la rétro-inhibition de l'axe hypothalamo – hypophyso – thyroïdien, à plusieurs niveaux. Le résultat peut être considéré comme un « réglage » du thyrostat central vers des concentrations plus faibles d'hormones thyroïdiennes circulantes.

Dans l'insuffisance rénale chronique, les concentrations de TSH en circulation sont habituellement normales ou élevées, et plusieurs études ont mis en évidence une réponse émoussée à son hormone stimulante, la TRH (60). Des études, chez des rongeurs, ont suggéré une altération de la sensibilité des cellules thyrotropes au *feed back* négatif des hormones thyroïdiennes.

La durée et le schéma temporel de la réponse à la TSH semble être également modifiés peut-être en raison d'un allongement de la demi-vie de la TSH et de la TRH, par baisse de leur clairance (68). Des études antérieures ont suggéré que, malgré une production basale d'hormones thyroïdiennes faible, la sensibilité de la glande à la TSH exogène est préservée, en cas d'insuffisance rénale (69).



## Synthèse Bibliographique

---

Le rythme circadien normal de la sécrétion de TSH est perturbé, en cas d'insuffisance rénale chronique, ce qui suggère également une anomalie hypothalamique.

Le pic de fonction nocturne physiologique de TSH est souvent atténué chez ces patients (69) et le schéma habituel de sécrétion de TSH pulsatile est modifié en impulsions de basse amplitude et haute fréquence (69,70). La glycosylation de la TSH est également modifiée, ce qui peut affecter sa bioactivité, notamment pendant la rétro-inhibition (70).

### **III.2. Concentration et métabolisme des hormones thyroïdiennes au de cours l'insuffisance rénale**

Les reins contribuent à l'élimination de l'iode inorganique, principalement par filtration glomérulaire (15). À mesure que la fonction rénale se détériore, les concentrations sériques d'iode augmentent, mais ne sont pas directement corrélées au degré d'insuffisance rénale (61). Un lien entre ces concentrations élevées d'iode dans l'insuffisance rénale chronique et le développement du goitre et de l'hypothyroïdie a été postulé, et une exposition élevée à l'iode a été liée au développement de l'hypothyroïdie chez ces patients (61). Certains auteurs ont même suggéré de traiter l'hypothyroïdie chez les patients dialysés principalement avec une restriction d'iode avant d'envisager la substitution de la T4 (62).

Les concentrations de T3 et de T4 libres et totales sont généralement normales ou basses chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (73). Le changement le plus fréquemment observé est la baisse du taux de T3, probablement liée à une diminution de la synthèse périphérique de T3 à partir de T4 (74, 72).

Plusieurs facteurs, notamment la malnutrition et les processus intercurrents, peuvent jouer un rôle dans la réduction de la production de T3 chez les patients urémiques. On sait que le jeûne et les maladies chroniques altèrent la désiodation de l'iodothyronine et réduisent la production de T3.



## Synthèse Bibliographique

**Tableau 4 Anomalies thyroïdiennes aux cours de l'insuffisance rénale chronique**

---

Hypothalamus	TSH normal ou élevé Altération clairance de la TRH et de la TSH Rythme circadien modifié de TSH
Hypophyse	Augmentation du volume de la thyroïde Plus forte prévalence de goitre et hypothyroïdie T3 total ou T4 total faible ou normal T3 libre ou T4 libre faible ou normal Conversion de T3 avec facultés affaiblies à partir de T4 RT3 total normal et RT3 libre élevé Altération des protéines de liaison Taux élevé d'iode sérique en raison de la réduction d'excrétion rénale Réduction de l'absorption cellulaire par les hormones thyroïdiennes
Cellulaire	Réduction de la liaison de l'hormone thyroïdienne/ récepteur à l'ADN

---

RT3, niveau inverse de tri-iodothyronine; T3, tri-iodothyronine; T4 thyroxine; TRH, hormone libérant de la TSH; TSH, stimulant de la thyroïde hormone

---

Il a été démontré que les cytokines inflammatoires, telles que le facteur de nécrose tumorale alpha et l'interleukine 1, inhibent l'expression de la 5'-déiodinase de type 1, enzyme responsable de la conversion de la T3 en T4 dans les tissus périphériques. Cela pourrait expliquer le rôle de l'inflammation chronique et des lésions vasculaires associées à l'urémie dans la réduction de la production de T3 (67,69).

L'acidose métabolique chronique peut également contribuer à cet effet (64, 65,66). L'acidose métabolique chronique chez l'homme diminue légèrement les taux de T3 et T4 libres et augmente de manière significative les concentrations sériques de TSH sans modification de la T3 inverse, résultats cohérents avec une diminution primaire de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes, c'est-à-dire une hypothyroïdie primaire modérée. La relation entre ces modifications de la fonction thyroïdienne et le bilan azoté négatif induit par l'acidose est inconnue.

L'hypothyroïdie altère l'acidification urinaire chez le rat, mais seules des expériences de substitution pourraient clarifier le rôle des anomalies thyroïdiennes observées au cours de l'acidose chez l'homme.

## Synthèse Bibliographique

---

Des observations faisant état de la coexistence d'hyperparathyroïdie et d'hypothyroïdie ont soulevé la question d'un éventuel lien étiologique. Les résultats d'études animales appuient l'hypothèse qu'une stimulation prolongée, même modérée, de la TSH pourrait conduire à une hyperparathyroïdie (216).

La reverse T3 (rT3) est un métabolite inactif de l'hormone thyroïdienne, généralement augmentée chez les patients atteints du syndrome de basse T3. Cette augmentation de la rT3 totale est généralement absente au cours de l'insuffisance rénale chronique. Comme pour les autres hormones thyroïdiennes, la clairance de la rT3 est réduite en cas d'insuffisance rénale, mais il existe une redistribution de l'espace vasculaire vers l'espace extravasculaire et une augmentation de l'absorption cellulaire de la rT3. La rT3 libre mesurée est généralement élevée en raison d'une réduction de sa clairance rénale (63).

La majorité des hormones thyroïdiennes sont liées aux protéines plasmatiques et seule une très petite fraction circule librement. Seules la T4 libre (fT4) et la T3 libre (fT3) sont biologiquement actives. Les protéines de liaison comprennent la thyroxine binding globulin (TBG), l'albumine et la pré-albumine. Des modifications de concentrations de ces protéines de liaison peuvent affecter les valeurs mesurées des hormones thyroïdiennes et de la fraction bioactive. La mesure de l'hormone thyroïdienne libre par dosage immunologique est actuellement largement disponible. Les concentrations de globuline liant les hormones thyroïdiennes sont généralement normales chez les patients hémodialysés et basses ou normales chez les patients en DPCA (83).

Dans le syndrome néphrotique, la perte de protéines liant la thyroxine est importante. Les patients présentant une telle perte de protéines et recevant une thérapie de substitution de la thyroxine peuvent nécessiter des doses beaucoup plus grandes pour compenser cette perte afin de maintenir l'euthyroïdie.

Les modifications caractéristiques de la fonction thyroïdienne dans l'urémie sont résumées dans le tableau 4.

Dans l'euthyroïde sick syndrome, l'augmentation de rT3 résulte d'une altération de la conversion périphérique de T4 en T3 (25). Dans l'insuffisance rénale chronique, la T3 est basse comme dans le syndrome de basse T3, mais la rT3 est normale ou même basse.

## Synthèse Bibliographique

---

### III.3. Goitre au cours de l'IRC

L'urémie affecte à la fois la fonction et la taille de la thyroïde. Les patients urémiques ont une prévalence plus élevée de goitre, en particulier les femmes, et une augmentation globale du volume thyroïdien (59).

Les nodules thyroïdiens et le cancer de la thyroïde semblent également être plus fréquents chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale chronique (59).

### III.4. Morbidité et mortalité liées aux hormones thyroïdiennes au cours de l'insuffisance rénale

L'évaluation clinique de l'état thyroïdien en cas d'insuffisance rénale chronique peut être difficile, mais les patients apparaissent souvent euthyroïdiens. Une production de TSH normale ou presque normale suggère également un euthyroïdisme au niveau de l'hypophyse.

Le rôle des hormones thyroïdiennes et les effets potentiels du traitement substitutif de la thyroïde sur l'équilibre azoté et la cachexie de l'insuffisance rénale chronique ont fait l'objet de débats (22). La T3 sérique est inversement liée aux concentrations de protéines sériques. Le maintien d'un taux de T3 bas peut donc être bénéfique en réduisant la dégradation des protéines (76). Des études antérieures ont également montré que la supplémentation en T3 entraînait un bilan azoté négatif chez les patients urémiques (77).

Ces observations ont conduit à penser que la baisse des hormones thyroïdiennes plasmatiques au cours de l'insuffisance rénale chronique représentait une adaptation à ce milieu métabolique anormal pour diminuer les effets indésirables de la dégradation des protéines. Dans cette hypothèse, une supplémentation en hormones thyroïdiennes serait peu utile et même nuisible (78).

Des travaux plus récents ont changé cette vision en montrant une relation entre les taux plasmatiques de T3 et divers marqueurs de la nutrition, de l'inflammation et de l'activation endothéliale dans l'insuffisance rénale chronique (79, 85). Ces études ont montré une relation entre de faibles valeurs de T3 et des marqueurs inflammatoires élevés (par exemple, protéine C-réactive ultra-sensible, interleukine6, molécule d'adhésion vasculaire1) et une fonction cardiaque altérée. Cela signifie qu'un faible taux de T3 est en fait associé à un désavantage de survie. Des relations similaires avec la T4 sont moins bien décrites. La même étude a montré une corrélation entre la T3 totale et l'augmentation de la mortalité, toutes causes confondues et de la mortalité cardiaque chez les patients euthyroïdiens présentant une insuffisance rénale chronique.

## Synthèse Bibliographique

---

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique présentent une incidence élevée de maladie cardiovasculaire. Plusieurs facteurs contribuent à cette condition dont un déséquilibre entre la production de radicaux libres et les défenses antioxydantes. En outre, les patients atteints d'IRC présentent généralement de multiples facteurs de risque cardiovasculaires tels que le diabète sucré, la dyslipidémie et l'hypertension. Ces conditions sont associées au stress oxydatif (SO), qui peut accélérer la progression de la lésion rénale.

Parmi les diverses influences hormonales qui agissent sur l'équilibre antioxydant, les hormones thyroïdiennes jouent un rôle particulièrement important, car il a été démontré que l'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie sont associées au SO chez les animaux et les humains (71).

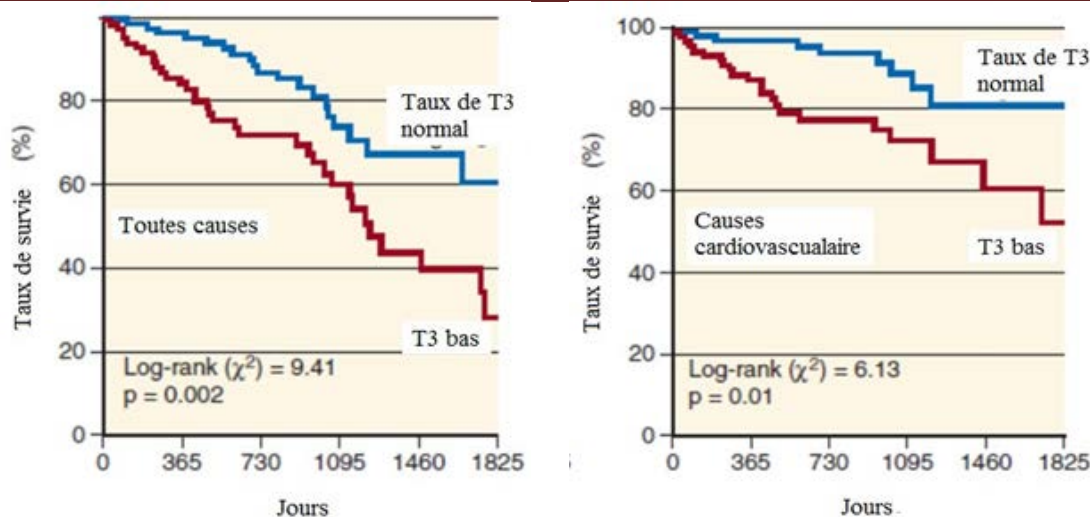
Une baisse de T3 a également été associée à une altération de la fonction et de la géométrie cardiaque, aux calcifications de l'artère coronaire, à une augmentation de l'épaisseur intima-média, à la vasodilatation à médiation par le fluxet aux mesures de la rigidité artérielle systémique.

Selon certains travaux, le taux T3 s'est avérée être un marqueur de survie pour les patients présentant une insuffisance rénale chronique à la fois en dialyse (84) et en dialyse péritonéale (85). Dans une étude, des taux de T3 bas avant la transplantation rénale ont été associés à une diminution de la survie du greffon (88).

### **III.5. Prise en charge clinique de l'hypothyroïdie au cours de l'insuffisance rénale**

La prévalence de l'hypothyroïdie augmente en cas d'insuffisance rénale chronique et peut avoir des conséquences sur la morbidité et la mortalité excessive. Le diagnostic clinique peut être difficile. Tous les patients présentant une insuffisance rénale en phase terminale doivent donc être soumis à un dépistage de la fonction thyroïdienne.

## Synthèse Bibliographique



**Figure 8 Altérations thyroïdiennes et mortalité chez les patients en insuffisance rénale terminale (234).**

Le syndrome de basse T3 est lié à une augmentation de la mortalité dans la population atteinte d'insuffisance rénale terminale (IRCT). Les chiffres représentent le risque de mortalité toutes causes (gauche) et cardiovasculaires (MCV) (droite), en fonction de la présence ou de l'absence de faibles valeurs de T3 dans une cohorte de patients atteints d'insuffisance rénale (84). L'hypothyroïdie ne doit être diagnostiquée que si les taux de fT4 et fT3 sont diminués et que la TSH est élevée. En cas de diagnostic, un traitement substitutif avec une surveillance régulière est indiqué.

La clairance de l'iode est réduite en cas d'insuffisance rénale chronique. Les patients qui reçoivent d'importantes charges d'iode lors d'investigations répétées avec un produit de contraste ont donc un risque accru de développer une hyperthyroïdie liée à l'iode. L'hyperthyroïdie clinique est très rare chez les patients atteints d'IRT, et seuls quelques cas ont été décrits dans la littérature (90). Le traitement de la thyrotoxicose dans ces circonstances est difficile. La clairance rénale des médicaments antithyroïdiens est réduite ; l'iode radioactif peut également s'accumuler et, en raison du pool d'iode augmenté chez les patients en IRCT, de fortes doses doivent être utilisées pour affecter la fonction thyroïdienne. Une méthode préférée pourrait donc être la chirurgie de la thyroïde après une courte période de traitement antithyroïdien (91).

### III.6. Dosage des hormones thyroïdiennes comme marqueur pronostique chez l'IRC

Malgré les avancées significatives dans la prise en charge des patients en IRC, la morbidité et la mortalité restent très élevées, principalement attribuables à la prévalence excessive de la mortalité cardiovasculaire (MCV) (53,54). Outre les facteurs de risque traditionnels (facteurs de risque de Framingham), qui sont très prévalents chez les patients en insuffisance rénale, de nombreux autres facteurs néfastes, comme le milieu urémique, l'anémie, l'hyperparathyroïdie, l'hyperhomocystéinémie, l'acidose peuvent expliquer la morbidité cardiovasculaire (55).

De plus, des études récentes suggèrent que le stress oxydatif, le dysfonctionnement endothélial et l'inflammation exacerbent également les maladies cardiovasculaires (56). Chez l'IRCT, il n'existe pas de marqueur fort pronostique de mortalité cardiovasculaire ; un score multifactoriel combinant des marqueurs traditionnels avec de nouveaux biomarqueurs est probablement nécessaire, bien que cette hypothèse doive être confirmée par de grands essais prospectifs (55,58).

Actuellement l'hypothyroïdie infra clinique, qui correspond à une augmentation modérée de la TSH sans perturbation des T3, T4, est considérée comme un marqueur nouveau de risque cardiovasculaire, à l'instar de la CRP ultrasensible (57).

Un autre type d'anomalie de la fonction thyroïdienne semble être un puissant biomarqueur pronostique, mis en évidence dans plusieurs pathologies (27, 29, 46). Il s'agit du syndrome de basse T3 qui, comme précisé plus haut, correspond à la diminution de la concentration plasmatique de tri-iodothyronine (T3), avec une TSH normale. La signification de ce syndrome fait l'objet de débat depuis plusieurs années : réponse adaptative au stress chronique visant à épargner les calories ? ou anomalie ayant des conséquences délétères ? (22,29).

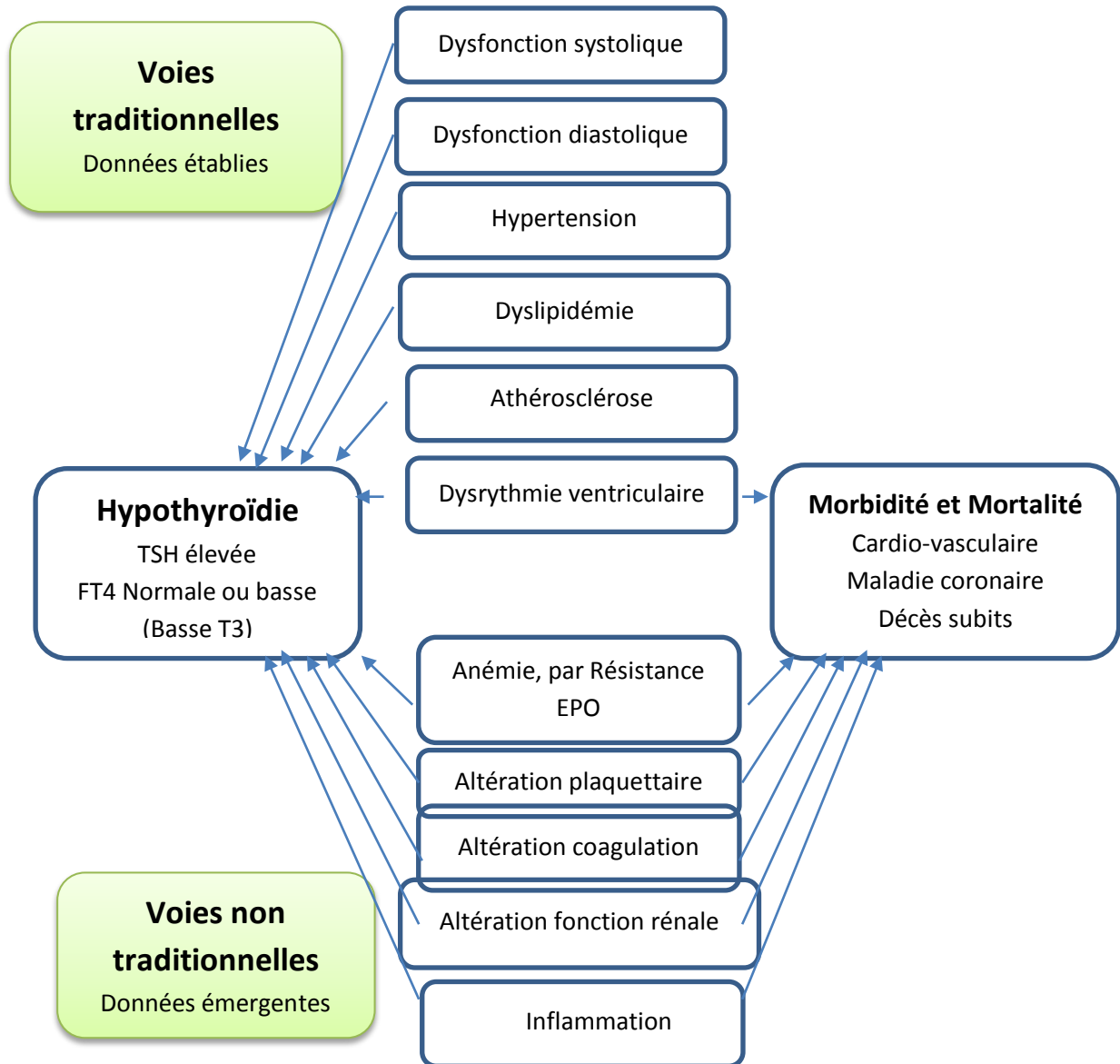


Figure 9 Hypothyroïdie et facteurs de risques cardiovasculaires traditionnels et émergents

### IV. Dénutrition proteino-énergétique au cours de l'insuffisance rénale

#### IV.1. Dénutrition et mortalité chez l'IRC

La prise en charge des aspects nutritionnels au cours de l'insuffisance rénale chronique (IRC) présente un certain nombre de particularité. Dans la population générale, la suralimentation est un problème majeur. La suralimentation est considérée comme un facteur de risque de développement d'un syndrome métabolique, de maladies cardiovasculaires et d'IRC, avec une augmentation subséquente du risque de mortalité. Cependant, chez les patients atteints d'IRC, et en particulier chez ceux en IRCT, la malnutrition urémique (également appelée dénutrition protéino-énergétique) est de loin le facteur de risque le plus important de morbi-mortalité(227).

Les patients en dialyse meurent à court terme des conséquences de la dénutrition et ne vivent pas assez longtemps pour mourir des facteurs de risque associés à la suralimentation. En effet, la mortalité annuelle des patients hémodialysés dénutris est voisine de 30% alors qu'elle est généralement de 10%. A noter que dans cette population, le surpoids et l'obésité apparaissent paradoxalement comme un facteur de bon pronostic (228). Les mécanismes impliqués dans la pathogenèse de la mortalité élevée dans le contexte de dénutrition sont mal connus. Cette «hypothèse de décalage temporel» suggère que, chez un patient atteint d'IRC, dont le risque de mortalité à court terme est élevé, les interventions qui améliorent l'état nutritionnel et préviennent ou corrigent la sarcopénie ont le potentiel d'améliorer la survie, comparativement aux interventions conventionnelles, telles que le traitement de l'hypercholestérolémie, de l'hypertension ou de l'obésité. En outre, les études montrent que la malnutrition est fréquente au cours des IRC, cette fréquence varie de 18 à 75% selon les critères utilisés pour définir l'état de malnutrition et le stade de la maladie rénale (229).

La malnutrition calorique ou protéique est souvent inadéquate pour décrire la perte musculaire, les modifications cutanées et capillaires et le vieillissement prématuré observés au cours de l'urémie. La malnutrition fait uniquement référence à une alimentation inadéquate; cependant, c'est rarement le seul problème identifié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. En 2008, l'International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) a défini le terme dénutrition protéino-calorique (Praga et Morale, 2010). Trois critères diagnostiques doivent être présents: baisse de l'albuminémie sérique (ou de la transthyrétine ou du cholestérol), baisse de la masse corporelle et réduction de la masse musculaire (sarcopénie).



## Synthèse Bibliographique

---

L'utilisation de cette définition souligne que ce n'est pas seulement une alimentation inadéquate, mais aussi une inflammation systémique et un stress oxydatif qui provoquent une augmentation du catabolisme des protéines et une diminution de l'anabolisme. Cette définition met l'accent sur la baisse accélérée de la masse musculaire (sarcopénie).

Une étude de cohorte de 10 ans a montré que la concentration d'albumine, marqueur de dénutrition proteino-calorique était un prédicteur de mortalité supérieure à l'épaisseur intima-média de l'artère carotide commune (235), marqueur précoce d'athérosclérose (236).

### IV.2. Pathogénèse de la dénutrition chez l'IRC

La pathogénèse de la dénutrition chez l'IRC est multifactorielle. Les principales causes sont divisées en deux grands groupes, la réduction de l'apport alimentaire et les anomalies du métabolisme liées à l'urémie.

#### **Baisse des apports :**

- Régime restrictif
- Anorexie
- Gastroparésie

#### **Augmentation du catabolisme et baisse de l'anabolisme**

- Acidose métabolique
- Déperdition des nutriments par la dialyse et pertes urinaires
- Inflammation
- Stress oxydatif
- Troubles hormonaux

### IV.3. Marqueurs de dénutrition proteino-calorique

Il n'existe pas de marqueur unique et universel de la dénutrition. L'évaluation du statut nutritionnel se base donc sur un ensemble de données biologiques, anthropométriques, fonctionnelles, et parfois biophysiques.

#### IV.3.1. Marqueurs biologiques

Les marqueurs biologiques sont l'albumine sérique, la préalbumine (transthyrétine) et la transferrine, qui reflètent le capital protéique viscéral. Une albuminémie à 35 g/l et une préalbuminémie à 0,3 g/l sont les marqueurs de dénutrition les plus utilisés. Cependant,

## Synthèse Bibliographique

---

l'hypoalbuminémie ne reflète pas nécessairement un état nutritionnel déficient mais peut résulter d'un processus inflammatoire ou d'une hyperhydratation. Son interprétation est délicate et doit se faire en fonction de la CRP. La préalbumine a une demi-vie plus courte (deux jours), c'est un marqueur précoce des changements du statut nutritionnel.

Le taux d'excrétion urinaire de créatinine est un marqueur fiable de la masse musculaire, corrélé à la mortalité.

Chez l'hémodialysé à l'état stable, le taux de catabolisme protéique (protein catabolic rate ou PCR) calculé à partir de l'urée pré et postdialytique et de son espace de dilution est un bon reflet de l'apport protéique.

Des valeurs basses de cholestérol total et de créatininémie, d'urée et de phosphorémie avant dialyse indiquent un mauvais état nutritionnel.

### IV.3.2. Les paramètres anthropométriques

La perte de poids continue en dialyse est un signe sensible de dénutrition. Une perte de poids corporel au-delà de 10% signe une dénutrition sévère. L'indice de masse corporelle (IMC) est moins représentatif de la dénutrition dans ce contexte. Toutefois, une valeur inférieure à 18,5 kg/m<sup>2</sup> est un indicateur d'une malnutrition.

La circonférence brachiale et la circonférence musculaire brachiale indiquent la masse maigre, tandis que le pli cutané tricipital et l'épaisseur du pli cutané en quatre endroits différents sont des déterminants de la masse grasseuse. Mais ces paramètres anthropométriques sont sujets à des imprécisions liées au status hydrique ou à l'examineur.

### IV.3.3. Evaluation globale subjective

L'évaluation subjective globale (Subjective Global Assessment ou SGA) est un score complexe de dénutrition qui comprend un examen physique, une évaluation anamnétique de la prise alimentaire, et la capacité fonctionnelle du patient. Toutefois, le SGA reste avant tout subjectif et peut manquer de reproductibilité.

### IV.3.4. Méthodes biophysiques

Enfin, des méthodes biophysiques élaborées comme l'absorptiométrie biphotonique (DEXA) et la bio-impédance permettent de déterminer précisément la composition corporelle. Contrairement aux autres marqueurs, les méthodes biophysiques quantifient directement la masse maigre et la

## Synthèse Bibliographique

---

masse grasse actuelle. Les données recueillies par bio-impédance se sont révélées des marqueurs puissant de mortalité chez les patients en IRC.

### IV.3.4.1. Mesure de la composition corporelle par bio-impédance

La bio-impédance est une technique non invasive et indolore basée sur la mesure des effets de la réaction du milieu biologique au passage d'un faible courant alternatif.

Les principes de base de l'utilisation de l'impédancemétrie reviennent à Thomas et al en 1963(217), qui découvre la relation entre bio impédance et quantité d'eau corporelle. Puis d'Ischerwood et Pullen qui proposent l'idée d'une imagerie d'impédance utilisant les différences de conductivité entre les tissus (218). A partir des années 70, de nombreuses équations sont formulées pour déterminer la composition corporelle : Lukaski (219), par comparaison de mesures avec des techniques de dilution 1 ou Jenin (220), par l'utilisation de plusieurs fréquences. Il en résulte de multiples techniques d'exploration (électrocardiographie, imagerie d'impédance, myographie, etc)

L'impédance électrique d'un matériau est sa capacité à s'opposer à l'écoulement d'un courant électrique qui le traverse. Si le matériel est d'origine biologique, on parle de bio impédance. Aux niveaux cellulaire et tissulaire l'hétérogénéité et l'anisotropie expliquent pour l'essentiel la variabilité de la mesure de l'impédance. Elle est faible dans les tissus conducteurs et importante dans les tissus non conducteurs : elle est en fait proportionnelle à la quantité d'eau. Par exemple le tissu musculaire, qui contient beaucoup d'eau (en moyenne 73,2%), sera très conducteur (son impédance est faible), en revanche, le tissu graisseux, peu hydraté, est plus résistif (son impédance est plus élevée).

L'impédance est un nombre complexe, formalisée par la loi d'Ohm comme le rapport entre trois grandeurs physiques (analogue à la résistance du courant continue) :

$$Z = U/I$$

Où : - U [en Volt] est la tension aux bornes des électrodes de mesure

- I [en Ampère] le courant injecté à travers le milieu

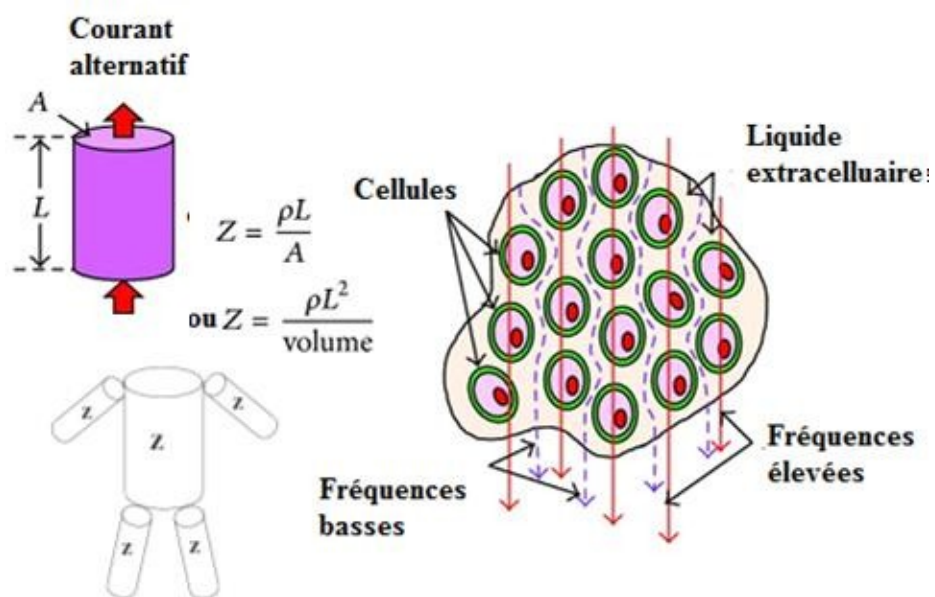
- Z [en  $\square$ ] l'impédance complexe du milieu qui se compose d'une grandeur réelle et d'une grandeur imaginaire. Cette impédance complexe s'écrit :  $Z = R + j X$  Où :

- R [en  $\square$ ] est la résistance, inversement proportionnelle à la quantité d'eau.

- X [en  $\square$ ] est la réactance : elle correspond à la composante capacitive.

## Synthèse Bibliographique

Aux fréquences élevées, le courant alternatif passe dans les deux compartiments (intra et extra-cellulaire), l'impédance est proportionnelle à l'eau totale (221). A basse fréquence (< 10 kHz), le courant ne traverse pas la membrane cellulaire et seul le compartiment extracellulaire est exploré (222). Le corps humain est modélisé par un ensemble de 5 cylindres (le tronc et les 4 membres) permettant une relation simple entre impédance et forme géométrique (figure 10).



**Figure 10** Impédance corporelle, le corps est représenté par un ensemble de volumes cylindriques homogènes conducteurs

# **Méthodologie**

# Résultats

---

## I. Objectifs

### I.1. Objectif principal

- Déterminer la prévalence de l'hypothyroïdie clinique, infraclinique et du syndrome de basse T3 au cours des différents stades de l'insuffisance rénale chronique.

### I.2. Objectifs secondaires

- Déterminer les facteurs de risque associés à l'hypothyroïdie clinique, infraclinique et au syndrome de basse T3
- Etudier la relation entre syndrome de basse T3 et composition en masse grasse et masse maigre corporelles mesurées par bio-impédance.

## II. Hypothèse de travail

Notre hypothèse de travail est que la fréquence de l'hypothyroïdie clinique infra-clinique et du syndrome de basse T3 augmente avec la sévérité de la maladie rénale et que ces troubles notamment le syndrome de basse T3 soient lié aux modifications de la composition corporelle associées à la dénutrition protéino-calorique de l'IRC.

Etant donné que la dénutrition protéino-calorique constitue un facteur de risque majeur cardiovasculaire dans cette population, si une corrélation entre taux de T3 est baisse de la masse protéique est établie, le taux de T3 pourrait être utilisé comme marqueur pronostique chez l'IRC.

## III. Population et Méthodes

### III.1. Type d'étude

Etude transversale à visée analytique, ayant porté sur 338 insuffisants rénaux chroniques et réalisée entre octobre 2016 à octobre 2019.

### III.2. Etude des facteurs de risque

Étude cas-témoins, les cas sont les IRC présentant une hypothyroïdie ou un syndrome de basse T3, les témoins sont recrutés à partir de la même population que les cas (IRC), mais ne présentant pas d'hypothyroïdie.

## Résultats

### III.3. Facteurs de risque étudiés

Age, sexe, statut parathyroïdien, protéinurie, albuminémie, anémie, acidose, inflammation, fraction d'éjection ventriculaire, type de traitement de substitution rénale (hémodialyse, dialyse péritonéale, transplantation) et composition corporelle déterminée par bio-impédance.

- ▶ L'interrogatoire et l'examen clinique permettront de déterminer l'âge, le sexe et la technique de dialyse (dialyse péritonéale ou hémodialyse).
- ▶ La créatininémie, l'estimation du DFG, l'existence d'une protéinurie (albuminurie), permettront d'affirmer la maladie rénale chronique et sa sévérité.
- ▶ le dosage de la PTH et de la vitamine D permettront le diagnostic de l'hyperparathyroïdie et du déficit en vitamine D.
- ▶ L'évaluation du statut nutritionnel est déterminée par le dosage de l'albumine plasmatique.
- ▶ L'étude de la composition corporelle par impédancemétrie permettra d'apprécier la masse maigre et la masse grasse.
- ▶ La FNS, le dosage des bicarbonates et de la CRP permettront de diagnostiquer une anémie, une acidose et de déceler une inflammation.
- ▶ L'échocardiographique permettra d'évaluer la fonction cardiaque et en particulier la fonction ventriculaire gauche systolique et diastolique.

### III.4. Population

- Les sujets ont été recrutés selon un mode prospectif à partir de :
- Unité de consultation de néphrologie du CHU Tlemcen
- Unité de consultation de dialyse péritonéale du CHU Tlemcen
- Unité d'hémodialyse du CHU Tlemcen
- Unité de greffe du CHU Tlemcen

#### III.4.1. Taille de l'échantillon

Nous avons utilisé pour le calcul de la taille le logiciel epi info version 6 dans lequel nous avons introduit une fréquence théorique moyenne rapportée dans la littérature à 13% et un nombre total de patient en insuffisance rénale suivit estimé approximativement à mille patients.

La taille de l'échantillon obtenue est égale 226 patients.

## Résultats

---

### III.4.2. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans l'étude tout patient âgé de plus de 15 ans et moins de 80 ans et présentant une insuffisance rénale chronique aux différents stades.

### III.4.3. Critères d'exclusion

- Patient présentant : une hypothyroïdie préexistante à l'IRC sous traitement hormonal substitutif.
- Sujet âgé de moins de 15 ans et plus de 80 ans
- Patient dialysé depuis moins de 3 mois
- Patient en situation d'agression aiguë (infection, chirurgie récente, poussée d'insuffisance cardiaque, etc.)
- Patient traité par amiodarone ou propranolol.
- Patient inéligible pour l'examen par bio-impédance : Amputé, porteur d'un stimulateur cardiaque, de valves métalliques ou de prothèses métalliques.

### III.4.4. Répartition des patients

Les patients ont été divisés en 08 groupes, selon la sévérité de l'IRC estimée par la formule MDRD à partir de la créatininémie ou le mode de traitement substitutif des patients en insuffisance rénale terminale.

Stade 1 : Patients ayant une maladie rénale chronique avec DFGe  $\geq 90$  ml/mn.

Stade 2 : Patients avec DFGe compris entre 89-60 ml/mn.

Stade 3 : Patients avec DFGe compris entre 59-30 ml/mn

Stade 4 : Patients avec DFGe compris entre 29 -15 ml/mn.

Stade 5 : Patients avec DFGe  $< 15$  ml/mn

HD : Patients hémodialysés chroniques depuis plus de 03 mois

DP : Patients en dialyse péritonéale depuis plus de 03 mois.

Greffe : Patients transplantés rénaux depuis plus de 06 mois.

### III.4.5. Consentement éclairé

L'accord préalable des sujets inclus dans l'étude a été obtenu après explication du protocole d'étude.



## IV. Méthodes

### IV.1. Interrogatoire :

Précise les caractéristiques du sujet : âge, sexe, antécédents médico-chirurgicaux, étiologie de l'IRC, prises médicamenteuses, poids, taille, activité physique, coexistence de facteurs de risque CV (diabète, HTA).

### IV.2. Examen physique :

La tension artérielle a été mesurée en position assise après au moins cinq minutes de repos.

Une hypertension artérielle a été retenue en cas par la prise d'un traitement antihypertenseur par le sujet.

### IV.3. Mesures par bio-impédance

Récemment, des dispositifs de spectroscopie à bio-impédance multifréquence (MF-BIS) ont été introduits pour évaluer la composition corporelle chez les patients en insuffisance rénale. La MF-BIS déduit directement la masse grasse et la masse maigre à partir de la mesure de l'impédance des tissus corporels au travers de larges plages de fréquences (figure 13).

Dans cette étude, les données nutritionnelles sont recueillies par l'appareil BCM Fresenius, selon le protocole validé par le fabricant (voir annexe 2). L'examen est réalisé avant la séance de dialyse pour les patients hémodialysés.

Contrairement aux méthodes de bio-impédance antérieures, le moniteur de composition corporelle du BCM exprime la composition corporelle en tant que modèle à trois compartiments, pouvant mesurer l'état d'hydratation ainsi que la masse grasse et la masse maigre. La masse maigre et la masse grasse sont normalisées à la surface corporelle exprimées par LTI et FTI respectivement (voir annexe 2).

Les limites normales des valeurs d'hydratation, de LTI et FTI selon l'âge et le sexe ont été déterminées dans une population en bonne santé.

Le modèle à trois compartiments de l'analyseur de composition corporelle par BCM a été validé par rapport aux méthodes de référence pour l'évaluation des liquides et de la composition corporelle. Pour chaque patient, le recueil des mesures comprend les étapes suivantes :

## Méthodologie

---

- Les électrodes sont attachées à une main et à un pied chez un patient en position couchée.
- Le patient est connecté au câble.
- La mesure est effectuée et les résultats sont affichés après 2 minutes.
- Les données recueillies par le BCM sont résumées dans le tableau 5
- Le patient est en décubitus strict, jambes écartés et bras écartés.
- Le patient est débarrassé de tout objet métallique.
- Chez le patient hémodialysé, les électrodes sont connectées du coté controlatéral de la fistule artériovoineuse.
- Chez le patient hémodialysé, l'examen est réalisé avant la séance de dialyse
- Chez le patient en dialyse péritonéale, l'examen est réalisé cavité péritonéale pleine
- Les chiffres de la pression artérielle, prise en position couchée, ainsi que le poids, la taille, l'âge et le sexe, sont introduits dans l'appareil
- Les résultats ne sont validés que si l'indice de qualité Q est supérieur à 0,90 et que la courbe affichée est normalement centrée, si non l'examen est refait en changeant d'électrode

### **IV.3.1. Comparaison des données recueillies par BCM Fresenius versus l'absorptiométrie biphotonique à rayons X**

Le BCM Fresenius est un outil robuste pour mesurer et surveiller la masse grasse corporelle totale et la masse maigre chez les patients en IRC.

La comparaison de l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (dual-energy x-ray absorptiometry DEXA) et de l'analyse d'impédance bioélectrique multifréquence par BCM a montré que la masse maigre mesurée en utilisant les 2 techniques était fortement corrélée, en utilisant un tracé de Bland-Altman ( $r = 0,92$ ;  $P < 0,001$ ; biais, +1 g [IC 95%, - 1 173 à 1175]), tout comme la masse grasse ( $r = 0,93$ ;  $P < 0,001$ ; biais, -157 g [IC à 95%, -1 251 à 937]). (99)

Les données nutritionnelles les plus pertinentes fournies par le BCM sont le LTI et le FTI. Les études montrent une forte corrélation de ces deux paramètres à la mortalité chez l'IRCT. Les valeurs normales des indices fournis par le BCM sont représentées dans le tableau 5

Index de masse corporelle (IMC) calculé à partir de la taille (T) et le poids (P) :

$$IMC = \frac{P}{T^2} \quad \text{ou le P est exprimé en Kg et la T en m.}$$

## Méthodologie

Les niveaux d'IMC selon l'OMS :

<i>IMC</i>	<i>Statut nutritionnel</i>
Moins de 16,5	Dénutrition
De 16,5 à 18,5	Maigreur
De 18,5 à 25	Normale
De 25 à 30	Surpoids
De 30 à 40	Obésité
Plus de 40	Obésité morbide ou massive

L'analyse de la composition corporelle calcule les plages de référence et les affiche avec les résultats de la mesure. Les plages de référence sont disponibles pour les paramètres suivants (figures 11,12,13,14) :

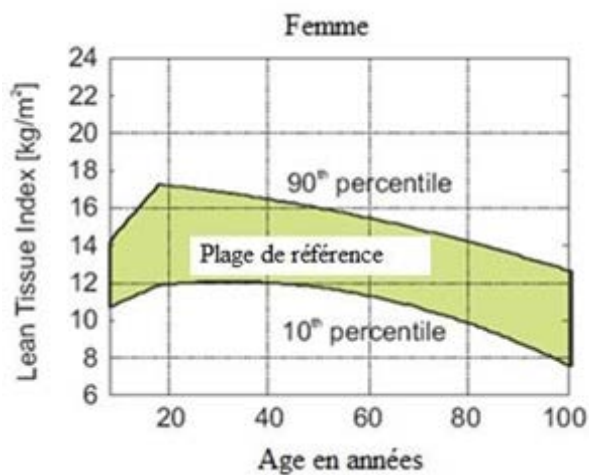
- Indice de tissu maigre (LTI)
- Indice de tissu adipeux (FTI)
- Rapport volume extracellulaire sur intracellulaire (E / I)
- Hyper-hydratation (OH)

Les plages de référence sont dérivées des mesures du BCM - Body Composition Monitor chez 1000 sujets en bonne santé âgés de 18 à 75 ans, spécifiques à l'âge et au sexe, car la composition corporelle varie tout au long de la vie et entre les deux sexes. Grâce à des modèles mathématiques, les valeurs de références ont été élargies pour les patients pédiatriques et gériatriques.

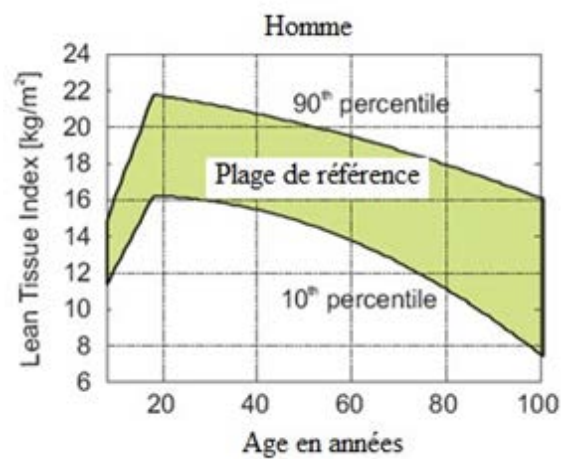
# Méthodologie

Tableau 5 Données recueillies par BCM

Données fournies par le BCM	Unité
Hyperhydratation : Overhydration (OH))	[L]
Volume d'eau total : Total body water (TBW)	[L]
Volume d'eau extracellulaire : Extracellular water (ECW)	[L]
Volume d'eau intracellulaire : Intracellular water (ICW)	[L]
Rapport eau intracellulaire/eau extracellulaire ECW / ICW	[L]
Index de tissu maigre : Lean tissue index (LTI)	[kg/m <sup>2</sup> ]
Index de tissu gras : Fat tissue index (FTI)	[kg/m <sup>2</sup> ]
Masse de tissu maigre ; Lean tissue mass(LTM)	[kg] et [%]
Masse grasse : Fat mass FAT)	[kg] et [%]
Masse de tissu adipeux : Adipose tissue mass (ATM)	Kg
Masse de cellules corporelles : Body Cell Mass (BCM)	Kg



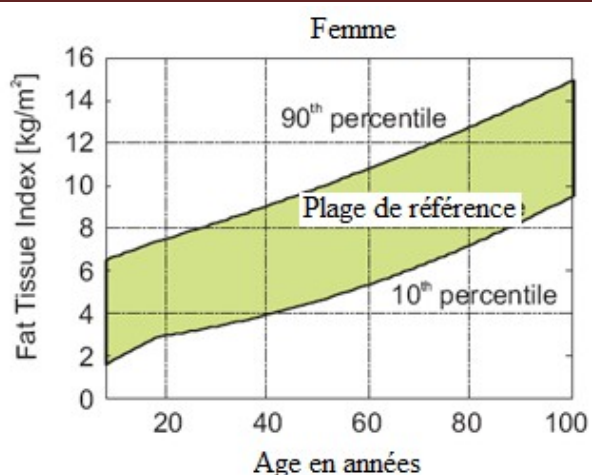
11 -a



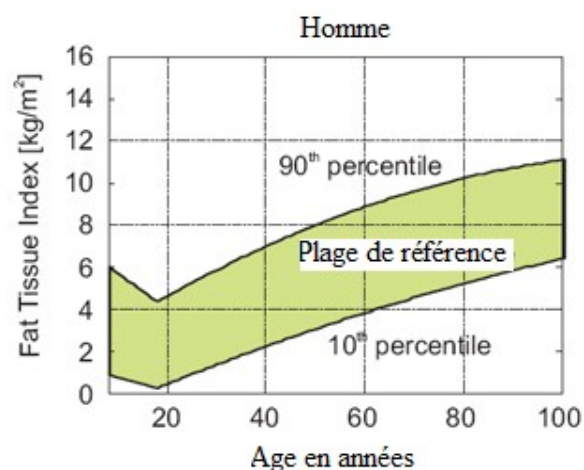
11 -b

Figure 11 Répartition normale de la LTI selon l'âge chez la femme (11-a) et chez l'homme (11- b)

## Méthodologie

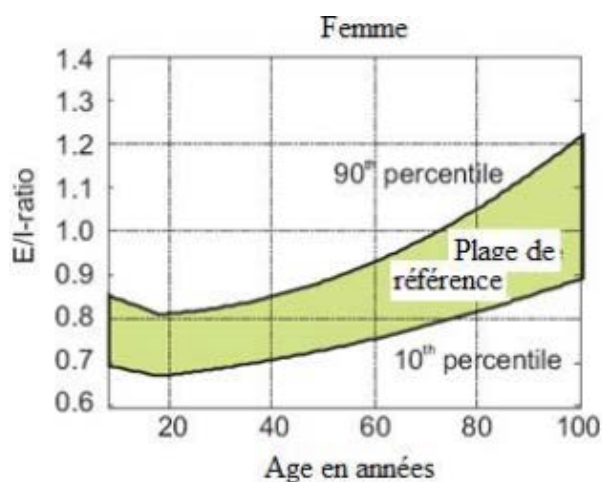


12-a.

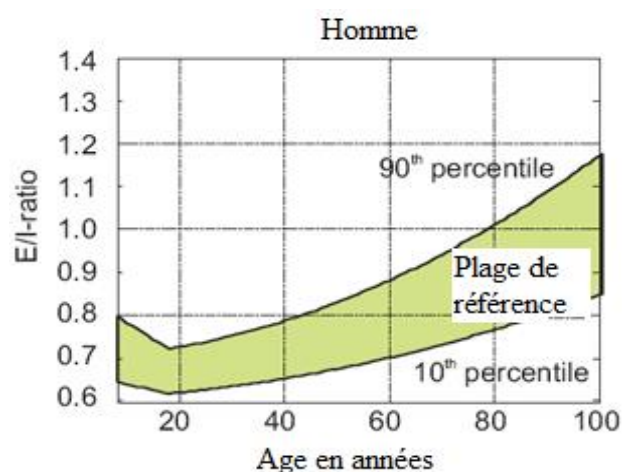


12-b

Figure 12 Répartition normale de la FTI selon l'âge chez la femme (12-a) et chez l'homme (12-b)

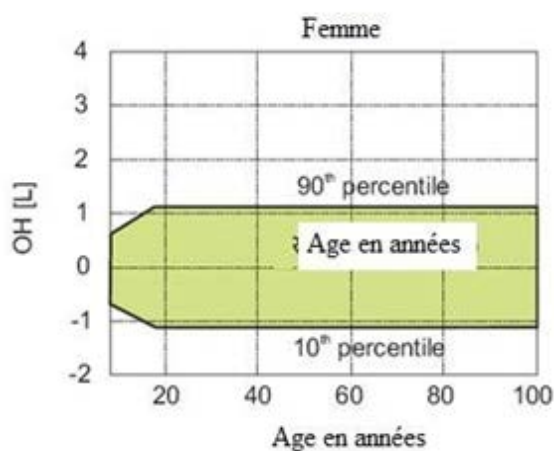


13-a.

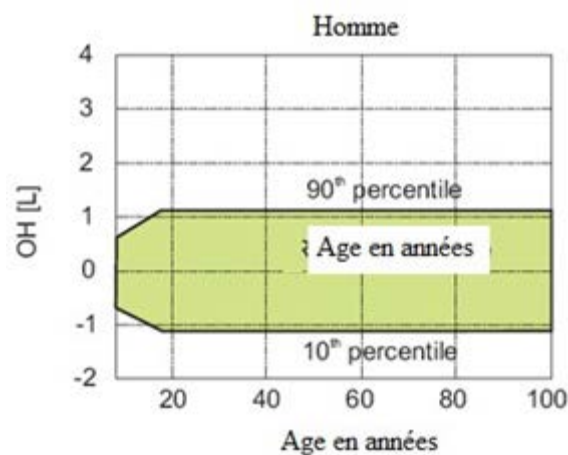


13-b

Figure 13 Distribution du rapport eau intracellulaire sur eau extracellulaire (E/I) au selon l'âge chez la femme (figure 13-a) et chez l'homme (13-b)



14-a



14-b.

Figure 14 Distribution de l'état d'hydratation normale selon l'âge chez la femme (figure 14-a) et chez l'homme (figure 14-b).

# Méthodologie

## IV.4. Examens biologiques

Les prélèvements sont effectués le jour même du recueil des mesures par BCM. si l'échantillon n'est pas analysé le jour même, le sang est centrifugé, le plasma recueilli est congelé à -20°C (le plasma peut être conservé deux mois pour les dosages hormonaux).

### IV.4.1. Dosages hormonaux

- *TSH*, *TT3*, *FT4*, *FT3* déterminées par immunoenzymologie chimioluminescente compétitive à phase solide, sur system Immulite 2000 Siemens,
- Valeurs normales respectives 0,5 à 4,5UI/ml, 84 à 172 ng/dl, 0,89 à 11,8 ng/dL, 2 à 4,5 pg/mL
- Parathormone(PTHintacte) déterminée par dosage immuno radiométrique, type Sandwich (IRMA), sur automate compteur Gamma 2470, Valeurs normales : 10-50 pg/ml.

### IV.4.2. Dosage des hormones thyroïdiennes

Ce sont les concentrations en T4 libre (FT4) et en T3 libre (FT3) et non en T4 totale (T4T) et T3 totale (T3T) qui participent à la régulation de la sécrétion de thyroid stimulating hormone (TSH) Les dosages de FT4 et de FT3 ont une plus grande sensibilité et spécificité diagnostique que ceux de T4T et T3T.

Les méthodes de référence historiques nécessitaient la séparation physique de l'hormone libre par dialyse à l'équilibre ou ultrafiltration. Trop lourdes, elles ne sont plus utilisées actuellement et ont laissé la place à une technique basée sur l'équilibre isotopique de dialyse par dilution/chromatographie couplée à la spectrométrie de masse, désormais méthode de référence. Ces méthodes dites « absolues » ont été remplacées par des méthodes dites « relatives », basées sur l'immunoextraction en une ou deux étapes plus faciles à mettre en œuvre, plus rapides, effectuées directement sur l'échantillon sérique et automatisables. Ces méthodes immunologiques sont actuellement largement disponibles.

Toutes les techniques actuelles dont l'immunoenzymologie chimioluminescente compétitive en phase solide (utilisée dans notre étude) ne permettent qu'une estimation de l'hormonémie libre (208).

En effet, de nombreuses études démontrent que les dosages immunologiques utilisés par la plupart des laboratoires peuvent être imprécis en particulier à l'extrémité inférieure de l'intervalle de référence (210, 211,212). Plus précisément, de nombreux patients sont classés comme ayant

## Méthodologie

---

des taux normaux d'hormones thyroïdiennes par les méthodes d'immuno-dosage mais qui sont en réalité inférieurs à l'intervalle de référence par la méthode de référence par dilution/chromatographie couplée à la spectrométrie de masse.

En outre, il a été démontré que les concentrations des hormones thyroïdiennes totales mesurées par différents tests montrent une plus grande concordance que celles des formes libres. Ceci s'explique facilement par le fait que les performances du test sont affectées par les concentrations d'hormones et les performances du test des hormones totales sont évidemment supérieures aux concentrations d'hormones libres (212). Aux problèmes méthodologiques s'ajoutent les fausses augmentations de fT3 dans les échantillons congelés (213).

Pour toutes ces raisons, et comme de nombreuses autres études ayant examiné le syndrome de basse T3 chez l'insuffisant rénal chronique (110, 120, 142, 218), nous considérons le taux de T3 totale et non la fraction libre.

### IV.4.3. Créatinine plasmatique et urinaire

Dosée par méthode enzymatique, Siemens, sur automate de biochimie Thermo Scientific **Indiko**

Les valeurs normales de créatinine plasmatique :

Chez l'homme 65 à 120  $\mu\text{mol/l}$ .

Chez la femme 50 à 100  $\mu\text{mol/l}$ ,

Les valeurs normales de la créatinine urinaire

Chez l'homme 1050-1800  $\mu\text{mol/24 h}$  (1 200-2 000 mg/24h).

Chez la femme 800-1600  $\mu\text{mol/24 h}$  (900-1 800 mg/24h).

Calcul du DFG estimé par la formule MDRD

$$* \text{MDRD} = 186 \times (\text{créatininémie})^{-1,154} \times \text{âge}^{-0.20}$$

Corriger par 0.742 pour les femmes et 1.21 pour les noirs.

Clairance de la créatinine normale =  $120 \pm 20 \text{ ml/mn/1,73m}^2$

## Méthodologie

---

### IV.4.4. Albuminémie

- Prélèvement sur tube hépariné
- Dosée par méthode colorimétrique, produit Siemens sur automate Thermo Scientific Indiko
- Valeurs normales entre 40 -55g/L.

### IV.4.5. C reactive protein

- Prélèvement sur tube hépariné
- Dosée par méthode colorimétrique, produit Siemens sur automate Thermo Scientific Indiko
- Valeurs normales entre 0-6 mg/l

### IV.4.6. Albuminurie/créatininurie (ACR)

- Prélèvement sur tube sec
- Dosés sur un échantillon d'urine du matin
- Valeur normale < 0,3 g/mmolL.

### IV.4.7. Bicarbonate

- Prélèvement sur tube hépariné
- Dosé sur sang veineux chez tous les patients et sur du sang artérialisé de la fistule artérioveineuse chez les hémodialysés.
- Analyse par potentiométrie par système Rapide Point 500 -Siemens
- Valeurs normales 23-26mmol/L.

### IV.4.8. Hémoglobine

- Le taux d'hémoglobine est déterminé par Adivia 860 Hematology System Siemens le jour même du prélèvement sur tube EDTA
- Les valeurs normales :
- Hb 13 à 18 g/dL chez l'homme
- Hb 12 g à 16 g//dL chez la femme

### IV.4.9. Définition des différents statuts (thyroïde et parathyroïde)

- L'hypothyroïdie clinique est définie par une TSH > 5UI/ml et une FT4 < 0,89ng/L
- L'hypothyroïdie infra-clinique est définie par une TSH> 5 UI/ml et des taux de FT4 normaux
- Le syndrome de basse T3 est défini par une T3 totale < 90 ng/dl et une TSH ≤ 5 UI/ml -
- L'hyperparathyroïdie est définie chez les patients en IRC non dialysés par une PTH > 50 pg/ml



## Méthodologie

---

- L'hyperparathyroïdie chez les patients dialysés est définie par une PTH > 450 pg/ml
- L'hypoparathyroïdie chez les non dialysés par une PTH < 10pg/ml
- L'hypoparathyroïdie est définie chez les dialysés par une PTH < 100pg/ml

### IV.4.10. Données échocardiographiques

Les données écho-cardiographiques ont été recueillies par l'échographe Doppler General Electric VIVID S6. Les données recueillies sont :

- La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), estimée par la formule de Teichholz (214)
- Le rapport E/A, témoin de la fonction diastolique
- L'épaisseur du septum inter-ventriculaire (SIV), témoin de l'HVG

Pour les patients hémodialysés, l'examen a été réalisé après la séance de dialyse (figure 20).

La fraction d'éjection FEVG est mesurée par voie para-sternale selon la formule suivante :

$$- FEVG = \frac{VTD - VTS}{VTD}$$

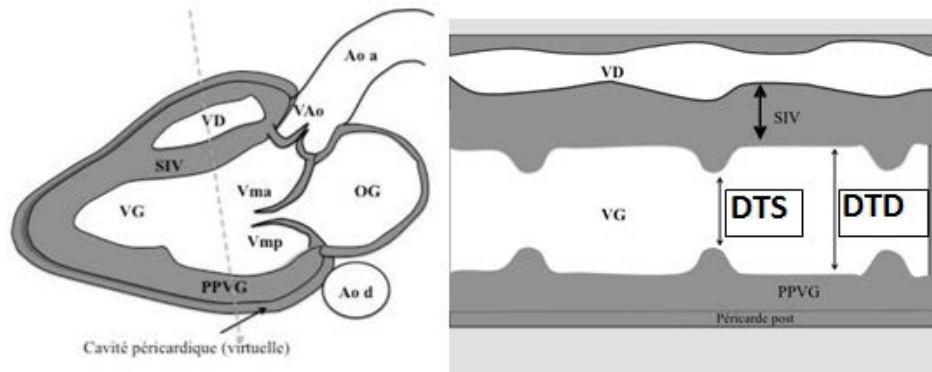
$$- VTD = DTD^3 \times Ft$$

$$- VTS = DTS^3 \times Ft$$

$$- Ft = \frac{7}{2,4 + D}$$

Ft : Facteur de Teicholz ; FEVG normale > 55-60 %

## Méthodologie

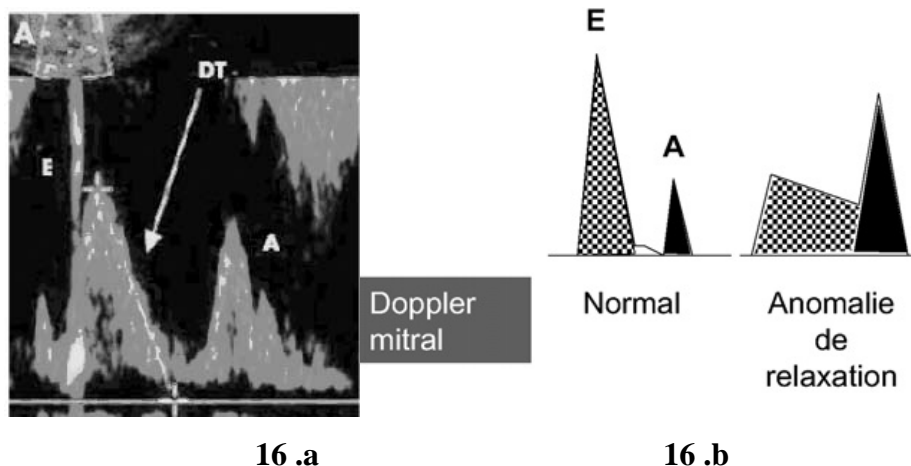


**Figure 15 Coupe para sternale grand axe**

VG : ventricule gauche, VD : ventricule droit, OG : oreillette gauche, SIV : septum interventriculaire, PPVG : paroi postérieure du VG, Vao : valve aortique, Vma : feuillet mitral antérieur, Vmp : feuillet mitral postérieur, Aod : aorte thoracique descendante, Aoa : aorte ascendante, DTD : diamètre télé- diastolique , DTS= diamètre télé-systolique

Le flux sanguin transmitral en diastole se fait en deux temps remplissage passif E suivi par un remplissage actif suite à la contraction de l'oreillette gauche. le doppler pulsé permet d'inscrire ces deux temps sous la forme de courbes de vitesses E suivi par A . A l'état physiologique le remplissage passif est plus important que le remplissage actif , donc E est supérieur à A . Le trouble de la relaxation du VG se traduit, au niveau du flux à travers la valve mitrale, par une diminution de l'onde E. en cas de dysfonction diastolique , le trouble de la relaxation du VG , le remplissage actif devient plus important que le remplissage passif, ce qui diminue le rapport E/A.

Il faut noter que le paramètre E/A est influencé par l'état d'hydratation.



**Figure 16 Profil Doppler mitral normal (16-a) et en cas de trouble de la relaxation (16-b).**

## Méthodologie

---

### V. Analyse statistique

L'analyse des données à l'aide du logiciel *SPSS* version 19 a consisté à faire, une description de la population d'étude par la moyenne ( $m$ ) et son intervalle de confiance à 95% pour les variables quantitatives et par des pourcentages pour les variables qualitatives.

La taille de l'échantillon a été calculé par *epi-info* version 6 à partir d'une fréquence théorique et d'un nombre estimé de patients suivie souffrant d'une maladie rénale chronique

Une analyse bi-variée a consisté à croiser des variables, le test Khi-deux ( $X^2$ ) a été utilisé pour la comparaison des pourcentages et le test de Fisher pour la comparaison des moyennes et enfin une analyse multi-variée utilisant un modèle de régression linéaire multiple a été utilisée pour déterminer les facteurs associés indépendants. Le seuil de signification  $p$  est de 0,05.

La méthode de régression linéaire par corrélation de fonction a été utilisée pour la recherche des relations entre les paramètres quantitatifs.

# Résultats

# Résultats

## I. Caractéristiques générales de la population

L'étude a inclus 338 patients, répartis en 8 groupes selon la sévérité de l'insuffisance rénale chronique et sur le type de traitement de l'IRCT

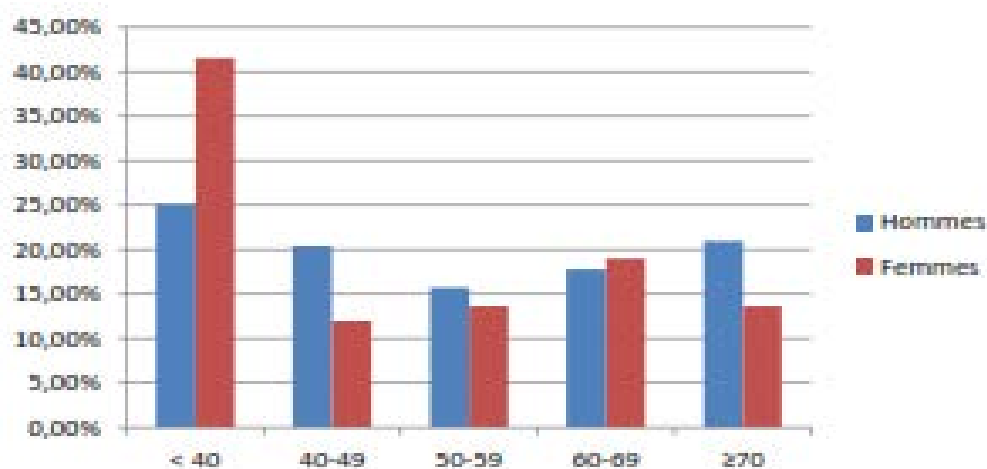
**Tableau 6 Répartition des patients selon les stades d'IRC**

Stade d'IRC	Effectifs	Pourcentage (%)
Stade 1	36	10,1
Stade 2	10	3,0
Stade 3	59	17,5
Stade 4	43	12,7
Stade 5	36	10,7
HD	59	17,5
DP	62	18,3
Greffe	35	10,4
Total	338	100,0

### I.1. Caractères généraux

La répartition selon le sexe comporte 43,5% de femmes et 56,5% d'hommes, le sexe ratio, est de 1,3

L'âge moyen est de  $50,1 \pm 18,2$ ans ; les âges extrêmes sont de 15 à 80 ans.



**Figure 17 Répartition de la population en fonction de l'âge et du sexe**

## Résultats

**Tableau 7 Caractéristiques générales de la population totale**

<b>Effectif</b>	338	
<b>Age (année)</b>	50,1 ± 18,2ans	
<b>Sexe</b>	<b>Hommes</b>	<b>Femmes</b>
	191 (56,5%)	147 (43,5%)
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>) Moyen</b>	25,7±5,8	
<b>IMC &lt; 16,5</b>	1,5 %	
<b>16,5≤ IMC &lt;18,5</b>	3,8%	
<b>18,5≤IMC&lt;25</b>	45,6%	
<b>25≤IMC&lt;30</b>	32,2%	
<b>IMC ≥30</b>	16,9 %	

La répartition des tranches d'âge en fonction du sexe montre que l'âge moyen chez les hommes est 52,12 ans et 47,12 ans chez les femmes. Plus du tiers des patients sont en surcharge pondérale et 16,9 % sont obèses ; ainsi 49,1% sont en surpoids.

Les patients du stade 5 sont les plus âgés 62,3 ans et ceux en greffe sont les plus jeunes. Chez les patients du stade 1 le sexe ratio est de 1, pour tous les autres groupes le sexe masculin est majoritaire, notamment les malades de stade 2 et 3 avec un sexe ratio supérieur à 1,5.

**Tableau 8 Caractéristiques générales de la population selon le stade d'IRC**

	<b>Stade1</b>	<b>Stade2</b>	<b>Stade3</b>	<b>Stade4</b>	<b>Stade5</b>	<b>HD</b>	<b>DP</b>	<b>Transpl</b>
<b>Age (ans)</b>	37,1±14,9	56,8 ±16,6	60,1±17,8	59,3±16,3	62,3±12,6	49,1±14,4	43,8 ±16,6	32,4 ± 9,5
<b>Homme</b>	50	40	62,7	62,8	52,8	62,7	51,6	51,4
<b>Femme</b>	50	60	37,3	37,2	47,2	37,3	48,4	48,6
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,2±3,9	26,5±5,7	26,3±5,1	27,2±5,1	25,7±5,1	24,6±3,5	25,1±5,3	24,5 ± 4,5

# Résultats

## I.2. Caractéristiques cliniques et biologiques

Les principaux résultats cliniques et biologiques sont résumés dans le tableau 9

**Tableau 9 Caractéristiques cliniques et biologiques de la population totale**

Critères	Moyenne
Age (ans)	50,0 ±18,2
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,7 ± 4,8
Albuminémie ( g/L)	39,0 ±4,6
Cholestérolémie (mmol/L)	4,7 ±1,3
Albuminurie (mg/g)	345,3 ±656,1
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	22,7±8,0
CRP (mg/L)	5,9 ±8,8
TSH (uUI/mL)	3,5 ±4,7
PTH (pg/ml)	321,1±398,5
FTI (Kg/m <sup>2</sup> )	13,1 ±5,7
LTI (Kg/m <sup>2</sup> )	12,5 ±3,10
TT3 (ng/dL)	79,7 ±22,3
FT3 (pg/mL)	2,4 ± 0,9
FT4 (ng/mL)	1,1 ±0,1
FE (%)	59,0 ±8,8
SIV (mm)	11,1 ±1,9
Hb (g/dL)	11,6 ±1,6
Calcidiol(ng/mL)	19,0 ±7,9
E/A	1,0 ± 0,2
DFGe (ml/min)	31,6 ±32,6

## I.3. Néphropathie causale.

La néphropathie causale est indéterminée chez 170 patients, et connue chez seulement 168 malades (figure 18).

- Une néphropathie interstitielle chronique était présente chez 23 patients, principalement d'origine urologique : adénomes prostatiques, reflux vésico-urétéraux, méga-uretères, lithiases urinaires, fibrose rétropéritonéale ; nous comptons aussi 4 cas de myélome multiple et 2 cas de nèphronophytise.
- Dix-huit patients avaient une polykystose rénale,
- Quatre patients avaient une néphropathie vasculaire, dont deux cas de nécrose corticale, un cas de sténose de l'artère rénale et un cas de micro-angiopathie thrombotique,
- Cent-vingt-deux patients présentaient une néphropathie glomérulaire chronique comprenant 64 cas de néphropathie diabétique, 4 d'amylose AA, 1cas d'amylose AL, 1 cas de

## Résultats

maladie d'Alport, 23 cas de néphropathie lupique, 5 cas de vascularite primitive et 24 cas de néphropathies glomérulaires primitives.

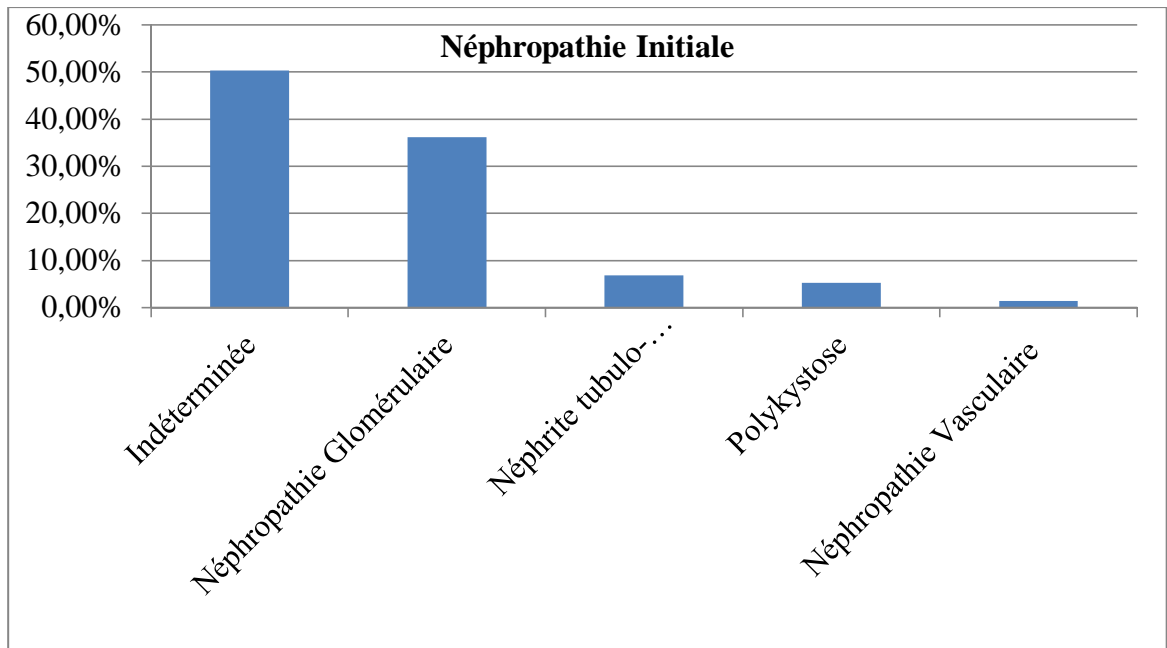


Figure 18 Répartition des patients selon la néphropathie causale

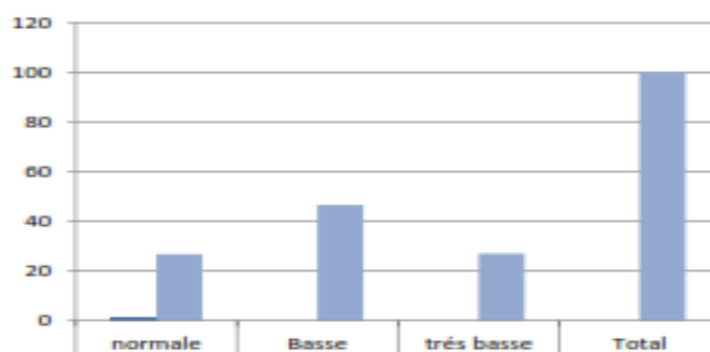
## II. Composition corporelle déterminée par bio-impédance

### II.1. Indice de composition protéique corporelle mesuré par la LTI

La LTI est le reflet de l'état nutritionnel protéique. Nous avons reparti les patients en groupes selon la valeur de la LTI : LTI normale, LTI basse témoin d'une dénutrition protéique modérée et LTI très basse témoin d'une dénutrition protéique sévère. Les groupes se répartissent comme suit : LTI normale 26,6%, LTI basse 46,4% et LTI très basse 26,9%. Nous constatons que plus des 2/3 souffrent d'une dénutrition protéique dont plus de la moitié est sévère (figure 19).



## Résultats



**Figure 19 Distribution des patients selon la LTI**

La LTI moyenne est de  $12,5 \pm 3,1 \text{ Kg/m}^2$ , ce qui correspond à une LTI basse

### II.2. LTI selon les stades d'IRC

La fréquence de la dénutrition protéique augmente significativement avec la sévérité de la maladie rénale ( $p=0,04$ ). La prévalence des groupes LTI basse et très basse augmente de 41,2 % au stade 1 à 86,1% au stade 5 (tableau 10). La fréquence de la LTI très basse, témoin d'une perte protéique sévère, augmente de 14,7% au stade 1 à 41,7% au stade 5.

**Tableau 10 Distribution des patients selon la LTI**

Stades d'IRC	LTI		
	Normale N (%)	Basse N (%)	Très basse N (%)
<b>Stade 1</b>	14 (41,2%)	15 (44,1%)	5 (14,7%)
<b>Stade 2</b>	5(50,0%)	4(40,0%)	1 (10,0%)
<b>Stade 3</b>	14(23,7%)	34(57,6%)	11 (18,6%)
<b>Stade 4</b>	11(25,6%)	22(51,2%)	10(23,3%)
<b>Stade 5</b>	5(13,9%)	16(44,4%)	15(41,7%)
<b>HD</b>	13(22,0%)	24(40,7%)	22(37,3%)
<b>DP</b>	14(22,6%)	24(38,7%)	24(38,7%)
<b>Grefte</b>	14(40%)	18(51,4%)	3(8,6%)

# Résultats

Il existe une corrélation linéaire positive entre DFGe et LTI (figure 20)  $R = 0,4, p = 0,000$

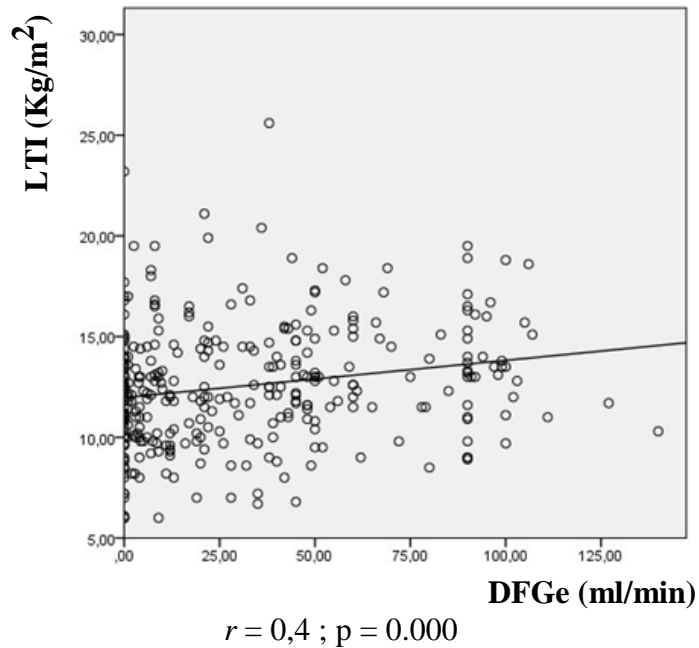
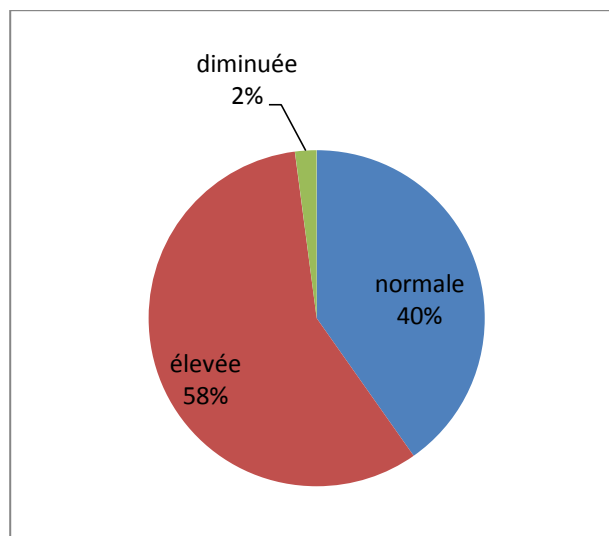


Figure 20 Corrélation entre DFGe et LTI

## II.3. Indice de composition adipeuse corporelle mesuré par la FTI

La FTI est le reflet de la masse grasse corporelle et de l'état nutritionnel calorique. Nous avons reparti les patients en groupes selon la valeur de la FTI : FTI normale, FTI basse témoin d'une dénutrition calorique et FTI élevée témoin d'une surcharge adipeuse. Le groupe FTI normale représente 40,2%, FTI élevée 57,7% et FTI basse 2,1%. Nous constatons que plus de la moitié des patients présente un excès de masse grasse (figure 21).



# Résultats

Figure 21 Distribution des patients selon la FTI

## II.4. FTI selon les stades d'IRC

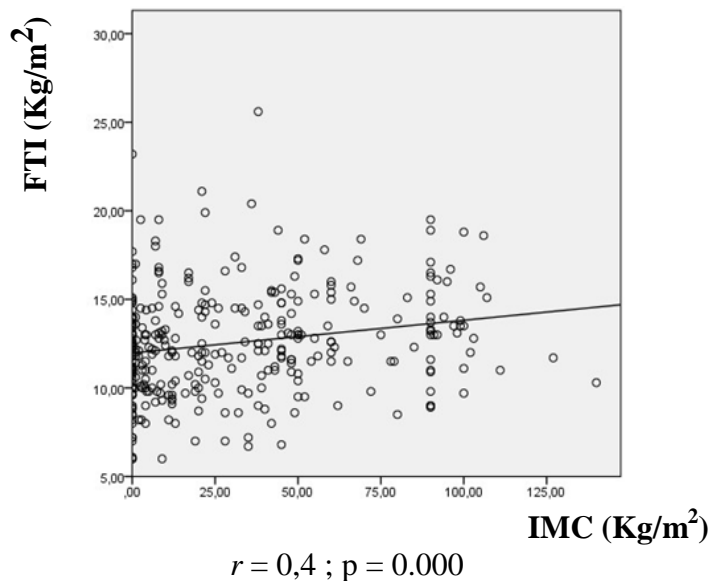
La fréquence du groupe avec excès de masse grasse augmente avec la sévérité de la maladie rénale de 50% à 63,9% mais cette augmentation n'est pas statistiquement significative ( $p=0,13$ ). Nous ne trouvons pas de corrélation entre DFGe et FTI

Tableau 11 Distribution de la FTI selon les stades d'IRC

	FTI		
	Normale (%)	Basse (%)	élevée (%)
Stade 1	50,0%	50,0%	0,0%
Stade 2	40,0%	60,0%	0,0%
Stade 3	45,8%	54,2%	0,0%
Stade 4	39,5%	58,1%	2,3%
Stade 5	30,6%	63,9%	5,6%
Grefe	57,1%	42,9%	0,0%
HD	25,4%	71,2%	3,4%
DP	40,3%	56,5%	3,2%

## II.5. Mesure de surpoids IMC versus FTI

Il existe une corrélation positive entre les mesures de surpoids par IMC et par FTI,  $p=0,000$  (fig. 22)



# Résultats

Figure 22 Corrélation des mesures FTI versus IMC

## II.6. Mesure de LTI versus FTI

Il existe une corrélation inverse significative entre les mesures de FTI versus LTI : lorsque la LTI baisse, la FTI augmente telle (figure 23).

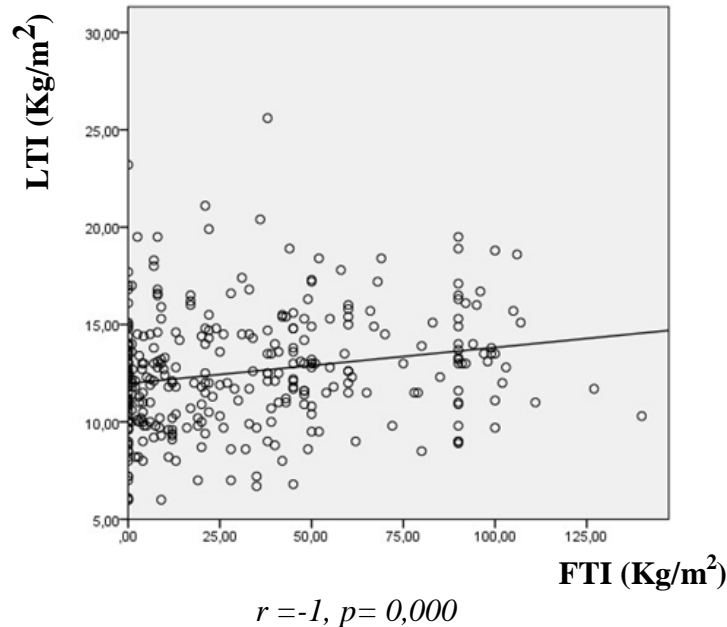


Figure 23 Corrélation des mesures LTI versus FTI

## III. Anémie

Chez les IRC, l'anémie est définie par un taux d'Hb < 13g/dl chez l'homme et < 12 g/dl chez la femme suivant les recommandations du KDIGO 2012.

### III.1. Prévalence de l'anémie

La prévalence globale de l'anémie est de 57,6 % ; elle est significativement plus élevée chez la femme à 61,9% versus 49,2% pour l'homme,  $p = 0,049$

L'Hb moyenne est de  $11,6 \pm 1,6$  g/dl. Elle est significativement plus élevée chez l'homme par rapport à la femme respectivement à  $11,9 \pm 1,8$ g/dL versus  $11,2 \pm 1,3$  g/dL,  $p = 0,000$

# Résultats

## IV. Anémie et stades d'IRC

La prévalence de l'anémie augmente significativement avec le stade de l'IRC ( $p=0,000$ ).

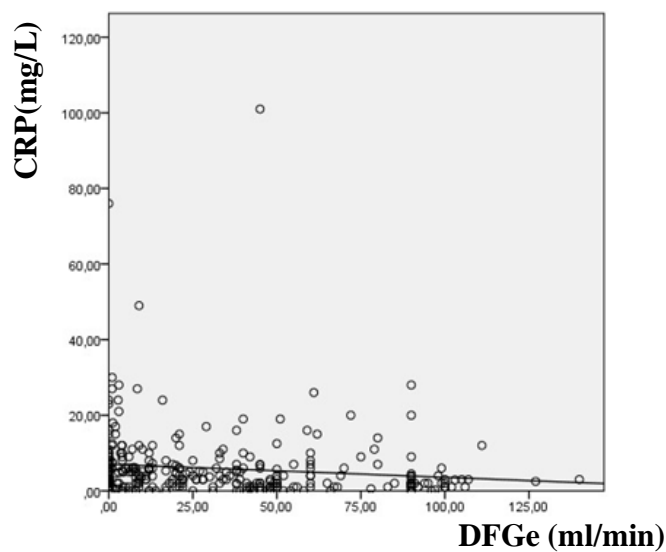
Tableau 12 Anémie selon les stades d'IRC

Stade d'IRC	Anémie (%)	
	Normale	Anémie
Stade 1	88,2%	11,8%
Stade 2	80,0%	20,0%
Stade 3	61,0%	39,0%
Stade 4	32,6%	65,1%
Stade 5	19,4%	77,8%
Greffe	71,4%	28,6%
HD	14,5%	77,4%
DP	27,1%	71,2%

## V. Inflammation

La CRP est utilisée comme marqueur d'inflammation. La CRP moyenne est égale à 5,9 mg/L  $\pm$  8,9. La CRP selon les stades de l'IRC augmente significativement d'une moyenne de 3,7 mg/L au stade 1 à 6,9 mg/L au stade 5 et reste stable en HD et en DP à 6,9 mg/L et 7,4mg/L respectivement.

Il existe une relation inverse entre DFGe et CRP (figure 24)



$$r = -0,35, p = ,023$$

Figure 24 Relation inverse entre DFGe et CRP

# Résultats

## VI. Parathormone

Les patients ont été divisés en 3 groupes selon la valeur de la PTH : PTH basse, PTH normale et PTH élevée. Les limites d'une PTH normale varient selon le stade de l'IRC. Chez les patients non dialysés en IRC la valeur normale est comprise entre 6 pg/ml à 50 pg/ml ; elle est plus élevée chez les patients dialysés : 100 à 450 pg/ml.

### VI.1. Prévalence de l'hyperparathyroïdie

Le pourcentage global de l'hyperparathyroïdie est de 42,6 % et celui d'une PTH basse est de 4,1%.

### VI.2. Parathormone selon les stades d'IRC

L'hyperparathyroïdie a une prévalence de 30% au stade 2 et augmente significativement pour atteindre 80,6% au stade 5 ;  $p = 0,000$ . L'hypoparathyroïdie est plus tardive, observée à partir du stade 5 (2,8%). La prévalence de l'hyperparathyroïdie est de 51,6% chez les patients en DP et de 55,9% en HD, alors que la prévalence de l'hypoparathyroïdie est de 9,7 % et 10,6% respectivement (figure 25).

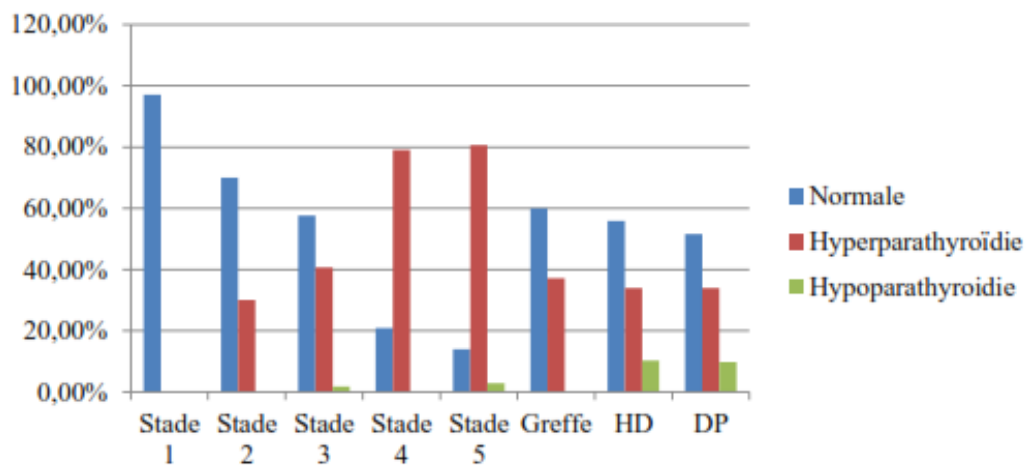


Figure 25 Hyperparathyroïdie selon les stades d'IRC

## VII. Vitamine D

Les valeurs biologiques actuellement reconnues du taux de 25(OH)Den ng/ml : taux normal  $\geq 30$  ng/ml , insuffisance en vitamine D : 21-29 ng/ml , carence en vitamine D  $\leq 20$  ng/ml. Le taux moyen global de calcidiol est de  $19,0 \pm 8,0$  ng/ml , avec des extrêmes de 3 à 50 ng/ml

# Résultats

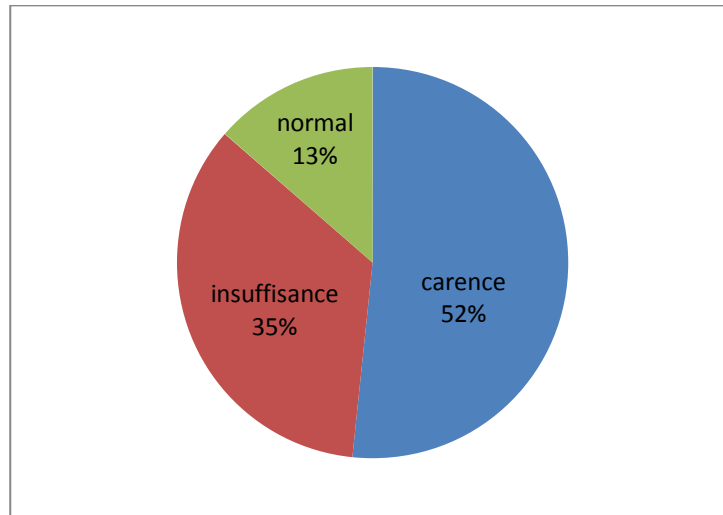


Figure 26 Distribution selon le statut en vitamine D

## VII.1. Vitamine D selon les stades de l'IRC

La prévalence du déficit vitaminique (vitamine D < 30 ng/mL) ne varie pas significativement et reste très élevée de 90% au stade 1 à 93,44% au stade 5. Par contre, la prévalence de la carence vitaminique D (vitamineD<20ng/mL) augmente significativement de 38,3% à 69,44% au stade 5 (figure 27).

Une vitamine D normale est aussi rare au stade 1 qu'au stade 5.

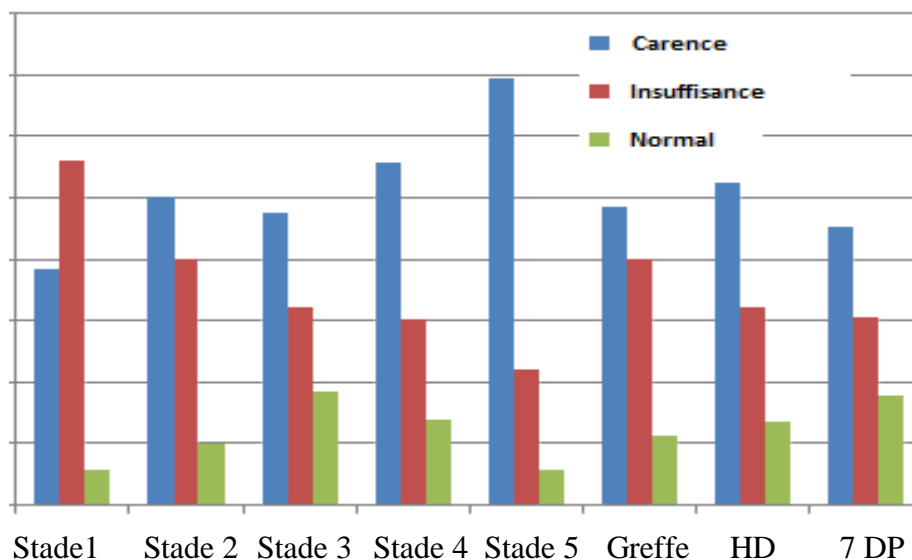


Figure 27 Statut vitaminique selon les stades d'IRC

# Résultats

## VIII. Statut thyroïdien

La TSH moyenne est de  $3,6 \pm 4,7$  uUI/ml alors que la T3 moyenne est de  $79,7 \pm 22,3$  ng/dL. Selon les taux de TSH, de T3 et de T4, les patients ont été divisés en 3 groupes : hypothyroïdie clinique, hypothyroïdie infra-clinique et syndrome de basse T3.

L'hypothyroïdie clinique est définie par une TSH  $\geq 5$  UI/ml et une FT4 basse ; l'hypothyroïdie infraclinique est définie par une TSH  $\geq 5$  UI/ml et un taux normal de FT4 et de FT3 ; le syndrome de basse T3 est défini par une TSH normale et un taux de T3  $< 90$  pg/ml.

### VIII.1. Distribution des patients selon le statut thyroïdien

La prévalence de l'hypothyroïdie clinique et infra-clinique pour tous les groupes confondus est de 16,1% ; celle de l'hypothyroïdie clinique est de 6,5 % et celle de l'hypothyroïdie infraclinique est de 10,1 %. La prévalence du syndrome de basse T3 est très élevée à 36,7%.

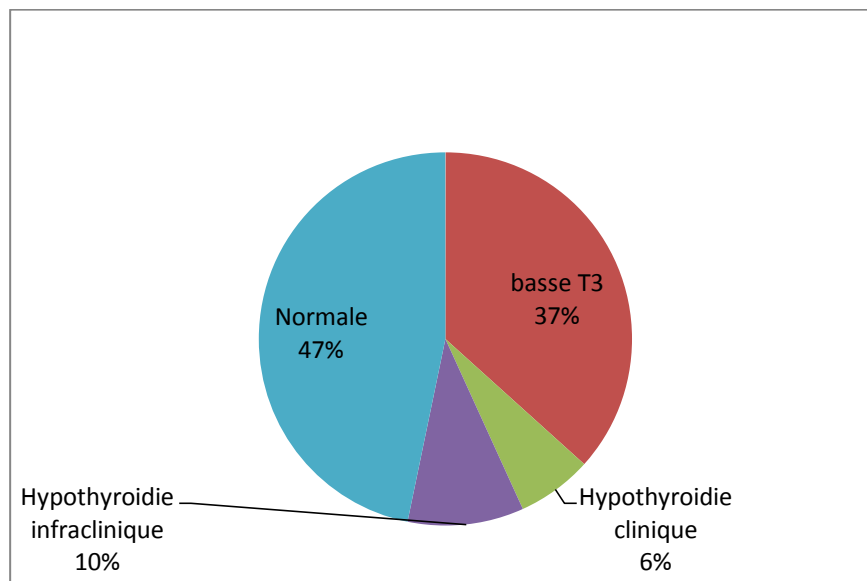


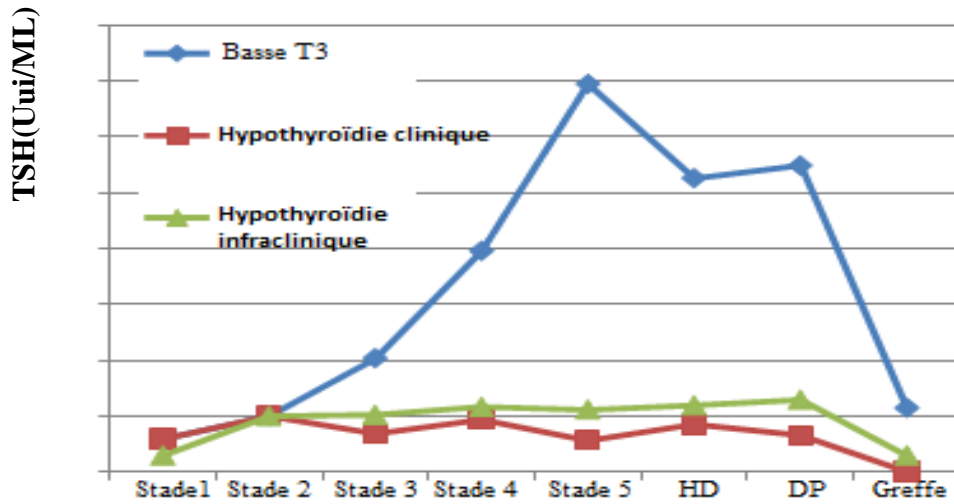
Figure 28 Statut thyroïdien dans notre population

### VIII.2. Statut thyroïdien selon le stade d'IRC

La prévalence de l'hypothyroïdie clinique reste stable au cours de l'IRC : 5,4 % au stade 1 et 5,6 % au stade 5 ; celle de l'hypothyroïdie infra-clinique augmente de façon significative avec la sévérité de l'insuffisance rénale ; elle passe de 2,9 % au stade 1 à 11,1% au stade 5 et atteint 12,9% chez les patients en DP ;  $p=0,000$  La prévalence du syndrome de basse T3 augmente de façon significative passant de 5,9 % au stade 1 à 69,4 % au stade 5,  $p=0,000$  (figure 29).

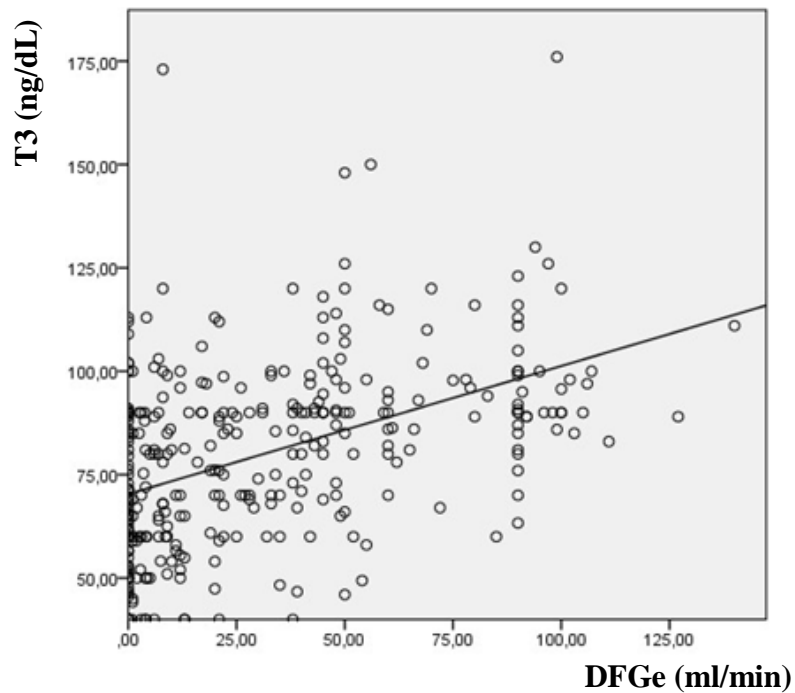


# Résultats



**Figure 29 Statut thyroïdien selon le stade d'IRC**

Il existe une relation linéaire entre le DFGe et le taux de T3 (figure 30). Nous ne trouvons pas de relation entre le DFG et le taux de TSH.



$$r=0,310,p=0,000$$

**Figure 30 Relation linéaire entre le DFGe et le taux de T3**

# Résultats

## VIII.3. Facteurs de risques de l'hypothyroïdie

### VIII.3.1. Sexe

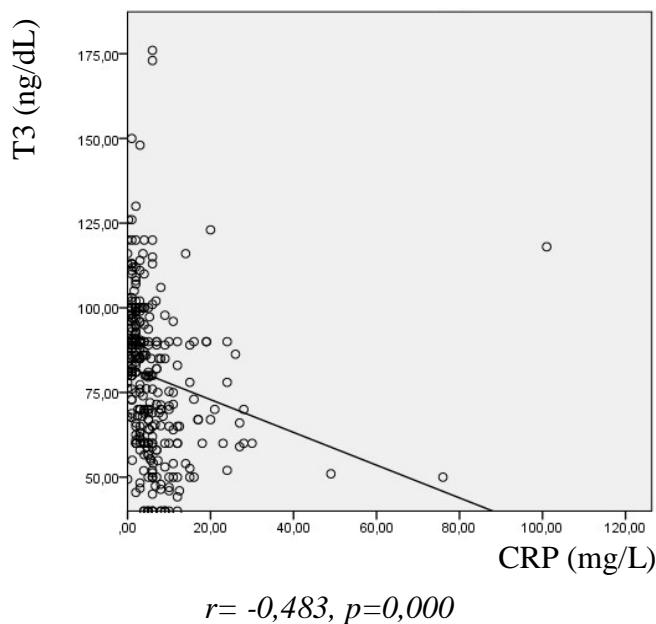
La prévalence de l'hypothyroïdie clinique et infraclinique est significativement plus élevée chez la femme que chez l'homme : respectivement 9,5% versus 4,2 % et 12,2% versus 7,9% ;  $p=0,000$ . La prévalence du syndrome de basse T3 est légèrement plus élevée chez la femme que chez l'homme 42,9 % contre 32,5%, mais non significative.

### VIII.3.2. Age

L'hypothyroïdie clinique et infraclinique est significativement corrélée à l'âge. Les âges moyens des patients en hypothyroïdie clinique et infraclinique est de  $60,5 \pm 15,1$  ans et  $54,3 \pm 16,0$  ans respectivement, significativement supérieure à l'âge moyen du groupe normal qui est de  $45,6 \pm 18,2$  ans. L'âge moyen des patients avec syndrome des basses T3 est de  $52,7 \pm 18,0$  ans.

### VIII.3.3. Hypothyroïdie et CRP

Nous constatons une corrélation entre le syndrome de basse T3 et l'hypothyroïdie clinique et la CRP moyenne, respectivement à  $8,6 \pm 9,3$  mg/L et  $8,2 \pm 7,4$  mg/L versus  $3,9 \pm 8,9$  mg/L dans le groupe normal. Nous notons une relation inverse entre taux de CRP et taux de T3; cette relation est indépendante du stade de l'IRC.



**Figure 31 Relation linéaire inverse entre CRP et T3**

## Résultats

La relation linéaire entre CRP et TSH n'atteint pas la signification statistique,  $p=0,18$ .

### VIII.3.4. Hypothyroïdie et PTH

Nous retrouvons une corrélation entre le syndrome de basse T3 et une PTH basse. La prévalence de l'hypothyroïdie clinique est de 28,6 % dans le groupe avec PTH basse alors qu'elle est de 5,5% dans le groupe hyperparathyroïdie. De même, nous trouvons une corrélation entre le syndrome de basse T3 et celui à PTH basse avec une prévalence à 64,3 % dans le groupe à PTH basse.

Il existe une relation inverse significative entre taux de PTH et T3 ( $p=0,000$ ), cette relation inverse perd sa signification statistique lorsqu'on considère les stades individuellement.

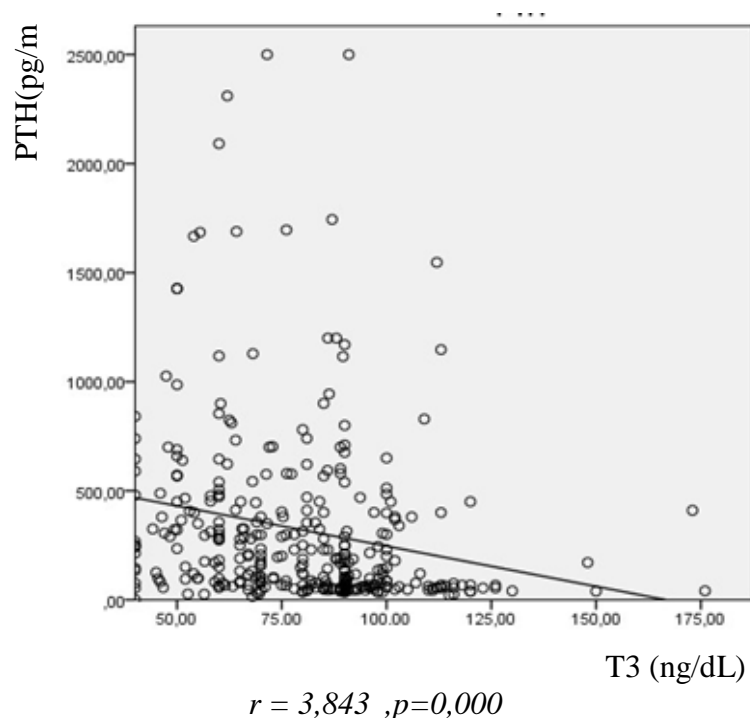


Figure 32 Relation inverse entre taux de PTH et T3

### VIII.3.5. Hypothyroïdie et anémie

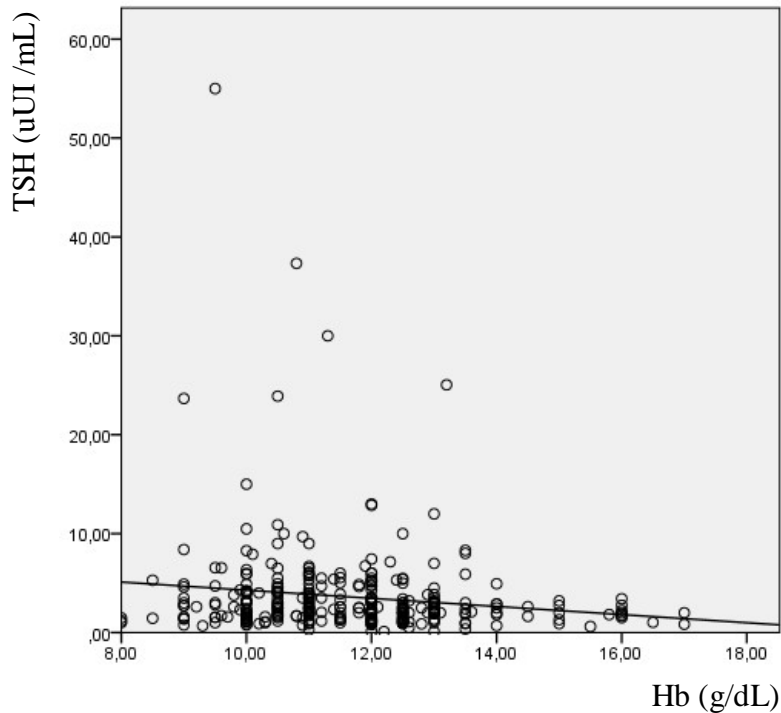
Nous retrouvons une corrélation entre l'anémie et l'hypothyroïdie clinique et infraclinique ainsi que le syndrome de basse T3. La prévalence de l'anémie est de 90% dans le groupe hypothyroïdie clinique, 80 % dans le groupe syndrome de basse T3 et 67% dans le groupe hypothyroïdie infraclinique. Comme attendu, il existe une corrélation entre le taux d'hémoglobine et le taux de T3.

## Résultats

L'hémoglobine moyenne est significativement plus basse dans le groupe hypothyroïdie clinique, infra-clinique et basse T3 comparativement au groupe normal ( $p=0,000$ ) (tableau 13). Il existe une relation linéaire entre taux d'hémoglobine et celui de T3 (figure 32) ainsi qu'une relation linéaire inverse entre taux de TSH et taux de T3 (figure 33).

**Tableau 13 Répartition de l'hémoglobine selon le statut thyroïdien**

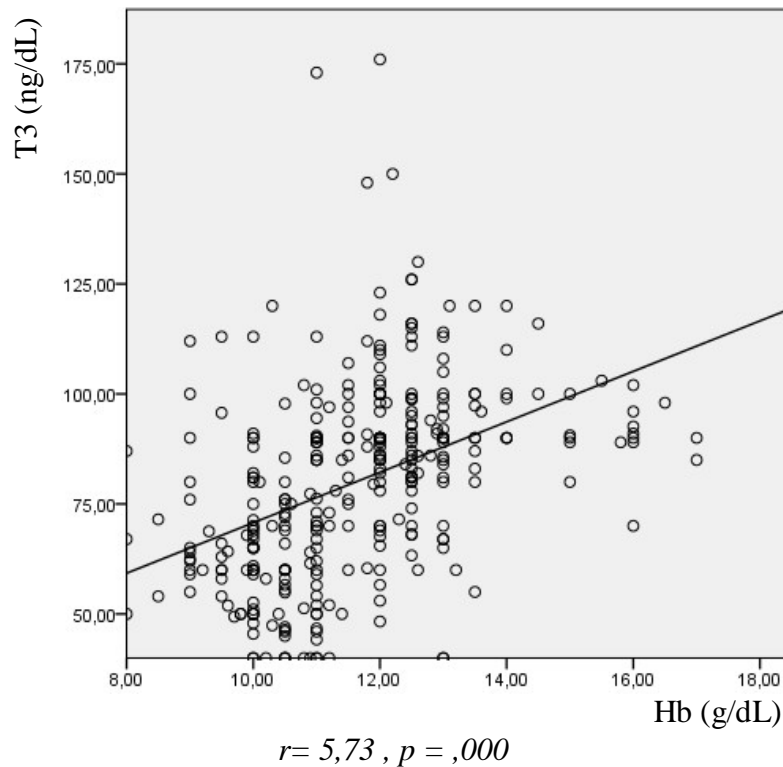
Statut thyroïdien	Hémoglobine (g/dL)		
	Moyenne	Ecart-type	(%)
Basse T3	10,7	1,2	32,8%
Hypothyroïdie clinique	10,8	1,0	6,2%
Hypothyroïdie infraclinique	11,4	1,1	9,8%
Normal	12,5	1,6	51,2%
Total	11,6	1,6	100,0%



$$r = -0,41, p = ,0011$$

**Figure 33 Relation linéaire inverse entre hémoglobine et TSH**

## Résultats



**Figure 34 Relation linéaire entre taux d'hémoglobine et de T3**

### VIII.3.6. Hypothyroïdie et albuminémie

L'albuminémie moyenne globale est de  $39,0 \pm 4,6$  g/L, elle est significativement plus basse chez les patients au stade 5 et chez les patients en dialyse ( $p=0,000$ ). L'albuminémie moyenne est plus basse chez les patients en DP (tableau 14). L'albuminémie moyenne est significativement plus basse chez les patients en hypothyroïdie clinique et avec syndrome de basse T3 (tableau 15). il existe une relation linéaire entre l'albuminémie et le taux de T3 (figure 34).

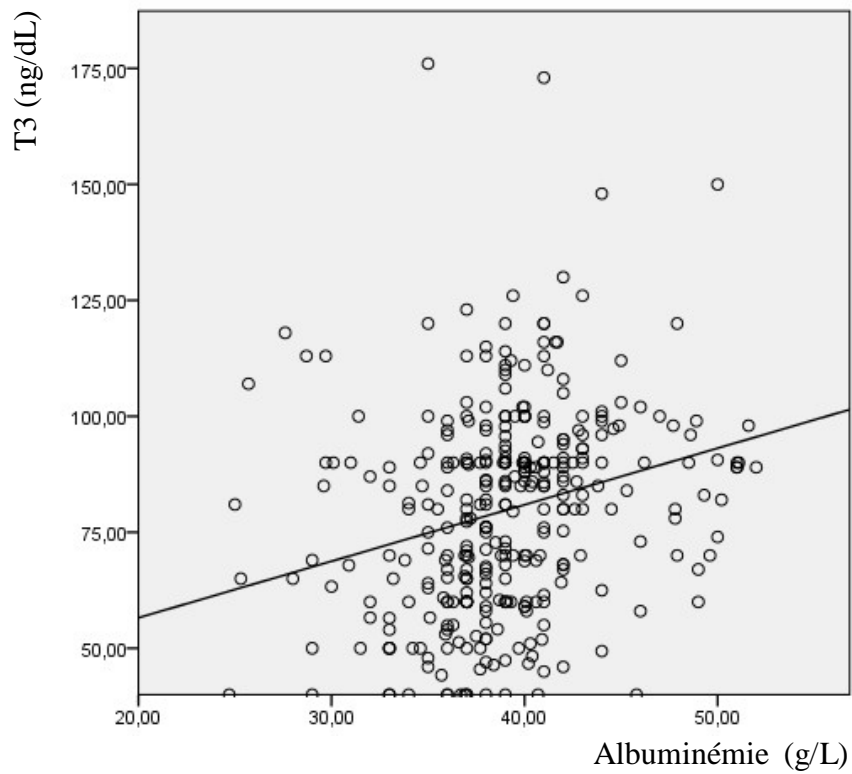
**Tableau 14 Albuminémie selon le stade d'IRC**

Stade d'IRC	Albuminémie (g/L)		
	Moyenne	Ecart-type	(% )
<b>Stade 5</b>	37,1	4,9	10,2%
<b>Grefe</b>	44,2	4,3	11,8%
<b>HD</b>	38,1	2,1	17,1%
<b>DP</b>	36,2	3,8	17,1%
<b>Stade 1</b>	38,3	3,2	9,9%
<b>Stade 2</b>	39,7	2,3	2,7%
<b>Stade 3</b>	40,4	5,2	17,9%
<b>Stade 4</b>	40,3	4,5	13,2%
<b>Total</b>	39,0	4,6	100,0%

# Résultats

**Tableau 15 Albuminémie selon le statut Thyroïdien**

Statut thyroïdien	Albuminémie (g/L)		
	Moyenne	Ecart-type	(% )
<b>Basse T3</b>	37,8	4,2	35,5%
<b>Hypothyroïdie clinique</b>	36,3	4,1	5,8%
<b>Hypothyroïdie infraclinique</b>	39,0	4,5	10,1%
<b>Normal</b>	40,3	4,6	48,6%
<b>Total</b>	39,0	4,6	100,0%



$r = 1,219, p = 0,000$

**Figure 35 Relation linéaire entre Albuminémie et T3**

# Résultats

## VIII.3.7. Hypothyroïdie et bicarbonatémie

La bicarbonatémie moyenne est de  $22,7 \pm 11,6$  mmol/L ; il existe une relation linéaire positive entre bicarbonatémie et taux de T3.

Tableau 16 Bicarbonatémie selon le statut thyroïdien

Statut thyroïdien	Bicarbonatémie (mmol/L)		
	Moyenne	Ecart-type	(%)
Basse T3	21,3	3,5	33,1%
Hypothyroïdie clinique	23,8	2,9	7,5%
Hypothyroïdie infraclinique	22,5	3,5	15,1%
Normal	23,7	11,6	44,3%
Total	22,7	8,0	100,0%

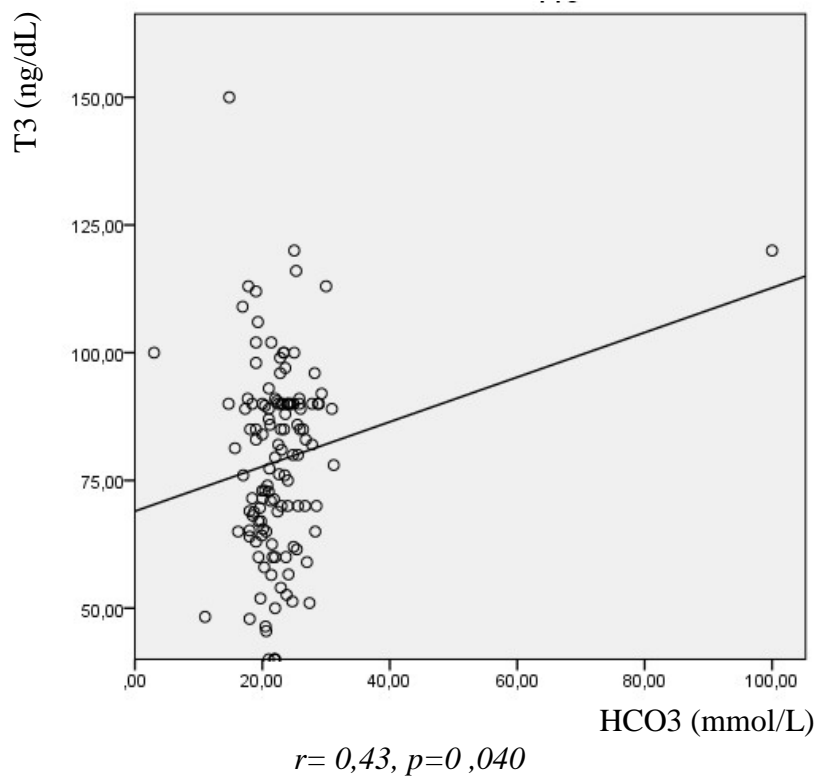


Figure 36 Relation linéaire positive entre bicarbonatémie et taux de T3

## Résultats

### VIII.4.Hypothyroïdie chez le transplanté

Dans ce groupe, les troubles thyroïdiens sont moins fréquents, nous ne notons chez nos patients aucun cas d'hypothyroïdie clinique.

**Tableau 17 Statut thyroïdien chez les transplantés**

Statut thyroïdien	Nombres	Pourcentage
Hypothyroïdie clinique	4	11,4
Hypothyroïdie infraclinique	1	2,9
Normale	30	85,7
<b>Total</b>		100,0

### IX. Hypothyroïdie et diurèse résiduelle chez les patients en DP

Etant donné l'importance pronostique de la fonction rénale résiduelle chez le patient en DP, il nous a semblé pertinent de rechercher des corrélations entre statut thyroïdien et diurèse ; la diurèse a été utilisée comme reflet de la fonction rénale résiduelle. la diurèse moyenne est significativement plus basse dans le groupe basse T3 que dans le groupe normale à 627, 3 ±483, 6 ml/min versus 1012,5 ±548,5 ml/min.

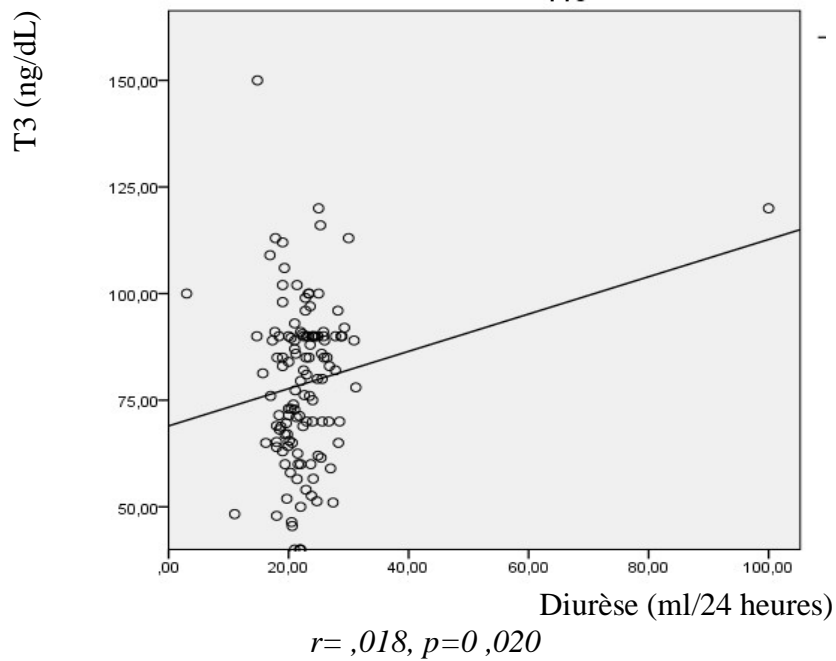
Il existe une relation linéaire entre diurèse résiduelle et taux de T3 chez les patients en DP.

**Tableau 18 Diurèse résiduelle et statut thyroïdien**

Statut thyroïdien	Diurèse résiduelle ( ml/24heures)		
	Moyenne	Ecart-type	(%)
<b>Basse T3</b>	627,3	483,6	44,3%
<b>Hypothyroïdie clinique</b>	700,0	678,2	6,0%
<b>Hypothyroïdie infraclinique</b>	881,2	518,2	15,1%
<b>Normale</b>	1012,5	548,5	34,7%
<b>Total</b>	766,4	532,1	100,0%



# Résultats



**Figure 37 Relation linéaire entre diurèse résiduelle et taux de T3 chez les patients en DP**

## **IX.1. Hypothyroïdie et indices écho-cardiographiques**

### **IX.1.1. Fraction d'éjection du ventricule gauche**

La fraction d'éjection moyenne est de  $59,0 \pm 28,8$ , %, elle baisse significativement au cours de l'insuffisance rénale ( $p=0,000$ ), les transplantés ont la fraction d'éjection la plus élevée à  $62,7 \pm 6,2\%$ , elle est la plus basse chez les patients en DP à  $56,7 \pm 10,3$ .

La fraction d'éjection est significativement plus basse dans le groupe syndrome de basse T3 et hypothyroïdie clinique par rapport au groupe normal respectivement  $56,6 \pm 9,1\%$  et  $55,06 \pm 10,64$  versus  $61,6 \pm 7,61\%$  pour le groupe normal.

Nous ne trouvons pas de corrélation entre le taux de T3 et de TSH avec l'indice de fonction diastolique E/A et l'épaisseur du septum interventriculaire.

# Résultats

Tableau 19 FEVG selon le stade d'IRC

Stade d'IRC	Fraction d'éjection du VG		
	Moyenne	Ecart-type	(% )
Stade 5	54,6	8,0	9,7%
Grefe	62,7	6,3	11,2%
HD	61,5	6,9	18,2%
DP	56,7	10,3	16,8%
Stade 1	64,8	6,6	11,2%
Stade 2	59,8	7,7	18,0%
Stade 3	55,6	10,3	12,2%
Stade 4	59,1	8,8	100,0%
Total	52,8	4,5	2,7%

Tableau 20 FEVG selon le stade d'IRC

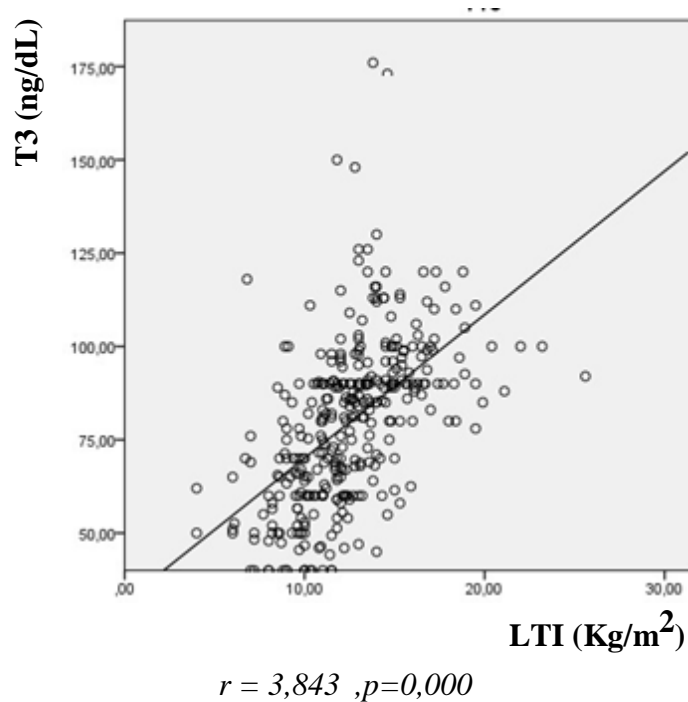
Statut thyroïdien	Fraction d'éjection du VG		
	Moyenne	Ecart-type	(% )
Basse T3	56,6	9,2	34,3%
Hypothyroïdie clinique	55,1	10,6	5,9%
Hypothyroïdie infraclinique	58,5	8,6	10,1%
Normale	61,6	7,6	49,6%
Total	59,1	8,8	100,0%

## IX.2. Hypothyroïdie et composition corporelle déterminée par bio-impédance

### IX.2.1. Hypothyroïdie et LTI

Il existe une corrélation positive entre syndrome de basse T3 et le degré de perte protéique reflétée par une valeur de LTI basse ou très basse (figure 37). La corrélation entre LTI et syndrome de basse T3 est vérifiée pour tous les stades d'IRC. Nous ne trouvons pas de relation entre LTI et TSH. Par contre, il existe une relation entre LTI et taux de T3. Cette relation est indépendante du DFGe puisqu'elle persiste lorsqu'on étudie chaque groupe individuellement.

## Résultats



**Figure 38 Relation linéaire entre LTI et taux de T3**

### IX.2.2. Hypothyroïdie et FTI

Le syndrome de basse T3 est significativement associé à une FTI élevée. Dans le groupe FTI élevée, la prévalence du syndrome de basse T3 est de 45,6% contre 14,3 % pour le groupe FTI basse et 25 % dans le groupe FTI normale ( $p=0,01$ ). Il n'existe pas de corrélation entre la FTI et l'hypothyroïdie clinique ou infra-clinique.

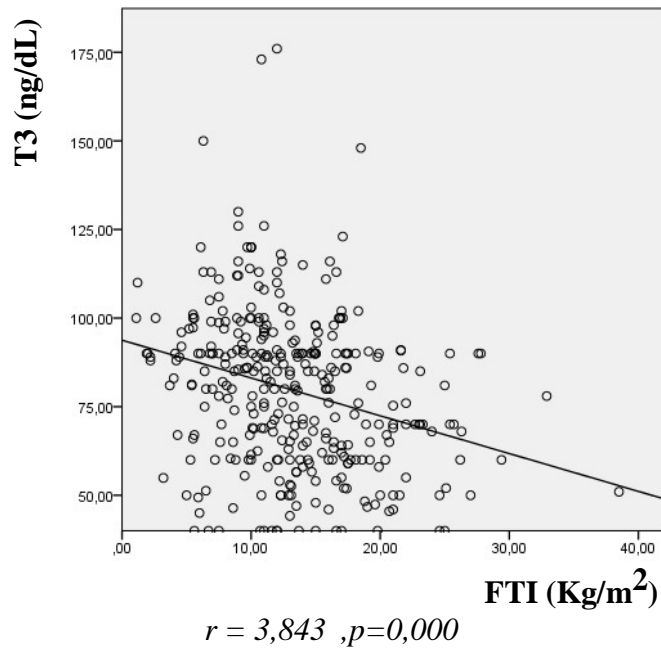
**Tableau 21 Statut thyroïdien selon la FTI.**

FTI		Statut thyroïdien			
		Basse T3	Hypothyroïdie clinique	Hypothyroïdie infraclinique	Normale
Normale	Effectif	34	8	12	82
	%	25,0%	5,9%	8,8%	60,3%
Elevée	Effectif	89	14	21	71
	%	45,6%	7,2%	10,8%	36,4%
Diminuée	Effectif	1	0	1	5
	%	14,3%	0,0%	14,3%	71,4%

Nous trouvons une relation inverse significative entre FTI et taux de T3

R-deux = 0,16 , R= -0,35 , p = ,023

## Résultats



**Figure 39** Relation inverse significative entre FTI et taux de T3

### IX.2.3. Hypothyroïdie et IMC :

Nous ne trouvons pas de corrélation entre IMC et syndrome de basse T3 ou hypothyroïdie clinique et infraclinique.

## X. Analyse par régression linéaire multiple

Pour déterminer les facteurs qui expliquent la variation du taux de T3 dans notre échantillon, nous avons utilisé une analyse multivariée type régression linéaire multiple après introduction des facteurs de risques ayant une signification statistique  $\leq 0,25$  obtenus dans l'analyse bivariée (DFGe, LTI, vitamine D, CRP, FE, Hb, albuminémie, âge).

Les facteurs ainsi identifiés sont la LTI, le taux de calcidiol, ainsi que le DFGe ; qui expliquent 51% des variations du taux de T3.

## Résultats

D'autres variables influent mais n'ont pas été incluses dans cette étude (tableau 21)

**Tableau 22 Analyse par régression linéaire multiple**

Modèle	Coeff. Non standardisé B	Ecart standard	Coefficients standardisés $\beta$	t	Sig.	IC <sub>95%</sub>
(Constante)	7,821	11,63		,672	,502	[-15,0 - 30,7]
Age	-,051	,053	-,041	-,961	,338	[-,16 - ,054]
<b>LTI</b>	2,395	,342	,316	7,007	,000	[1,72 - 3,07]
CRP	,040	,104	,016	,386	,699	[-,16 - ,24]
Albuminémie	,248	,204	,051	1,216	,225	[-,15 - ,65]
<b>VitaD</b>	,972	,121	,348	8,008	,000	[,73 - 1,21]
<b>FE</b>	,163	,111	,063	1,467	,143	[-,07 - ,38]
<b>DFG</b>	,219	,030	,322	7,417	,000	[,16 - ,28]

# Discussion

## I. Composition corporelle déterminée par bio-impédance

### I.1. Dénutrition protéique déterminée par bio-impédance

Le vieillissement physiologique est associé à une perte de la masse musculaire de l'ordre de 2 à 4 kg sur 10 ans (92) aboutissant à la sarcopénie. De nombreuses données indiquent que ce processus de vieillissement physiologique a lieu à un rythme plus rapide chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, où plusieurs facteurs cataboliques accélèrent la fonte musculaire (93,94). De plus, les voies anaboliques sont compromises par un faible taux de testostérone, par l'insulino-résistance et l'acidose (95,96,97). Donc chez les patients en insuffisance rénale de stade 4, 5 et chez ceux en dialyse chronique, la dénutrition protéique avec perte de la masse musculaire et osseuse est quasi constante (98).

Récemment, des dispositifs de spectroscopie par bio-impédance à fréquences multiples (MF-BIS) ont été introduits pour évaluer la composition corporelle chez les patients en insuffisance rénale (99). La bio-impédance mesure directement la masse maigre (LTI) et la masse grasse (FTI) (100).

Les données recueillies par bio-impédance ont été largement validées sur la méthode de référence : l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (Dualx-rayabsorptiometry, DEXA) (99). Une baisse de la LTI indexée à l'âge et au sexe témoigne d'une perte protéique des tissus musculaires et osseux.

La dénutrition protéique est l'un des facteurs de morbi-mortalité les plus importants chez les patients en insuffisance rénale (100). Les études récentes montrent qu'une diminution de la LTI était associée à un taux de survie plus bas chez les patients dialysés (101, 102,156). Dans ces études, la signification pronostique de la LTI a été supérieure à celle des marqueurs traditionnels biologiques de malnutrition tels que l'albumine.

Dans notre étude, la prévalence de la dénutrition protéique objectivée par une LTI basse ou très basse augmente significativement avec la baisse du DFG. Le taux de LTI basse et très basse passe de 58,6 % au stade 2 à 86,7% au stade 5.

L'association entre la dénutrition et le stade de l'IRC est encore plus nette lorsqu'on considère uniquement le groupe LTI très basse. En effet la prévalence de la LTI très basse, témoin d'une perte protéique importante, augmente de 10% au stade 2 à 41,7% au stade 5.

## Discussion

---

Il existe une corrélation linéaire entre le DFG et la valeur de LTI. Ce résultat est intéressant car il indique que le début du processus aboutissant à la perte de la masse protéique débute relativement tôt avant l'initiation de la dialyse.

Dans une étude déjà ancienne, J D Kopple et al ont examiné la relation entre l'état nutritionnel protéino-énergétique et la fonction rénale chez 1785 patients stables atteints d'insuffisance rénale chronique modérée à sévère évalués pendant la phase initiale de l'étude Modification of Diet in Renal Disease Study (étude MDRD). La prévalence de la dénutrition augmente de 3% au stade 1 jusqu'à 75% au stade de pré-dialyse (230).

Dans une étude récente portant sur 1220 patients atteints d'IRC non dialysés, le risque d'une dénutrition protéino-énergétique a augmenté de manière significative et linéaire avec la baisse du DFGe (231).

### **I.2. Masse grasse déterminée par bio-impédance**

Comme précisé plus haut, la bio-impédance multifréquence s'est révélée une méthode fiable de détermination de la masse grasse (Fat tissue index : FTI).

Dans notre étude, le taux de FTI élevée, témoignant d'un excès de masse grasse augmente au cours des stades de l'insuffisance rénale de 50 % au stade 1 à 66,7 % au stade 5. Ce taux augmente encore à 71 % chez les patients en HD mais pas chez ceux en DP (56,5%). Ce résultat diffère de celui de María Cristina Di Gioia (103) qui trouve une augmentation plus importante de la masse grasse chez les patients en DP par rapport à ceux en HD.

La signification pronostique de cette augmentation de la masse grasse n'est pas claire. En effet les études montrent que chez les patients en insuffisance rénale terminale, contrairement à la population générale, l'obésité fournit un avantage en terme de pronostic cardiovasculaire, ce phénomène est appelé paradoxe de l'obésité.

Certains auteurs ont proposé un effet anti-inflammatoire du tissu adipeux (104,105); mais lorsque l'analyse se porte sur les différents composants en masse maigre et masse grasse de l'IMC, les résultats des études sont contradictoires quant à l'effet protecteur de la masse grasse (106,107).

Dans une revue de la littérature dont l'objet était une mise au point sur les controverses autour de la masse grasse chez l'insuffisant rénale, les auteurs concluent que l'augmentation de l'index de masse grasse au cours de l'IRC était associée à une réduction des performances



## Discussion

---

physique et a une augmentation de la fragilité de même, la sarcopénie était associée à une baisse de l'activité physique et une augmentation de la mortalité (232)

### II. Déficit en vitamine D

Dans la population générale, le déficit vitaminique D est un problème de santé publique bien reconnu avec une prévalence comprise entre 20% et 100% (108).

Plusieurs études ont montré que les patients avec insuffisance rénale chronique présentaient un risque élevé de développer un déficit en vitamine D (109, 111). Gonzalez et al ont rapporté que 97% des patients hémodialysés présentaient des taux inadéquats de 25 (OH) -VD (111). Dans une analyse transversale d'une étude de cohorte comprenant 1056 unités de dialyse aux États-Unis, Bhan et al. ont montré que 79% des 908 hémodialysés chroniques présentaient des taux de calcidiol inférieurs à 30 ng / m et 57% présentaient des taux inférieurs à 20 ng / mL (112).

La prévalence du déficit en vitamine D chez les patients au stade 3 et 4a été étudiée dans une cohorte multicentrique. De manière frappante, les investigateurs ont constaté que seuls 29% et 17% des patients présentant respectivement une insuffisance rénale chronique au stade 3 et au stade 4 avaient des taux suffisants de 25 (OH) -VD.

Del Valle et al ont montré que 84% des hémodialysés atteints de déficit en vitamine D avaient une exposition insuffisante au soleil (110). L'urémie peut également émousser la réponse à l'irradiation UVB (113).

Des facteurs nutritionnels peuvent également contribuer au déficit en vitamine D dans les cas d'IRC. Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ont souvent des faibles apports alimentaires (114). L'urémie peut être associée à une altération de l'absorption digestive de la vitamine D (115).

Nos résultats rejoignent les données de la littérature. La prévalence du déficit vitaminique (vitamine D < 30 ng/mL) ne varie pas significativement et reste très élevée de 90% au stade 1 à 93,44% au stade 5. Par contre, la prévalence de la carence vitaminique D (vitamine D <20 ng/mL) augmente significativement de 38,3% au stade 1 à 69,44% au stade 5.

# Discussion

---

## III. Inflammation

L'inflammation chronique est reconnue comme un facteur majeur du phénotype urémique (comme les maladies cardiovasculaires, la dépression, l'ostéoporose et le catabolisme musculaire) et comme un prédicteur de mortalité cardiovasculaire et totale (116). Étant donné que l'inflammation est liée à plusieurs processus de vieillissement, elle peut être l'un des principaux moteurs d'un phénotype progérique au cours de l'urémie.

L'étiologie de l'inflammation est probablement multifactorielle et interagit avec un certain nombre de facteurs qui apparaissent lorsque les toxines urémiques s'accumulent (117).

Dans une étude sur 102 patients non dialysés en IRC menée par Vincenzo Panichi, les taux de CRP et d'IL 6, ce dernier étant le marqueur de référence de l'inflammation, étaient remarquablement concordants ; ce qui fait de la CRP un marqueur robuste de l'inflammation chez les patients en IRC (118).

Oluseyi A Adejumo dans une étude sur 100 patients non dialysés trouve une CRP moyenne  $14,3 \pm 11,4$  mg/L avec une corrélation inverse entre les taux de CRP et le DFGe (119). Le résultat de cette étude diffère de celui de Mohammad Thahaqui qui n'a pas trouvé de corrélation entre la valeur de la CRP (en moyenne à  $2,3 \pm 2,19$  mg/dl) avec les stades de la maladie rénale chronique (120).

Dans notre étude la CRP, utilisée comme marqueur d'inflammation augmente d'une moyenne de 3,7 mg/L au stade 1 à 6,9 mg/L au stade 5 et reste stable en HD et en DP à 6,88 mg/L et 7,44mg/L respectivement. Ce résultat rejoint celui d'Erik M.Stuveling (121).

## IV. Hyperparathyroïdie

L'hyperparathyroïdie est une complication fréquente de l'insuffisance rénale chronique caractérisée par une élévation du taux d'hormone parathyroïdienne consécutive aux troubles de l'homéostasie du calcium, du phosphate, de la vitamine D et à une résistance relative de l'os à l'action de la PTH.

La PTH est considérée comme une véritable toxine urémique avec des effets délétères non seulement sur l'os mais aussi sur le système cardiovasculaire (122).

Nous constatons chez nos patients que l'hyperparathyroïdie est précoce avec une prévalence de 30% au stade 2 ; elle augmente pour atteindre 80,6% au stade 5. Ce résultat est

## Discussion

---

comparable à celui de l'étude de Levin et al, qui a porté sur 1800 patients en pré-dialyse et qui a rapporté une prévalence d'hyperparathyroïdie secondaire chez 60% des patients avec DFG comprise entre 60 et 15 ml/mn (123). L'hypoparathyroïdie est plus tardive, observée à partir du stade 5 (2,8%).

La majorité des patients dialysés (65,9%), ont des taux de PTH non conformes aux cibles recommandées par les KDIGO 2012. La prévalence de l'hyperparathyroïdie, définie par un taux de PTH supérieur à 9 fois la normale chez les patients en DP et chez ceux en HD est de 51,6% et 55,9% respectivement, exposant les patients à des complications osseuses et cardiovasculaires (124) alors que la prévalence de l'hypoparathyroïdie définie par une PTH inférieure à 2 fois la normale est de 9,7 % et 10,6% respectivement, exposant au risque d'ostéopathie adynamique (125).

### V. Anémie

Dans notre étude, plus de la moitié des patients (54,7%) sont anémiques. La prévalence de l'anémie dans notre étude est plus élevée que celle rapportée dans l'étude de McClellan (47,7%), qui a porté sur 5222 patients en IRC (126). Cette différence s'explique en partie par le fait que l'étude de McClellan n'a pas inclus les patients dialysés et que les seuils de définition de l'anémie, étaient plus bas chez les hommes ( $Hb < 12$  g/dl) par rapport à la nôtre ( $Hb < 13$  g/dl)

L'anémie est présente dès les premiers stades de l'IRC, à une fréquence plus élevée dans notre étude, 11,8% au stade 1 par rapport à celle de la NHANES (1%), qui a inclus des IRC en pré-dialyse (127). Cette différence s'explique en partie par des carences martiales et vitaminiques plus importantes chez nos patients ainsi qu'à la pathologie sous-jacente comme le lupus.

La majorité des patients de stade 4 (65,1%) sont anémiques. Ce taux augmente chez les patients au stade 5 à 77,8% ce qui peut être expliqué par l'aggravation des mécanismes responsables de l'anémie à ce stade (aggravation du déficit en érythropoïétine, carence martiale). Cependant, ceci suggère une attitude thérapeutique inadaptée, en effet, nos patients du stade 4 et 5 ne reçoivent pas d'érythropoïétine réservée pratiquement aux patients dialysés.

La prévalence de l'anémie reste très élevée chez les malades dialysés : 77,4% en DP et 71,2% en HD sont anémiques. Nous avons choisi de garder la même définition de

## Discussion

---

l'anémie bien que les cibles thérapeutiques de l'anémie dans ce groupe soient relativement basse (Hb > 10g/dl) selon les recommandations des KDIGO 2012.

### VI. Etude de l'hypothyroïdie

De nombreux travaux ont souligné la fréquence élevée des troubles endocriniens, dont les troubles thyroïdiens chez les urémiques et leur signification en terme de morbimortalité (128).

Malgré la pertinence de ce sujet, peu d'études se sont intéressées à la prévalence des troubles thyroïdiens en pré-dialyse et aux facteurs de risques associés. Notamment, il n'existe aucun travail à notre connaissance ayant analysé les relations entre troubles thyroïdiens et composition corporelle.

Notre étude vise à examiner la prévalence de l'hypothyroïdie et du syndrome de basse T3 en fonctions des stades de l'IRC incluant les dialysés et les greffés, certains facteurs de risques potentielle ainsi que la relation entre le syndrome de basse T3 et la composition corporelle déterminée par bioimpédance .

Notre population est composée d'insuffisances rénales chroniques, à différents stades d'évolution de la maladie rénale chronique (de l'IRC débutante à la dialyse et la greffe), avec un DFG estimé moyen de 31,6 ml/min.

Les résultats de notre étude montrent une fréquence très élevée des troubles thyroïdiens avec un taux de 52,4 % tous groupes confondus. Le trouble le plus fréquent est le syndrome de basse T3 avec un taux de 37%.

#### VI.1. Prévalence de l'hypothyroïdie clinique et infraclinique

La prévalence de l'hypothyroïdie dans la population générale varie selon la population étudiée. La prévalence de l'hypothyroïdie clinique se situe entre 0,2% et 5,3% en Europe et 0,3% et 3,7% aux États-Unis(129)..

L'hypothyroïdie infraclinique est plus fréquente dans la population générale en Europe, touchant 8% des femmes adultes, 3% des hommes et, augmentant avec l'âge, jusqu'à 8-18% des personnes âgées de plus de 65 ans (129). Nous ne disposons pas d'études Maghrébines

## Discussion

---

ayant examiné systématiquement la prévalence de l'hypothyroïdie dans la population générale.

Dans une étude sur le profile thyroïdien en Afrique subsaharienne, Les femmes sont principalement touchées par les troubles thyroïdiens (94,2%), le plus souvent avec des goitres euthyroïdiens (54,7%), suivis de la maladie de Basedow (13,1%), de l'hypothyroïdie (8,8%), de la thyroïdite (6,6%), des goitres multinodulaires toxiques (6,6%) et des goitres non classés (10%) (233)

La prévalence de l'hypothyroïdie clinique et infra-clinique semble plus élevée chez les patients en IRC ; elle varie selon les définitions utilisées. Le tableau 5 représente une liste non exhaustive des études publiées récemment sur la prévalence de l'hypothyroïdie clinique, infraclinique et le syndrome de basse T3 chez les patients en IRC.

Dans notre étude, la fréquence de l'hypothyroïdie clinique et infra-clinique pour tous les groupes confondus est de 15,4%, ce qui est significativement inférieur à la prévalence de 34,9 % retrouvé dans l'étude de Faisal Alshammari méthodologiquement comparable à la nôtre car elle a examiné tous les groupes d'IRC incluant les dialysés (130).

La différence entre les résultats des deux études s'explique en partie par le faible nombre de patients aux stades 1, 2, 3 et 4 dans l'étude de Faisal Alshammari comparativement à la nôtre, 63 versus 142. Dans l'étude de Binbin Pana réalisée sur 902 patients, la prévalence de l'hypothyroïdie est de 15,2% ; 8,9 % pour l'hypothyroïdie clinique et 6,3% pour l'hypothyroïdie infraclinique ; ce résultat rejoint le nôtre (131).

### **VI.2. Prévalence du syndrome de basse T3**

Dans notre étude, le trouble thyroïdien le plus fréquent est le syndrome de basse T3 ce qui rejoint les données de la littérature. La prévalence globale du syndrome de basse T3 est de 37%. Dans l'étude de Jing xian Fan, la prévalence du syndrome de basse T3 dans une population de 279 IRC a été de 47% (132); Binbin Pan sur 902 patients retrouve une prévalence plus élevée à 51% (131).

## Discussion

### VI.3. Prévalence de l'hypothyroïdie en fonction des stades de l'IRC

#### VI.3.1. Prévalence de l'hypothyroïdie clinique

Dans notre étude, la prévalence de l'hypothyroïdie clinique reste stable au cours de l'IRC ; 5,4% au stade 1 et 5,6% au stade 5 ; ce résultat diffère de celui obtenu par Faisal Alshammari qui retrouve une augmentation significative de l'hypothyroïdie clinique avec l'aggravation de l'insuffisance rénale. Chez les patients en dialyse péritonéale et en hémodialyse, l'hypothyroïdie reste stable à 8,1% et 8,5% respectivement.

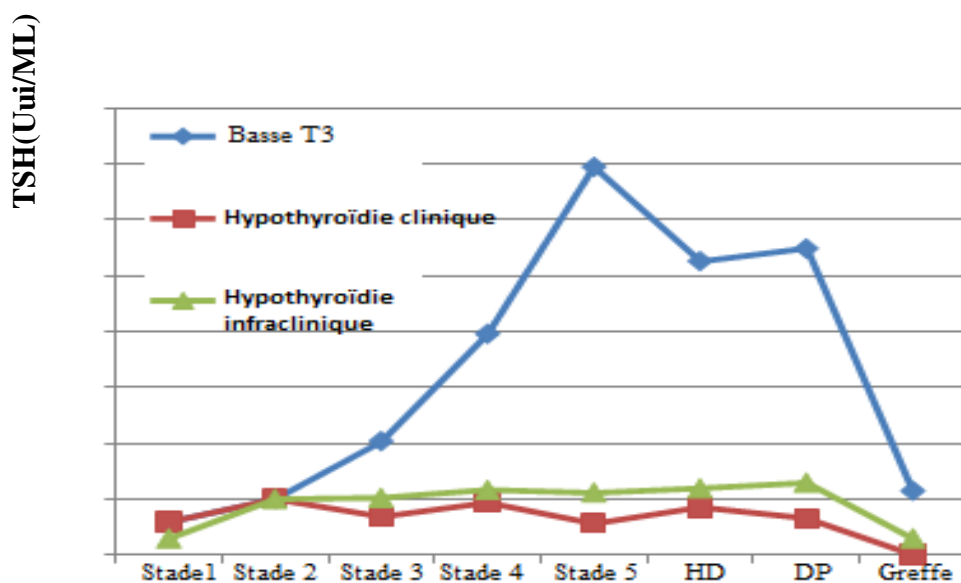


Figure 29. Statut thyroïdien selon le stade d'IRC

## Discussion

**Tableau 23 Prévalence de l'hypothyroïdie chez les patients en IRC**

Etude (année)	Cohorte (n)	Définition de l'hypothyroïdie	Prévalence
<b>Dialysés</b>			
Lin (133) (1998)	HD/DP (221)	TSH > 3.1 mIU/L	14.9%
Kutlay (134) (2005)	HD (87)	TSH > 5.5 mIU/L	23.1%
Rhee (135) (2013)	HD/PD (2715)	TSH > la limite supérieure du laboratoire	12.9%
<b>Hypothyroïdie infraclinique</b>			
Shantha (136) (2011)	HD (137)	TSH 4.5–10 mIU/L + FT4 normale	24.8%
Ng (137) (2012)	DP (122)	TSH > 4 mIU/L + FT4 normale	15.6%
Meuwese (138) (2012)	HD (218)	Critères diagnostiques non précisés	1.8%
Rhee (135) (2013)	HD/DP (2715)	TSH: delalimite superieure à 10 mIU/L	8.9%
<b>Hypothyroïdie clinique</b>			
Kaptein (139) (1988)	HD (306)	(1)TSH ≥ 20 mIU/L, ou (2) TSH 10–20 mIU/L + TT4 ou FT4 basse	2.6%
Lin (133) 1998)	HD/PD (221)	TSH ≥ 20 mIU/L + TT4 ou FT4 basse	5.4%
Kutlay (134) (2005)	HD (87)	TSH > 5.5 mIU/L + FT4 basse	3.4%
Meuwese (138) (2012)	HD (218)	Critères diagnostiques non précisés	5.0%
Rhee (135) (2013)	HD/PD (2715)	TSH > 10 mIU/L	4.3%
<b>Insuffisance rénale chronique non dialysés</b>			
Bando (140) (2002)	Néphropathie diabétique et non (63)	TSH ≥ 10 mIU/L + T4 basse	24%
Lo (141) (2005)	NHANES III (14,523)	TSH > 4.5 mIU/L, ou traitement substitutif	DFGe ≥ 90 : 5.4%
<b>Hypothyroïdie infraclinique</b>			
Carrero (142) (2007)	IRC Stade 5 initiant dialyse (210)	TSH > 4.5 mIU/L + T4 < 4.5 µg/dl	8%
Chonchol (143) (2008)	Patients en IRC (3089)	TSH > 4.5 mIU/L + FT4 normale	9.5%
Targher (144) (2009)	Patients en IRC (85)	TSH > 4 mIU/L + FT4 normale	10.7%

## Discussion

---

### VI.3.2. Prévalence de l'hypothyroïdie infraclinique

La prévalence de l'hypothyroïdie infra-clinique globale chez nos patients, est de 10,1% et augmente de façon significative avec la sévérité de l'insuffisance rénale ; elle passe de 2,9 % au stade 1 à 11,1% au stade 5. Cette augmentation est confirmée par les études publiées sur ce sujet.

Dans une étude menée par Michel Chonchol sur 3089 patients, la prévalence de l'hypothyroïdie infraclinique augmente de 9% pour les patients avec un DFG<sub>e</sub>> 90 ml/min à 17,9% pour ceux avec un DFG<sub>e</sub>< 60ml/min (143). Par comparaison, dans notre étude, la prévalence a augmenté de 2,9%, pour les patients dont le DFG<sub>e</sub>> 90 ml/min, à 10,8% pour un DFG<sub>e</sub>< 60 ml/min. Dans les deux études, la prévalence a augmenté de façon significative mais elle est plus élevée dans l'étude de Michel Chonchol que dans la nôtre. Cette différence peut s'expliquer en partie par les populations étudiées ; en effet dans l'étude de Michel Chonchol, le recrutement s'est fait à partir de patients orientés pour un bilan rénal et thyroïdien. Il s'agit donc d'une population sélectionnée avec un taux plus élevé d'hypothyroïdie.

L'augmentation de la prévalence de l'hypothyroïdie infraclinique avec l'aggravation de l'insuffisance rénale est à souligner car ce trouble est considéré comme un marqueur de risque cardiovasculaire.

Dans une étude sur 309 patients en IRC- stade 2 à 4- avec hypothyroïdie infra-clinique, Dong Ho Shin a examiné l'effet du traitement hormonal par thyroxine de l'hypothyroïdie infra-clinique sur l'évolution de l'insuffisance rénale. Les auteurs ont conclu que la correction de l'hypothyroïdie permet une réduction significative du taux de progression de l'insuffisance rénale -5,9 ml/min dans le bras placebo vs -2,11 ml/min dans le bras traité (145).

Dans notre étude , la prévalence de l'hypothyroïdie infraclinique atteint 12,9% chez les patients en DP ce qui rejoint le résultat de Connie M. Rhee dont l'étude réalisée sur 1484 patients en DP, retrouve une prévalence de 11,7% (135). Cette augmentation chez les patients en DP est aussi notée dans l'étude de Yee Yung Ng qui retrouve une prévalence légèrement plus élevée à 15,6 % (137).

Dans l'étude de Amy S You réalisée sur 15 335 patients en insuffisance rénale terminale en pré-dialyse il a été conclu que chez les nouveaux patients en dialyse, il existe une



## Discussion

---

relation entre le taux de TSH en pré-dialyse supérieur à 5,0 mUI / L et la mortalité au cours de la première année de dialyse (146).

Chez les patients en DP, Connie M. Rhee conclut dans son étude que l'hypothyroïdie infraclinique augmente le risque de mortalité de 1,6 fois alors que l'hypothyroïdie clinique l'augmente de 3 fois (135).

### VI.3.3. Prévalence du syndrome de basse T3

Les études montrent que le syndrome de basse T3 constitue le trouble thyroïdien le plus fréquent chez les patients en IRC. Dans notre étude, la prévalence globale du syndrome de basse T3 est de 37% et augmente de façon spectaculaire passant de 5,9 % au stade 1 à 69,4 % au stade 5 (figure 43). Dans l'étude de Jingxian Fan, la prévalence du syndrome de basse T3 dans une population de 279 patients a été de 47% et a augmenté de 22% au stade 1 à 76% au stade 5 (132). Dans celle de Song SH réalisée sur 2284 patients, la prévalence du syndrome de basse T3 a augmenté de 8 % au stade 1 à 78 % au stade 5 (75). Enfin, l'étude de Binbin Pan retrouve une augmentation de la prévalence du syndrome de basse T3 de 59% au stade 1 à 67% au stade 5 (131).

### VI.4. Facteurs de risques de l'hypothyroïdie

La progression de la prévalence des troubles thyroïdiens notamment de l'hypothyroïdie infraclinique et du syndrome de basse T3 chez les patients en insuffisance rénale terminale suggère que les facteurs de risque conduisant à ces pathologies surviennent au cours du développement de l'IRC. Etant donné le caractère pronostique péjoratif de ces troubles, il est important d'en identifier les mécanismes en cause afin de pouvoir les contrôler.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer l'augmentation de la prévalence des troubles thyroïdiens aux cours de l'IRC, certains étant spécifiques de la maladie rénale.

#### VI.4.1. Age

L'âge est l'un des facteurs de risque les plus importants d'hypothyroïdie selon plusieurs études épidémiologiques. L'analyse de l'étude NHANES III a montré une augmentation progressive du taux de TSH avec l'âge (147).

## Discussion

---

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer ce phénomène. Une augmentation de la TSH liée à l'âge pourrait être une réponse physiologique normale pour compenser la diminution de l'activité biologique de la TSH due à des altérations de la glycosylation de la TSH liées à l'âge. Il pourrait également être associé à une diminution du renouvellement de la thyroxine avec le vieillissement. Une diminution de la sensibilité de la glande thyroïde à la TSH est un autre mécanisme possible (148).

Une étude menée chez des femmes de 60 ans révèle une diminution des taux de triiodothyronine (T3) par rapport aux limites normales (149). Des résultats similaires ont été retrouvés dans une étude comparant les profils de la fonction thyroïdienne chez les hommes et les femmes âgés à ceux de personnes plus jeunes (150).

Mais, lorsque d'autres chercheurs ont stratifié les patients âgés par état de santé (c.-à-d. Les personnes âgées en bonne santé, les résidents des maisons de soins infirmiers ou les personnes âgées hospitalisées), ils ont constaté que des taux sériques inférieurs de T3 et des niveaux plus élevés de rT3 n'étaient détectés que chez les personnes âgées institutionnalisées (151). Par conséquent, les changements liés à l'âge observés précédemment peuvent avoir reflété les effets d'une maladie non thyroïdienne.

Deux études qui ont évalué les profils d'hormones thyroïdiennes chez des adultes en bonne santé ont clarifié ce problème. Une étude qui a mesuré les niveaux de T3 et de T3 libre chez des adultes en bonne santé âgés de 65 ans et plus a déterminé que même si les niveaux de ces hormones étaient inférieurs à ceux des jeunes adultes, ils se situaient bien dans les limites des plages de référence (152).

Une autre étude des profils d'hormones thyroïdiennes chez des adultes en bonne santé qui ne prenaient pas de médicaments prescrits a déterminé qu'il n'y avait pas de différences significatives dans les niveaux de T4, T4 libre, T3, T3 libre ou rT3 entre les groupes stratifiés par âge (153).

Enfin dans une étude de Aldo Bertoli sur des sujets âgés de plus de 65ans, une prévalence de 2,1% chez les sujets en bonne santé est retrouvée, comparée à 42% chez des sujets hospitalisés pour fracture (154). Ces résultats plaident contre l'existence d'un syndrome de basse T3 associé au vieillissement physiologique.

Dans notre travail, les âges moyens des patients en hypothyroïdie clinique et infraclinique sont de  $60,5 \pm 15,1$  ans et  $54,3 \pm 16,0$  ans respectivement, significativement supérieurs à l'âge

## Discussion

---

moyen du groupe normal qui est de  $45,6 \pm 18,2$  ans. L'âge moyen des patients avec syndrome des basses T3 est de  $52,7 \pm 18,0$  ans.

### VI.4.2. Sexe

Les études montrent une prévalence de l'hypothyroïdie infraclinique plus élevée chez les femmes (6% à 10%) que chez les hommes (2% à 4%) (155).

La raison de la prédominance féminine n'est pas encore claire. Dans une petite étude chez des femmes ménopausées, l'hormonothérapie substitutive a augmenté le niveau de protéine de liaison thyroïdienne et de TSH (156), suggérant que l'œstrogène constitue un facteur de risque. Une prévalence plus élevée des maladies thyroïdiennes auto-immunes chez les femmes pourrait être une explication possible.

Dans notre étude, la prévalence de l'hypothyroïdie clinique et infraclinique est plus élevée significativement chez la femme que chez l'homme avec 9,5% contre 4,2 % et 12,2% contre 7,9% respectivement. La prévalence du syndrome de basse T3 est légèrement plus élevée chez la femme que chez l'homme 42,9 % contre 32,5%.

### VI.4.3. Hypothyroïdie et composition corporelle déterminée par bio-impédance

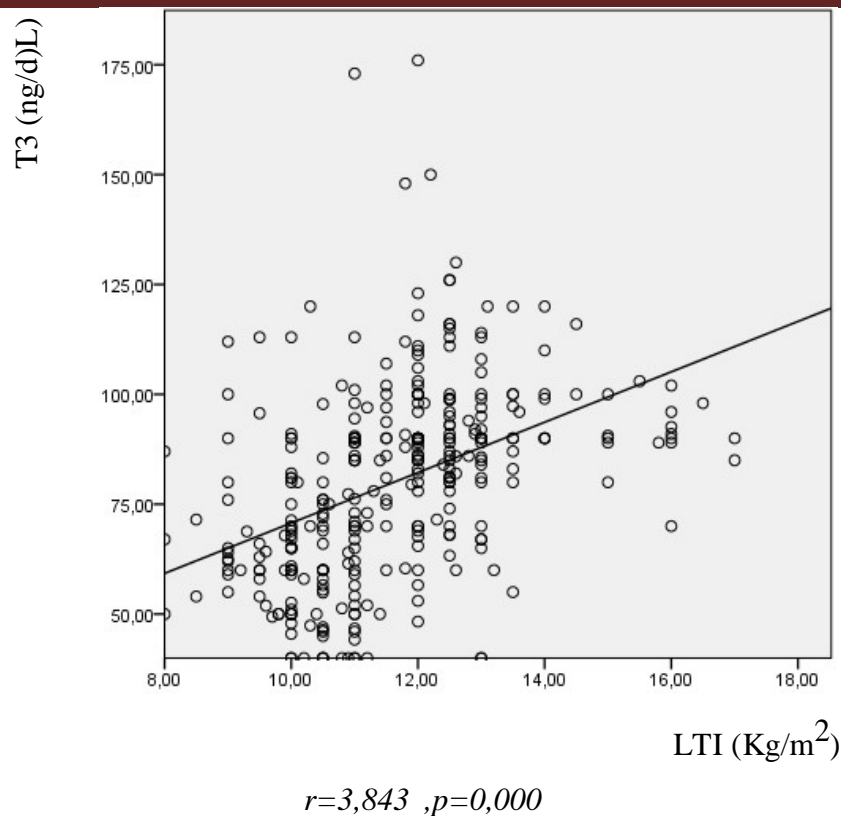
#### VI.4.3.1. Hypothyroïdie et LTI

Dans notre étude, nous ne trouvons pas de relation entre LTI et TSH. Nous constatons une corrélation entre le syndrome de basse T3 et le degré de dénutrition protéique reflété par une valeur de LTI basse. Cette corrélation est indépendante du DFGe.

A notre connaissance, c'est la première étude qui a analysé la corrélation entre composition corporelle déterminée par bio-impédancemétrie et les troubles thyroïdiens. Par comparaison, les études publiées se sont intéressées à la corrélation entre des marqueurs biologiques de malnutrition et troubles thyroïdiens.

A titre d'exemple, l'étude de Jing xian Fanm trouve une corrélation entre le taux d'albumine et le syndrome de basse T3. Cette relation entre malnutrition et syndrome de basse T3 est retrouvée dans diverses situations pathologiques, en dehors de l'insuffisance rénale

## Discussion



**Figure 40** Corrélation entre LTI est taux de T3 chez les patients en HD

L'hypothèse est que la baisse de la conversion périphérique de T4 en T3 serait adaptative afin de baisser le catabolisme tissulaire. Cependant, la baisse de conversion de T4 en T3 n'explique pas à elle seule le syndrome de basse T3 car l'absence d'augmentation de la TSH témoigne d'une « hypothyroïdie centrale fonctionnelle » terme introduit par DeGroot (199).

Cette baisse de T3, adaptative et bénéfique au cours des états hypercataboliques aigus peut, si elle persiste, être délétère dans les pathologies chroniques. Etant donnée la très forte morbidité cardiovasculaire associée à l'insuffisance rénale et le rôle protecteur de T3 sur le système cardio-vasculaire, un lien entre l'insuffisance rénale et la malnutrition d'une part et la mortalité cardiovasculaire d'autre part peut être supposé.

Cette hypothèse est d'autant plus crédible que la malnutrition est le facteur de risque de mortalité cardiovasculaire chez l'IRCT, plus puissant que les facteurs classiques comme l'hypercholestérolémie, l'HTA, l'obésité etc (54).

Dans cette hypothèse, la baisse de la T3 fait le lien entre la malnutrition-inflammation qui survient au cours de l'IRCT et la morbidité cardiovasculaire exceptionnellement élevée chez ces patients. A ce sujet, la LTI déterminée par bio-impédance s'est révélé un

## Discussion

---

facteur pronostique puissant, dans une étude multicentrique menée par D Marcelli chez 37345 hémodialysés (157).

### VI.4.3.2. Hypothyroïdie et FTI

Chez nos patients, le syndrome de basse T3 est inversement corrélé à la FTI. Dans le groupe FTI élevée, la prévalence du syndrome de basse T3 est de 45,6% contre 14,3 % pour le groupe FTI basse et 25 % dans le groupe FTI normale.

Dans l'optique d'un effet « protecteur » à long terme de T3, ce résultat peut surprendre quand on sait que chez les patients en IRCT, une IMC élevée est associée à une meilleure survie. Notre résultat peut s'expliquer par le fait que la baisse de la masse maigre s'accompagne souvent d'une augmentation de la masse grasse (obésité viscérale) notamment en dialyse péritonéale (158).

D'un autre côté, il est logique de penser que la baisse de T3 favorise l'anabolisme des tissus graisseux et par conséquent une augmentation de la FTI.

Dans notre travail, il existe une relation linéaire inverse entre FTI et LTI : lorsque la LTI diminue la FTI augmente. Ce qui explique le résultat obtenu entre les taux de T3 et FTI. Par ailleurs, tingyun lin dans une étude sur 326 patients en IRC retrouve, en comparant les données par bioimpédance à l'IMC, une discordance entre l'obésité définie par le pourcentage de masse grasse et celui défini par la mesure de l'IMC (159). Ce qui est en contradiction avec les résultats de notre travail qui montre une concordance entre IMC et FTI.

### VI.4.4. Hypothyroïdie et inflammation

Dans notre étude, il existe une corrélation inverse entre les valeurs de la CRP et ceux de T3 indépendamment des stades. L'étude de Jingxian Fan et Pan B retrouve le même résultat avec une corrélation négative entre le taux de CRP et celui de T3, confirmant la relation entre syndrome de basse T3 et inflammation au cours de l'IRC.

L'interleukine-6 (IL6) semble avoir un rôle causal dans la pathogenèse du syndrome de basse T3 (160). Il existe des données indiquant que la réduction de la T3 sérique est inversement associée à l'IL-6. Le mécanisme d'action des cytokines sur le métabolisme des hormones thyroïdiennes n'a pas été déterminé et le rôle potentiel des cytokines sur les désiodases a fait l'objet de recherches.

## Discussion

---

Dans une étude sur un modèle de culture cellulaire, l'IL-6 a été capable de supprimer la conversion de T4 en T3 par les désiodases de type 1 et 2 et de stimuler l'inactivation de T3 par le désiodase de type 3, situation similaire à une maladie non thyroïdienne (161).

L'utilisation de la N-acétylcystéine a permis d'empêcher ces modifications, ce qui va dans le sens de l'hypothèse selon laquelle IL6 inhibe la fonction des désiodases en augmentant les espèces réactives à l'oxygène et en consommant du glutathion ou un cofacteur dépendant du glutathion (162).

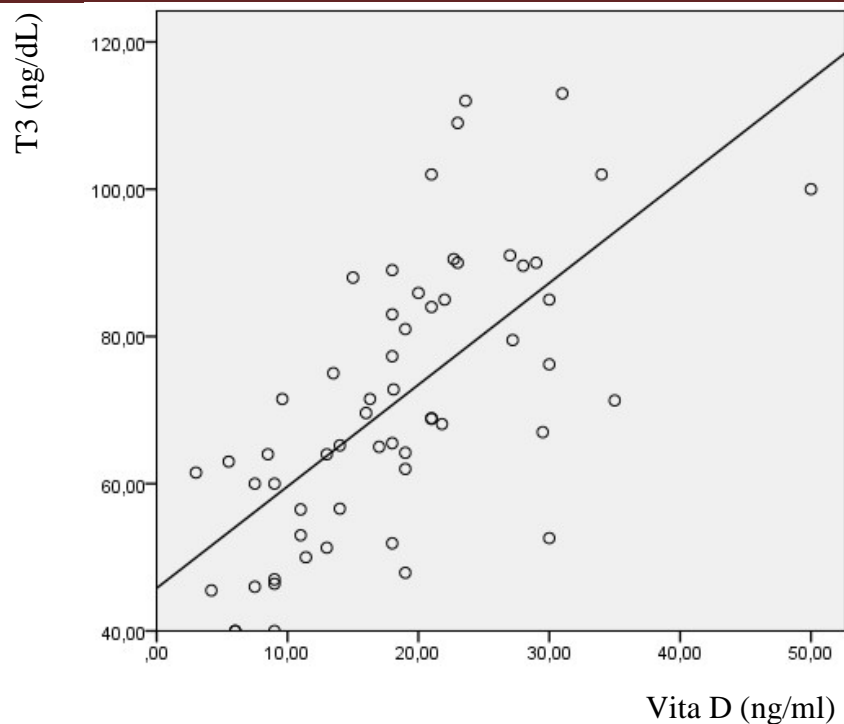
### **VI.4.5. Hypothyroïdie et statut vitaminique D**

À notre connaissance, les études sur les troubles thyroïdiens chez les patients en IRC n'ont pas examiné systématiquement la relation entre ces troubles et le taux de calcidiol plasmatique.

Nous constatons une corrélation entre le syndrome de basse T3 et le taux de calcidiol. La prévalence du syndrome de basse T3 suivant le statut vitaminique D se distribue comme suit : 5% dans le groupe normal, 16,5% dans le groupe avec insuffisance rénale et 56,1% dans le groupe carencé. Nous ne retrouvons pas de corrélation entre le taux de calcidiol et l'hypothyroïdie clinique ou infraclinique.

Une étude menée par Muyesser Sayki Arslan, incluant 155 volontaires, a retrouvé une corrélation entre l'hypothyroïdie clinique ou infraclinique et le statut vitaminique mais ne retrouve pas de corrélation avec le syndrome de basse T3 (163). C'est la seule étude à notre connaissance qui a examiné une éventuelle relation entre vitamine D et syndrome de basse T3.

## Discussion



$$r = -0,35, p = ,023$$

**Figure 41** Corrélation vitamine D taux de T3 chez les patients hémodialysés

L'association entre hypothyroïdie clinique et infraclinique et déficit en vitamine D dans la population générale a été explorée par de nombreuses études avec des résultats contradictoires ; par exemple l'étude de Goswami R ne retrouve pas d'association (164).

La corrélation entre statut vitaminique et syndrome de basse T3 pourrait être le reflet d'une malnutrition. De plus, les études animales suggèrent qu'il existe une relation entre la 1,25 (OH) 2D3 et l'activité de la désiodase D2, responsable de la transformation de T4 en T3 au niveau musculaire ce qui constitue une source majeure de T3 (165).

### **VI.4.6. Hypothyroïdie et PTH**

Au cours de l'insuffisance rénale, l'hyperparathyroïdie est le trouble endocrinien le plus fréquent ; il est causé par une rétention de phosphate, une baisse du calcium ionisé et une baisse du taux de vitamine D active. Or, comme déjà signalé au paragraphe précédent, la vitamine D active serait impliquée dans le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes. De plus, au cours de l'insuffisance rénale, il existe une résistance de l'os à l'action de la PTH ce qui contribue à l'élévation de cette dernière.

## Discussion

---

Connaissant l'action des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme osseux, nous pourrions admettre que le syndrome de basse T3 participe à la résistance de l'os à l'action de la PTH au cours de l'insuffisance rénale. En soutien à cette hypothèse, nous citons une étude expérimentale menée par Gu WX et Stern PH sur le rat qui démontre que la T3 agit en synergie avec les hormones ostéoclastogènes telles que la PTH (166).

Peu d'études se sont intéressées à l'association entre taux de PTH et troubles thyroïdiens chez les patients en IRC. Dans l'étude de Faisal Alshammari , la prévalence de l'hypothyroïdie clinique et infraclinique augmente avec l'augmentation de la PTH (130). Dans l'étude d'Abhilash Chandra , la PTH moyenne est plus élevée chez les patients avec hypothyroïdie (167).

Dans notre étude, contrairement à la précédente, la prévalence de l'hypothyroïdie clinique, mais pas de l'hypothyroïdie infra-clinique, est corrélée à une PTH basse et non à l'hyperparathyroïdie. La prévalence de l'hypothyroïdie clinique est de 28,6% dans le groupe avec PTH basse alors qu'elle est de 5,5% dans le groupe hyperparathyroïdie ainsi que dans le groupe normal. De même, nous trouvons une corrélation entre le syndrome de basse T3 et celui à PTH basse avec une prévalence à 64,3 % dans le groupe à PTH basse.

### VI.4.7. Hypothyroïdie et anémie

L'association entre hypothyroïdie et anémie est fréquemment retrouvée dans les études sur l'IRC. Cette relation s'explique aisément quand on sait le rôle des hormones thyroïdiennes dans l'érythropoïèse de plus, l'inflammation qui participe à l'anémie des maladies chroniques est probablement liée au syndrome de basse T3.

Dans l'étude de Jingxian Fan, il y avait une relation positive entre taux de T3 et taux d'Hb (132). L'étude d'Abhilash Chandra retrouve une valeur d'hémoglobine plus basse dans le groupe hypothyroïdie mais la différence n'est pas significative (167).

Nous retrouvons une corrélation entre l'anémie et l'hypothyroïdie clinique et infraclinique ainsi que le syndrome de basse T3. La prévalence de l'anémie est de 90% dans le groupe hypothyroïdie clinique, 80 % dans le groupe syndrome de basse T3 et 67% dans le groupe hypothyroïdie infraclinique. Comme attendu, il existe une corrélation entre le taux d'hémoglobine et le taux de T3.



## Discussion

### VI.4.8. Hypothyroïdie et albuminurie

Au cours de la maladie rénale, l'albuminurie est reconnue comme un facteur pronostique rénal et cardiovasculaire majeur (168). La baisse de la protéinurie constitue l'un des objectifs thérapeutiques majeurs chez les patients avec maladie rénale chronique (169).

La protéinurie peut s'accompagner d'une perte substantielle de protéines fonctionnelles telles que les hormones et les protéines de liaison aux hormones. Quelques études ont signalé des pertes urinaires d'hormones thyroïdiennes et de la thyroxine binding globuline (170). Une hypothyroïdie manifeste attribuable à ces pertes urinaires a été décrite (171). Cependant, l'impact de la protéinurie sur les paramètres de la fonction thyroïdienne n'a pas été étudié dans une large cohorte de patient ; à notre connaissance, il n'existe pas d'étude ayant examiné une éventuelle association entre le syndrome de basse T3 et l'albuminurie.

L'étude de Khalid S Aljabri, menée chez 1364 patients diabétiques de type 2 avec protéinurie, retrouve une association entre hypothyroïdie clinique et protéinurie (172). Dans notre étude, l'albuminurie mesurée par le rapport albumine sur créatinine sur un échantillon d'urine est en moyenne de 550mg/g chez les patients avec maladie rénale chronique non dialysée. On ne retrouve pas de corrélation entre l'albuminurie et le taux de TSH ou de T3. A signaler que la protéinurie moyenne est relativement modérée.

### VI.4.9. Diurèse en DP

Chez les patients en dialyse péritonéale, la fonction rénale résiduelle est un paramètre crucial qui détermine un avantage en termes de morbi-mortalité (200) et de survie de la technique ; pour cette raison, il nous a semblé judicieux d'examiner l'association entre statut thyroïdien et fonction rénale résiduelle. Malheureusement, nous n'avons pas pu disposer de la fonction rénale résiduelle pour tous les patients et nous nous sommes contentés de la diurèse qui en est un reflet grossier. À noter, qu'à notre connaissance, il n'existe pas d'étude ayant examiné une éventuelle association entre hypothyroïdie ou syndrome de basse T3 et la fonction rénale résiduelle chez les patients en dialyse péritonéale. La diurèse moyenne était de 766 ml/24 heures.

Nous ne trouvons pas de corrélation entre le taux de T3 et la diurèse chez les patients en DP. Cette relation peut s'expliquer par un apport alimentaire plus libre permis par la diurèse conservée.

## Discussion

### VI.4.10. Hypothyroïdie et bicarbonatémie

L'acidose métabolique est une complication classique de l'IRC, longtemps compensée grâce à l'action des tampons osseux avec un taux de bicarbonate plasmatique maintenu dans les limites normales, elle devient franche avec baisse de la bicarbonatémie aux stades sévères de l'IRC. Les effets de l'acidose métabolique sur la fonction thyroïdienne ont été peu explorés.

Brünger M a étudié les effets de l'acidose chronique induite par l'administration de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sur l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien chez six volontaires. L'acidose métabolique a diminué de façon significative les concentrations de la T3 et de la T4 ; le taux de TSHa augmenté de manière significative (173). Dans une étude menée par Michael R. Wiederkehr sur 14 patients hémodialysés, le traitement quotidien par citrate oral, afin d'augmenter le bicarbonate pré-dialytique à 26 mmol/l, a permis d'améliorer le taux de T3 et de réduire la fréquence du syndrome de basse T3 (174).

Chez nos patients, la bicarbonatémie moyenne est plus basse chez les patients avec syndromes de basse T3 que chez ceux avec un statut thyroïdien normal,  $21,3 \pm 3,5$  mmol/L versus  $23,7 \pm 11,6$  mmol/L. De même, la bicarbonatémie moyenne est plus basse, mais de façon non significative, chez les patients en hypothyroïdie infraclinique à  $22,5 \pm 3,5$  mmol/L.

### VI.4.11. Hypothyroïdie et albuminémie

L'hypoalbuminémie est fréquente au cours de l'insuffisance rénale chronique ; elle constitue un signe de mauvais pronostic (187, 188).

L'albuminémie est considérée comme un biomarqueur de la composition protéique corporelle et du statut d'immunocompétence, fondamental pour l'évaluation nutritionnelle (189). Cependant, des études récentes montrent que l'hypoalbuminémie reflète plutôt un état d'inflammation persistante (190–191) et a une valeur limitée en tant que marqueur nutritionnel (192, 193). Malgré les multiples fonctions essentielles de l'albumine (pression oncotique, transport des nutriments, des hormones et des médicaments, piégeage de radicaux libres, action antithrombotiques [194]), les patients atteints d'albuminémie, un trouble congénital rare, sont pauci-symptomatiques (195).

Comme précisé plus haut, l'inflammation persistante, est une caractéristique de l'IRC, causée par de multiples facteurs du milieu urémique toxique et la technique de dialyse elle-même. L'inflammation contribue à la diminution de l'albuminémie (196) et joue un rôle

## Discussion

---

central dans le syndrome de malnutrition, inflammation et athérosclérose (MIA) (197), qui s'associe à un mauvais pronostic cardiovasculaires (198).

Dans les études, le syndrome de basse T3 est négativement corrélé au taux d'albumine chez l'IRC. L'étude de Subash Shanth a été réalisée chez 137 patients hémodialysés et retrouve une corrélation significative entre l'hypoalbuminémie et l'hypothyroïdie infraclinique (136).

Contrairement à l'étude précédente, Kang et al. (193) ont rapporté que les patients atteints d'hypothyroïdie infra-clinique dans leur cohorte comprenant 51 patients en dialyse péritonéale, avaient des taux d'albumine plasmatiques significativement plus élevés que les patients avec des taux sériques normaux de TSH. La raison de cette différence n'est pas claire.

Nous retrouvons une albuminémie moyenne globale de  $39,0 \pm 4,6$  g/L, elle est significativement plus basse chez les patients au stade 5 et chez les patients en dialyse ( $p=0,000$ ). L'albuminémie moyenne est plus basse chez les patients en DP que chez ceux en HD.

L'albuminémie moyenne est significativement plus basse chez les patients en hypothyroïdie clinique et avec syndrome de basse T3. Nous trouvons également une relation linéaire entre taux de T3 et celui de l'albumine. Comme discuté plus haut, cette corrélation reflète probablement la relation entre taux de T3 et le complexe inflammation/malnutrition chez l'insuffisant rénal.

### VI.5. Hypothyroïdie chez le transplanté

La transplantation rénale constitue le meilleur traitement de l'IRC permettant une amélioration de la survie et la correction de troubles hormonaux liés à l'IRC comme l'hyperparathyroïdie. Le statut thyroïdien chez le transplanté rénal a été peu étudié. L'étude d'Alma Halilcevic qui compare des transplantés rénaux à un groupe témoin, retrouve une fréquence statistiquement plus élevée du syndrome des basses T3 à 12,5% et de l'hypothyroïdie infraclinique à 17,5% (175).

Chez nos patients transplantés, la prévalence du syndrome des basses T3 est de 11,4% ce qui rejoint le résultat du travail de Alma Halicevic, mais la prévalence de l'hypothyroïdie infraclinique n'est que de 2,9%. Nous constatons que les prévalences du syndrome de basse

## Discussion

---

T3 et celui l'hypothyroïdie infraclinique chez nos transplantés est comparable à celles des stades 1 et 2.

### VI.6. Hypothyroïdie et paramètres échocardiographiques

L'intérêt pour l'hypothyroïdie et le syndrome de basse T3 en tant que nouveaux marqueurs pronostiques cardiovasculaires chez l'IRC et croissant. Comme signalé plus haut, les premières études ont suggéré qu'une baisse des taux d'hormones thyroïdiennes pourraient être un phénomène d'adaptation chez les patients en IRC sujets à l'hypercatabolisme, la malnutrition et à l'inflammation. Cependant, des études récentes chez des patients en IRC suggèrent qu'une baisse des taux de T3 et / ou de T4 est associés à des pathologies cardiovasculaires, tel que l'athérosclérose, la calcification vasculaire, la rigidité artérielle, une altération de la vasodilatation médiée par le flux, une conduction ventriculaire anormale et une altération de la fonction cardiaque.

Plusieurs études ont montré que des taux bas de T3 /T4 sont associés à une plus grande mortalité dans l'IRC, et dans la seule étude ayant examiné les niveaux longitudinaux d'hormones thyroïdiennes (taux de base et suivi à 3 mois), un T3 constamment bas était associé à un risque de décès toutes causes confondues 2,7 fois et cardiovasculaire 4 fois plus élevé chez les patients atteints d'IRC.

Quelques études récentes sur la relation entre système cardiovasculaire et statut thyroïdien chez les patients en IRC sont reportées dans le (tableau 24)

C Zoccali a étudié chez des patients dialysés, les corrélations entre le taux de T3 et certains paramètres échocardiographiques : fraction d'éjection (fonction systolique du ventricule gauche), ratio E/A (fonction diastolique) et index de masse ventriculaire gauche. Une corrélation significative entre le taux de T3 et la fraction d'éjection du VG ainsi qu'avec l'index de masse du VG, mais pas avec la fonction diastolique représenté par le ratio E/A (199).

Dans l'étude de Kang sur 51 patients en DP, la fraction d'éjection était significativement plus basse dans le groupe avec hypothyroïdie infra-clinique comparativement au groupe à TSH normale 61.5 % versus 70.0% (200).

## Discussion

---

Nous avons examiné les corrélations entre certains paramètres cardiaque -la fraction la FEVG, le ratio E/A, l'épaisseur du septum inter-ventriculaire -et le statut thyroïdien. la FEVG est déterminée par la formule de Teichholz, qui est moins précise que celle de Simpson, mais de réalisation plus simple.

Chez les patients avec syndrome de basse T3, la FEVG moyenne est significativement plus basse comparativement au groupe normal  $56,6 \pm 9,2$  % versus  $61,6 \pm 7,6$  %. Cependant, nous ne trouvons pas de corrélation entre le syndrome des basses T3 et l'épaisseur du septum interventriculaire ou le ratio E/A.

Une corrélation entre hypothyroïdie clinique et fraction d'éjection est notée, la FEVG moyenne est significativement plus basse dans le groupe hypothyroïdie clinique  $55,0 \pm 10,6$

Contrairement à l'étude de Kang, nous ne trouvons pas de corrélation entre l'hypothyroïdie infra-clinique et la fraction d'éjection ni avec les autres paramètres échocardiographiques étudiés.

## Discussion

**Tableau 24 Troubles thyroïdiens et mortalité cardiovasculaire chez les patients en IRC**

Etude (année)	Cohorte (n)	Définition	Résultat
Zoccali (199) (2006)	HD-DP (234)	Syndrome de basse T3 : <i>FT3 &lt; tertile</i>	Diminution de la FEVG et augmentation de la masse ventriculaire gauche
Kang (200) (2008)	DP (51)	Hypothyroïdie infraclinique : <i>TSH &gt; 5 mIU/L + FT4 normal</i>	Diminution FEVG et augmentation MVG
Tatar (201) (2011)	HD (137)	Syndrome de basse T3 : <i>FT3 basses</i>	Athérosclérose accélérée
Yilmaz (202) (2011)	IRC (217)	Syndrome de basse T3 : <i>FT3 basses &lt; médiane</i>	Altération de la vasodilatation médiée par le flux.
Meuwese (203) (2013)	DP (84)	Syndrome de basse T3 : <i>FT3 basses &lt; médiane</i>	Augmentation de la calcification vasculaire
<b>Mortalité</b>			
Zoccali (86) (2006)	HD (200)	Syndrome de basse T3 : <i>FT3 variable catégorielle</i>	Augmentation de la mortalité toutes causes confondues
Carrero (142) (2007)	HD (187)	Syndrome de basse T3 : <i>TT3 ≤ 78.5 ng/dL</i>	Augmentation de la mortalité cardiovasculaire
Fernandez (204) (2010)	HD (89)	Syndrome de basse T3 : <i>FT3 variable catégorielle</i>	Pas d'association avec la mortalité toutes causes confondues
Ozen (205) (2011)	HD (669)	Syndrome de basse T3 : <i>FT3 &lt; 1.71 pg/mL + TSH normal (0.35–4.94 μIU/mL)</i>	Augmentation de la mortalité
Horacek (110) (2012)	HD (167)	Syndrome de basse T3 : <i>TT3 &lt; 1.0 nmol/L</i>	Augmentation de la mortalité
Meuwese (138) (2012)	HD (210)	Syndrome de basse T3 : <i>TT3 &lt; 66<sup>ème</sup> percentile</i>	Augmentation de la mortalité cardiovasculaire
Yang (218) (2012)	IRC (211)	Syndrome de basse T3 : <i>T3 &lt; 0.60 ng/mL + TSH normal</i>	Augmentation de la mortalité cardiovasculaire
Rhee (135) (2013)	HD/DP (2715)	Hypothyroïdie : <i>TSH &gt; au norme de laboratoire</i>	Augmentation de la mortalité cardiovasculaire
Meuwese (203) (2013)	DP (84)	<i>Syndrome de basse T3 : FT3 &lt; médiane</i>	Augmentation de la mortalité

## Discussion

---

### VII. Analyse multi variée

Une analyse multivariée a été réalisée par méthode de régression linéaire multiple afin de déterminer les facteurs indépendants associés au taux de T3. La méthode désigne trois paramètres significativement corrélés au taux de T3 : la LTI, le taux de calcidiol et le DFGe. Ensemble, ces trois facteurs expliquent et de façon indépendante 51% de la baisse de T3 observée dans notre étude. D'autres variables influent certainement mais n'ont pas été inclus dans cette étude.

Parmi ces trois paramètres, le plus influant sur la baisse du taux T3 est la LTI. En effet son coefficient non B de corrélation est de 2,4 alors qu'il n'est que de 0,9 pour le calcidiol et 0,2 pour le DFGe.

Ainsi nous établissons que la baisse du taux de T3 et la prévalence élevée du syndrome de basse T3 au cours de l'insuffisance rénale est statistiquement liée à la baisse de la LTI (donc la composition protéique corporelle) qui s'observe avec l'aggravation de l'insuffisance rénale.

Comme précisé plus haut, il n'existe pas d'étude à notre connaissance ayant examiné la relation entre statut thyroïdien et composition corporelle chez l'insuffisant rénal. La baisse du DFGe n'explique en elle-même qu'une partie relativement modeste de la variation du taux de T3.

Comme discuté plus haut, il n'existe pas de travail ayant examiné chez l'insuffisant rénal, la relation entre taux de calcidiol et le statut thyroïdien. Notre résultat positif nécessite confirmation et ouvre la voie à d'autres travaux notamment interventionnels par traitement des carences vitaminiques D.

### VIII. Taux de T3 en tant que facteur pronostique cardiovasculaire

Notre étude montre une relation entre syndrome de basse T3 et baisse de la LTI témoin de la sarcopénie chez les patients en IRC. Comme signalé plus haut, la sarcopénie est associée à la mortalité cardiovasculaire très élevés chez ces patients, mais la signification de cete relation n'est pas connue (233).

Une hypothèse peut être proposée à la lumière de ce travail : la baisse de T3 pourrait constituer le lien « mécanique » entre proteinurie et mortalité cardiovaculaire comme expliqué dans la figure 42 .

## Discussion

---

### IX. Limites de l'étude

Cette étude comporte de nombreuses limites dont :

- L'hétérogénéité entre les groupes en termes d'effectif (le stade 2 ne compte que 10 patients alors que la DP est représentée par 62 patients), d'âge et de sexe
- Nous n'avons pas dosé les Anticorps antithyroïdiens
- Nous n'avons pas réalisé les échographies cervicales à la recherche de goitres et de nodules thyroïdiens
- Nous n'avons pas dosé la CRP ultrasensible
- Les données sur les taux de bicarbonatémie ne sont pas complètes



# Discussion

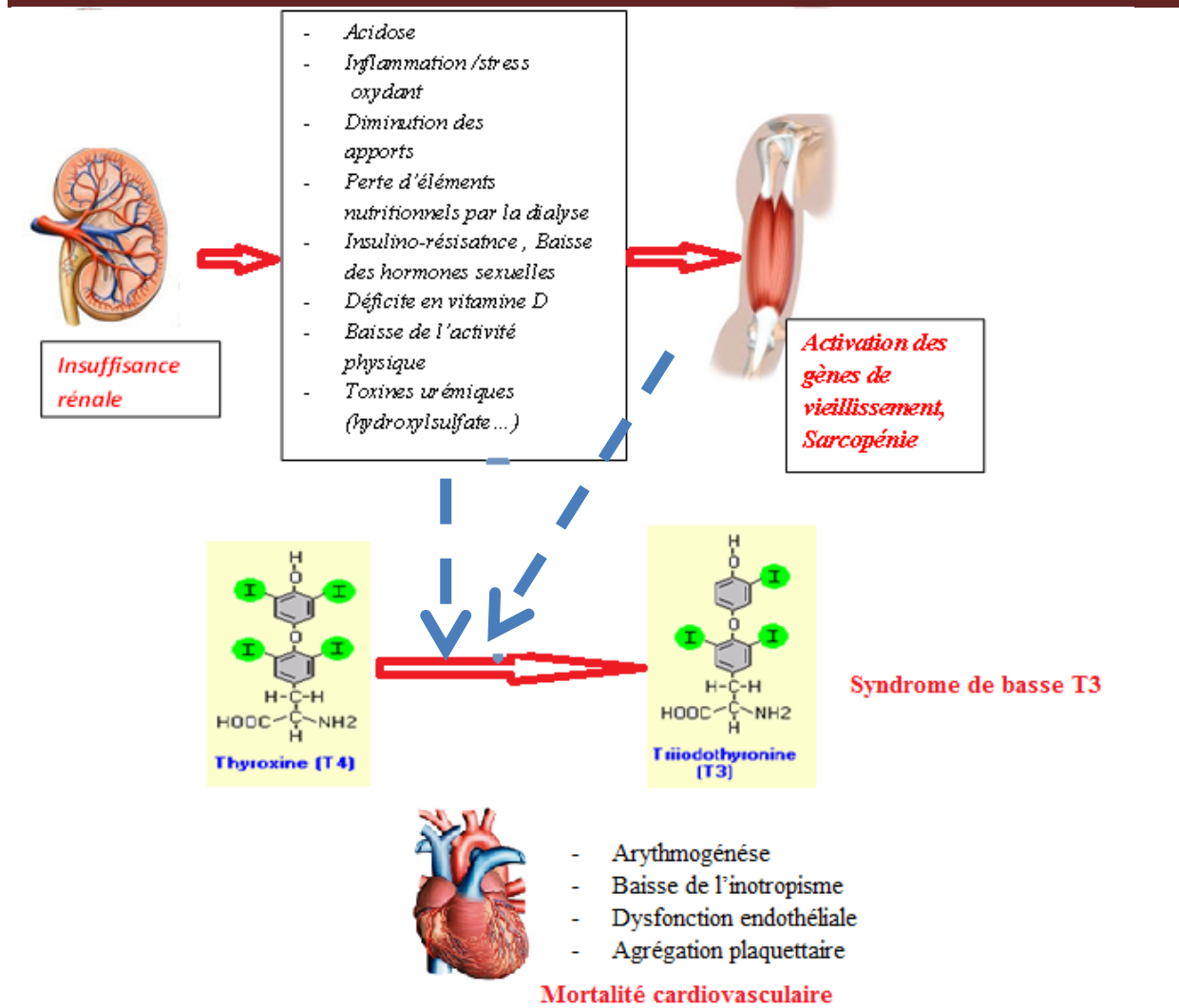


Figure 42 Taux de T3 , sarcopénie et mortalité cardiovasculaire au cours de l'insuffisance rénale chronique

# **Conclusions et perspectives**

## Conclusion et perspectives

---

### I. Conclusion

Devant l'incidence élevée des troubles thyroïdiens chez l'IRC et leurs conséquences cliniques potentiellement délétères, notamment cardiovasculaires (altération des fonctions diastolique ou systolique, arythmie ventriculaire et susceptibilité à l'ischémie myocardique), nous nous sommes proposés, à travers ce travail, à déterminer la prévalence de l'hypothyroïdie clinique, infra-clinique et du syndrome des basses T3 et les facteurs de risques qui leur sont associés. Cette étude a inclus 338 patients représentant tous les stades de l'IRC, recrutés à partir des unités de consultation, d'hémodialyse, de dialyse péritonéale et de greffe rénale

Nous avons mis en évidence :

- La fréquence de l'hypothyroïdie clinique, infra-clinique et du syndrome des basses T3 est élevée chez nos patients. Celle de l'hypothyroïdie infra-clinique augmente avec l'aggravation de la fonction rénale. Le syndrome de basse T3 est le trouble le plus fréquemment observé ; sa fréquence augmente avec la sévérité de l'insuffisance rénale pour concerner près de 70% des patients au stade 5.

Il existe une relation linéaire entre le taux de T3 et le DFGe, mais nous ne retrouvons pas de relation entre DFGe et TSH ou T4. Le sur-risque CV du patient en IRC est probablement lié au fait qu'il cumule aussi bien des facteurs de risque dits classiques (HTA, diabète) que des facteurs de risque qui lui sont spécifiques (anémie, hyperparathyroïdie), ce qui explique que le score de Framingham, qui ne prend en compte que les facteurs de risque classiques, sous-estime le risque CV des patients en IRC. La baisse de LTI du DFG et du taux de calcidiol explique 51 pourcent de la baisse de T3 au cours de l'insuffisance rénale. Il s'agit d'un enseignement important, car T3 constitue un facteur pronostique majeur chez les patients en insuffisance rénale sévère.

- Une corrélation négative est retrouvée entre taux de T3 et le taux de CRP ; cette association perd sa signification statique en analyse multivariée
- le syndrome de basses T3 et l'hypothyroïdie clinique, mais non l'hypothyroïdie sont significativement associés à une fraction d'éjection ventriculaire gauche basse.
- Presque la moitié des patients avaient une anémie, présente même chez les malades avec DFG supérieur à 60 ml/mn, nécessitant une exploration.

## Conclusion et perspectives

---

- Plus des deux tiers des patients du stade 4 et 5 non dialysés étaient anémiques, soulignant la nécessité du recours à l'EPO avant le stade de dialyse ?
- La moitié de nos patients (49,7%) avaient une hyperparathyroïdie et compte tenu du rôle délétère de l'hyperparathyroïdie sur le pronostic osseux et CV, il est indispensable de réviser notre stratégie de prise en charge des troubles phosphocalciques.

### II. Recommandations

L'un des enseignements de cette étude est que le dosage de la TSH chez l'insuffisante rénale chronique sévère ne suffit pas à caractériser le statut thyroïdien chez ces patients et qu'un dosage de T3 doit être systématiquement réalisé. A l'instar de la société canadienne de cardiologie qui, en 2015, avait émis la recommandation de doser la T3 pour tout patient en insuffisance cardiaque nous proposons le dosage systématique de la T3 pour tout insuffisant rénal chronique à partir du stade 4.

L'autre enseignement est que le syndrome de basse T3 est associé à la baisse de la masse musculaire et osseuse. Son dosage constitue, de ce fait, un marqueur pronostique.

Nous recommandons l'usage de la bioimpédance pour le suivi nutritionnel des patients en IRC.

Chez les patients en IRC et en hypothyroïdie traités par levothyroxène, il est utile de doser non seulement la TSH et la FT4, mais aussi la T3 afin de mieux adapter le traitement notamment chez les patients présentant des signes cliniques d'hypothyroïdie persistants

Etant donné la variabilité du dosage des FT3 chez l'insuffisant rénal chronique, nous recommandons le dosage de FT3 et de T3 totale.

Notre étude suggère le dosage de la T3 en plus de la TSH et la T4, chez les patients en IRC présentant une anémie ou une résistance à l'EPO.

### III. Perspectives

Les résultats de ce travail mettent en lumière la relation entre taux de T3 et insuffisance rénale chronique et suggèrent certains travaux

Une étude interventionnelle nutritionnelle et son impact sur le taux de T3

Etude longitudinale pronostique examinant l'impact du taux de T3 sur la mortalité chez les patients en IRC.

## **Conclusion et perspectives**

---

Relation entre la fonction diastolique déterminée par le « strain » cardiaque et le statut thyroïdien

Relation entre le syndrome de basse T3 et le taux de testostérone chez les patients en IRC

Relation entre hypothyroïdie et syndrome de basse T3 avec la surcharge en iode supposée, mais peu étudiée chez l'insuffisant rénal (anticorps anti-thyroperoxydase, anticorps anti-thyroglobuline) chez les patients en insuffisance rénale et leurs relations avec les troubles thyroïdiens.

La prévalence et les facteurs de risques des anomalies morphologiques de la thyroïde chez les patients en insuffisance rénale chronique

Impact du syndrome de basse T3 sur la progression de l'IRC.

Etude du taux de T3 chez les patients en IRC sous lévothyroxé

Etude des troubles du rythme cardiaque par Holter ECG chez les patients en hémodialyse et relation avec le taux de T3

## **Références Bibliographiques**

1. **Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, et al.** Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol.* 2005 ;16(12) :3736-3741.
2. **Stewart JH, McCredie MR, Williams SM, et al.** Interpreting incidence trends for treated end-stage renal disease : implications for evaluating disease control in Australia. *Nephrology (Carlton).* 2004 ; 9(4) :238-246.
3. **National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification.** *Am J Kidney Dis.* 2002 ;39(2, Suppl 2) : S1-S266.
4. **Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al.** Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts : a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010 ; 375 :2073-2081.
5. **Beberashvili I, Sinuani I, Azar A, et al.** IL-6 levels, nutritional status, and mortality in prevalent hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 ;6 :2253–63.
6. **Pantos C, Xinaris C, Mourouzis I, et al.** Thyroid hormone changes cardiomyocyte shape and geometry via ERK signaling pathway : potential therapeutic implications in reversing cardiac remodeling ? *Mol Cell Biochem* 2007;297 :65–72
7. **Johnson L.** *Essential Medical Physiology.* 1992. New York : Raven, 561–575.
8. **Rhodes R, and Tanner G** *Medical Physiology,* 1995. Boston : Little, Brown, 673–685.
9. **Hung W** *Clinical Pediatric Endocrinology.* Chicago : Mosby-Year Book, 1992. 1129–1178.
10. **Guyton A, and Hall J.** *Human Physiology & Mechanisms of Disease,* 6th ed. 1996. Philadelphia : WB Saunders, 607–615.
11. **Ekins R.** Measurement of free hormones in blood. *Endocr Rev* 1990 ;11 :5–46
12. **Polk D, and Fisher D.** Disorders of the thyroid gland. In *Avery's Diseases of the Newborn,* 1998. 7th ed., Tauesch AW, and Ballard R, eds. Philadelphia : WB Saunders, 1224–1234.

- 13. Piano M, and Huether S.** Mechanisms of hormonal regulation. In Pathophysiology : The Biologic Basis of Disease in Adults and Children, **1998**. 3rd ed., McCance K, and Huether S, eds. St. Louis : Mosby-Year Book, 625–655.
- 14. Marieb E.** Human Anatomy and Physiology. **1998**. New York : Addison Wesley Education, 587–625.
- 15. V. Vlaeminck-Guillem.** Structure et physiologie thyroïdiennes 2011 Elsevier Masson SAS.
- 16. Suzuki C, Nagasaki H, Okajima Y, et al.** Inflammatory cytokines regulate glycoprotein subunit  $\alpha_5$  of thyrostimulin through nuclear factor- $\kappa$ B. *Endocrinology* 2009 150 :2237–2243
- 17. Van Zeijl CJ, Surovtseva OV, Wiersinga WM, et al.** Acute inflammation increases pituitary and hypothalamic glycoprotein hormone subunit B5 (GPB5) mRNA expression in association with decreased TSH receptor mRNA expression in mice. *J Neuroendocrinol*, 2011, 23 : 310–319.
- 18. Boelen A, Platvoet-Ter Schiphorst MC, Wiersinga WM.** Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-tri-iodothyronine in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* (1993)77 :1695–1699
- 19. Wolf M, Hansen N, Greten H** Interleukin 1 $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin 6 decrease nuclear thyroid hormone receptor capacity in a liver cell line. *Eur J Endocrinol* (1994)131 :307–312
- 20. Kwakkel J, Wiersinga WM, Boelen A** Differential involvement of nuclear factor- $\kappa$ B and activator protein-1 pathways in the interleukin-1 $\alpha$ -mediated decrease of deiodinase type 1 and thyroid hormone receptor  $\alpha_1$  mRNA. *J Endocrinol* (2006) 189 :37–44
- 21. Kwakkel J, Wiersinga WM, Boelen A** Interleukin-1 $\alpha$  modulates endogenous thyroid hormone receptor  $\alpha$  gene transcription in liver cells. *J Endocrinol* (2007) 194 :257–265
- 22. Weekers F, Van Herck E, Coopmans W, et al.** A novel in vivo rabbit model of hypercatabolic critical illness *Endocrinology*. (2002)2002 143(3):764-74.



- 23. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, et al.** Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* (2003)88 :3202–3211
- 24. Peeters RP, Kester MH, Wouters PJ, et al.** Increased thyroxine sulfate levels in critically ill patients as a result of a decreased hepatic type I deiodinase activity. *J Clin Endocrinol Metab* (2005) 90 :6460–6465
- 25. Peeters RP, Wouters PJ, van Toor H, et al.** Serum 3,3\_,5\_-tri-iodothyronine (rT3) and 3,5,3\_-tri-iodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with post-mortem tissue deiodinase activities. *J Clin Endocrinol Metab* (2005) 90 : 4559–4565
- 26. Santi A, Duarte M. F, Moresco R. N, et al.** Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress biomarkers in overt hypothyroidism. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2010 ;48(11) :1635–1639.
- 27. Qiu M, Fang M, Liu X.** Low free tri-iodothyronine levels predict symptomatic intracranial hemorrhage and worse short-term outcome of thrombolysis in patients with acute ischemia stroke. *Medicine*. (2017) 96 : e8539.
- 28. Clerico A, Iervasi G :** The low tri-iodothyronine syndrome : a strong predictor of low cardiac output and death in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2014 ;97 :2089–2095.
- 29. Meyer S, Schuetz P, Wieland M, et al.** Low tri-iodothyronine syndrome : a prognostic marker for outcome in sepsis ? *Endocrine*. (2011) 39 :167–74. DOI : 10.1007/s12020-010-9431-4 *Pharmacol Res*. 2013 ;76 :190–198.
- 30. Klein I, Ojamaa K :** Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001 ;344 :501–509.
- 31. Ribeiro RCJ, Apriletti JW, West BL, et al.** The molecular biology of thyroid hormone action. *Ann N Y Acad Sci*. 1995 ;758 :366–389. PMID : 7625705

- 32. Biondi B** : Mechanisms in endocrinology : Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2012 ;167 :609–618.
- 33. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, et al.** Tri-iodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med.* 2005 ;118 :132–136.
34. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, et al. Low-T3 syndrome : a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation.* 2003 ;107 :708–713.
- 35. Ning N, Gao D, Triggiani V, et al.** Prognostic role of hypothyroidism in heart failure : a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 ;94 : p1159.
- 36. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al.** ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS : The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Europace.* 2016 ; p 295.
- 37. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al.** The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation : A large population cohort study *BMJ.* 2012 ;345 : p7895.
- 38. Jabbar A., Pingitore A., Pearce S.H., et al.** Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* (2017) 14 :39–55.
- 39. Carrillo-Sepúlveda M.A., Ceravolo G.S., Fortes Z.B., et al.** Thyroid hormone stimulates NO production via activation of the PI3K/Akt pathway in vascular myocytes. *Cardiovasc Res* (2010) 85 :560–570.
- 40. Razvi S., Ingoe L., Keeka G., et al.** The beneficial effect of l-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism : randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* (2007) 92 :1715–1723.
- 41. Klemperer J.D., Klein I., Gomez M., et al.** Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* (1995) 333 :1522–1527.
- 42. Pingitore A., Galli E., Barison A., et al** Acute effects of tri-iodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome : a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* (2008) 93 :1351–1358.

- 43. Marvisi M., Zambrelli P., Brianti M., et al.** Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. *Eur J Intern Med* (2006) 17 :267–271.
- 44. Dörr M., Robinson D.M., Wallaschofski H., et al.** Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen. *J Clin Endocrinol Metab* (2006)91 :530–534.
- 45. Erem C.** Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease : Subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2006) 64 :323–329
- 46. Squizzato A., Gerdes V.E., Brandjes D.P., Büller H.R., Stam J.** Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke* (2005) 36 :2302–2310
- 47. Erem C., Kavgaci H., Ersöz H.O., et al.** Blood coagulation and fibrinolytic activity in hypothyroidism. *Int J Clin Pract* (2003) 57 :78–81
- 48. Gullu S., Sav H., Kamel N.** Effects of levothyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patients with hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* (2005) 152 :355–361.
- 49. Chadarevian R., Bruckert E., Leenhardt L., et al.** Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* (2001) 86 :732–737.
- 50. Homoncik M., Gessl A., Ferlitsch A., et al.** Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* (2007) 92 :3006–3012.
- 51. Cantürk Z., Cetinarslan B., Tarkun I., et al.** Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with sub clinical hypothyroidism. *Thyroid* (2003) 13 :971–977.
- 52. Viswanathan G, Balasubramaniam K, Hardy R, et al.** Blood thrombogenicity is independently associated with serum TSH levels in post- non-ST elevation acute coronary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* (2014) 99 : E1050–E1054
- 53. Levin NW, Handelman GJ, Coresh J, et al.** Reverse epidemiology : A confusing, confounding, and inaccurate term. *Semin Dial.* 2007 ;20 :586–92.

- 54. Wheeler DC, Haynes R, Landray MJ et al.** Cardiovascular aspects of kidney disease. Brenner and Rector's The Kidney. 9th edn. Philadelphia, PA : Elsevier Saunders, 2012, pp. 2060–2075
- 55. Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z.** Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient : How do new pieces fit into the uremic puzzle ? Clin J Am Soc Nephrol. 2008 ;3 :505–21.
- 56. Stenvinkel P.** Endothelial dysfunction and inflammation-is there a link ? Nephrol Dial Transplant. 2001 ;16 :1968–71.
- 57. Selim G, Stojceva-Taneva O, Zafirovska K, et al.** Inflammation predicts all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. Prilozi. 2006 ;27 :133–44.
- 58. Yao Q, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P.** Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. Scand J Urol Nephrol. 2004 ;38 :405–16.
- 59. Ramirez G, Jubiz W, Gutch CF, et al.** Thyroid abnormalities in renal failure. A study of 53 patients on chronic hemodialysis. Ann Intern Med. 1973 ;79(4) :500-504.
- 60. Ramirez G, O'Neill Jr W, Jubiz W, et al.** Thyroid dysfunction in uremia : evidence for thyroid and hypophyseal abnormalities. Ann Intern Med. 1976 ;84(6) :672-676.
- 61. Brough R, Jones C.** Iatrogenic iodine as a cause of hypothyroidism in infants with end-stage renal failure. Pediatr Nephrol. 2006 ;21(3) : 400-402.
- 62. Sato K, Okamura K, Yoshinari M, et al.** Reversible primary hypothyroidism and elevated serum iodine level in patients with renal dysfunction. Acta Endocrinol (Copenh). 1992 ;126(3) :253-259.
- 63. Kaptein EM.** Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. Endocr Rev. 1996 ;17(1) :45-63.
- 64. Amato AA, Santos GM, Neves F.** Thyroid hormone action in chronic kidney disease. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2008 ;15(5) :459-465.

- 65. Wiederkehr MR, Kalogiros J, Krapf R.** Correction of metabolic acidosis improves thyroid and growth hormone axes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 ;19(5) :1190-1197.
- 66. Disthabanchong S, Treeruttanawanich A.** Oral sodium bicarbonate improves thyroid function in predialysis chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2010 ;32(6) :549-556.
- 67. Zoccali C, Tripepi G, Cutrupi S, et al.** Low tri-iodothyronine : a new facet of inflammation in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005 ;16(9) :2789- 2795.
- 68. Torpy DJ, Tsigos C, Lotsikas AJ, et al.** Acute and delayed effects of a single dose injection of interleukin-6 on thyroid function in healthy humans. *Metabolism.* 1998 ;47(10) :1289-1293.
- 69. Boelen A, Kwakkel J, Wiersinga WM, et al.** Chronic local inflammation in mice results in decreased TRH and type 3 deiodinase mRNA expression in the hypothalamic paraventricular nucleus independently of diminished food intake. *J Endocrinol.* 2006 ;191(3) :707-714.
- 70. Lim VS.** Thyroid function in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2001 ;38(Suppl 1) : S80–4.
- 71. Lim CF, Bernard BF, de Jong M, et al.** A fatty acid and in doxylsulfate are the putative inhibitors of thyroxine hepatocyte transport in uremia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 ;76(2) :318-324.
- 72. Santos GM, Pantoja CJ, Costa ESA, et al.** Thyroid hormone receptor binding to DNA and T3-dependent transcriptional activation are inhibited by uremic toxins. *Nucl Recept.* 2005 ;3(1) :1.
- 73. Lo JC, Chertow GM, Go AS, et al.** Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005 ;67(3) :1047-1052.
- 74. Allawi AA, Med FI, Neph F.** Prevalence of hypothyroidism in chronic kidney disease among sample of iraqi patients. 2013 ;55 :97–101.

- 75. Song SH, Kwak IS, Lee DW, et al.** The prevalence of low tri-iodothyronine according to the stage of chronic kidney disease in subjects with a normal thyroid-stimulating hormone. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 ;24(5) :1534-1538.
- 76. Ozen KP, Asci G, Gungor O, et al.** Nutritional state alters the association between free tri-iodothyronine levels and mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2011 ;33(4) :305-312.
- 77. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G.** Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006 ;2(1) :20-31.
- 78. R.P. Peeters.** Non thyroidal illness : to treat or not to treat ? *Annales d'Endocrinologie* Vol 68, N° 4- septembre 2007 pp. 224-228
- 79. Iervasi G, Molinaro S, Landi P, et al.** Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *Arch Intern Med.* 2007 ;167(14) :1526-1532.
- 80. Trivieri MG, Oudit GY, Sah R, et al.** Cardiac-specific elevations in thyroid hormone enhance contractility and prevent pressure overload-induced cardiac dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 ;103(15) :6043-6048.
- 81. Bussemaker E, Popp R, Fisslthaler B, et al.** Hyperthyroidism enhances endothelium-dependent relaxation in the rat renal artery. *Cardiovasc Res.* 2003 ;59(1) :181-188.
- 82. Cini G, Carpi A, Mechanick J, Cini L, et al.** Thyroid hormones and the cardiovascular system : Pathophysiology and interventions. *Biomed Pharmacother* 63 : 742–753, 2009
- 83. Kannan A, Sriramakrishnan V, Kannan B, Anandan H.** Thyroid function abnormalities in patients with chronic kidney disease-A prospective study. *Int J Sci Stud.* 2017 ;5 :68–72.
- 84. Tripepi G, Zoccali C.** Low tri-iodothyronine and cardiovascular disease. *Circulation.* 2003 ;108 : 29–30. Author reply e29-30.
- 85. Enia G, Panuccio V, Cutrupi S, et al.** Subclinical hypothyroidism is linked to micro-inflammation and predicts death in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 ;22(2) :538-544.

- 86. Zoccali C, Benedetto F, Mallamaci F, et al.** Low tri-iodothyronine and cardiomyopathy in patients with end-stage renal disease. *J Hypertens.* 2006 ;24(10) :2039-2046.
- 87. Molinaro S, Iervasi G, Lorenzoni V, et al.** Persistence of mortality risk in patients with acute cardiac diseases and mild thyroid dysfunction. *Am J Med Sci* 343 : 65–70, 2012
- 88. Rotondi M, Netti GS, Rosati A, et al.** Pretransplant serum FT3 levels in kidney graft recipients are useful for identifying patients with higher risk for graft failure. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 ;68(2) :220-225.
- 89. Carrero, J. J., Qureshi, A. R., Axelsson, J., et al.** Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. *J Intern Med,* (2007). 262(6), 690–701.
- 90. Giordano, C., De Santo, N. G., Carella, C., et al.** Thyroid status and nephron loss—a study in patients with chronic renal failure, end stage renal disease and/or on hemodialysis. *Int J Artif Organs,* (1984). 7(3), 119–22.
- 91. Gomez, F., de la Cueva, R., Wauters, J. P., et al.** Endocrine abnormalities in patients undergoing long-term hemodialysis. The role of prolactin. *Am J Med,* (1980). 68(4), 522–30.
- 92. Alnaqeeb MA, Al Zaid NS, Goldspink G.** Connective tissue changes and physical properties of developing and ageing skeletal muscle. *J Anat.* 1984 ;139 :677–689.
- 93. Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, et al.** Aging of skeletal muscle : a 12-year longitudinal study. *J. Appl. Physiol.* 2000
- 94. Ikizler TA, et al.** Hemodialysis stimulates muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002 ;282 : E107–E116.
- 95. Wang XH, Mitch WE.** Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2014 ;10 :504–516.
- 96. Workeneh B.T., Mitch W.E.** Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010 ;91 :1128S–1132S. doi : 10.3945/ajcn.2010.28608B.

- 97. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al.** Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010 ;39 :412–423.
- 98. Heymsfield SB, Adamek M, Gonzalez MC, et al.** Assessing skeletal muscle mass : historical overview and state of the art. *J Cachex Sarcopenia Muscle*. 2014 ;5(1) :9–18.
- 99. Yunan Zhou** Comparison of DEXA and Bioimpedance for Body Composition Measurements in Non dialysis Patients With CKD *Journal of Renal Nutrition*, 2019;29 N33-38
- 100. Matthie JR.** Bio impedance measurements of human body composition : critical analysis and outlook. *Expert Rev Med Devices*. 2008 ;5 :239–261.
- 101. Rosenberger J., Kissova V., Majernikova M., et al.**  
Body composition monitor assessing malnutrition in the hemodialysis population independently predicts mortality. *J. Ren. Nutr.* 2014 ;24 :172–176.
- 102. Bansal N, Zelnick LR, Himmelfarb J, et al** Bioelectrical Impedance Analysis Measures and Clinical Outcomes in CKD, *Am J Kidney Dis*. 2018 Nov ;72 (5) :662-672.
- 103. María Cristina Di Gioia, Paloma Gallar, Isabel Rodriguez, et al.** Changes in body composition parameters in patients on haemodialysis and peritoneal dialysis, *Nefrologia*. 2011. 10938
- 104. Park J., Ahmadi S.F., Streja E.** Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014 ;56 :415–425.
- 105. Kalantar-Zadeh K., Block G., Humphreys M.H., Kopple J.D.** Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int*. 2003 ;63 :793–808.
- 106. Kamyar Kalantar-Zadeh, Connie M. Rhee, Alpesh N. Amin et al.** The Obesity Paradox in Kidney Disease : How to Reconcile It With Obesity Management *Kidney International Reports* (2017) 2, 271–281
- 107. Deborah M. Mitchell, Maria P. Henao, Joel S. Finkelstein, et al** Prevalence predictors of vitamin D deficiency in healthy adults. *Endocr Pract*. 2012 ; 18(6) : 914–923.



- 108. Cristina Palacios, Lilliana Gonzalez** Is vitamin D deficiency a major global public health problem ? *Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 October ; 144PA : 138–145.
- 109. Ishimura E., Nishizawa Y., Inaba M., et al.** Serum level of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxy vitamin D in non dialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999 ;55 :1019–1027.
- 110. Del Valle E., Negri A.L., Aguirre C., et al.** Prevalence of 25(OH)vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. *Hemodial. Int.* 2007 ;11 :315–321.
- 111. González E.A. · Sachdeva A. · Oliver D.A. · Martin K.J** Vitamin D Insufficiency and Deficiency in Chronic Kidney Disease A Single Center Observational Study *Am J Nephrol* 2004 ;24 :503–510
- 112. Bhan I, Burnett-Bowie SA, Ye J, Tonelli M, et al.** Clinical measures identify vitamin D deficiency in dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ;5 :460-7.
- 113. Jacob A.I., Sallman A., Santiz Z., Hollis B.W.** Defective photoproduction of cholecalciferol in normal and uremic humans. *J. Nutr.* 1984 ;114 :1313–1319.
- 114. Maria Krassilnikova, Katya Ostrow, Amanda Bader et al.** Low Dietary Intake of Vitamin D and Vitamin D Deficiency in Hemodialysis Patients, *J Nephrol Ther.* ; 4(3)
- 115. Vaziri N.D., Hollander D., Hung E.K., et al.** Impaired intestinal absorption of vitamin D<sub>3</sub> in azotemic rats. *Am. J. Clin. Nutr.* 1983 ;37 :403–406.
- 116. J. Zimmermann, S Herrlinger, A Pruy, T Metzger** Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients, *Kidney International*, Vol. 55 (1999), pp. 648–658
- 117. Oleh M. Akchurin, Frederick Kaskel** Update on Inflammation in Chronic Kidney Disease *Blood Purif* 2015 ;39 :84–92
- 118. Vincenzo Panichi, Alessia Scatena, Massimiliano Migliori et al.** Biomarkers of Chronic Inflammatory State in Uremia and Cardiovascular Disease, *International Journal of Inflammation* 2012, pp. 360147, 6.

- 119. Oluseyi A. Adejumo, Enajite I. Okaka, Chimezie G et al.** Serum C-reactive protein levels in pre-dialysis chronic kidney disease patients in southern Nigeria . Ghana Med j. 2016 Mar; 50(1): 31–38.
- 120. Mochammad Thaha, Tri Asih Imroati, aditia wardana, et al.** Comparison of high-sensitivity c-reactive protein level between chronic kidney disease stages Biomolecular and Health Science Journal Vol 1 No 1 (2018)
- 121. Erik M. Stuveling, Hans L. Hillege, Stephan J.L. Bakker, et al.** C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population *Kidney International*, Vol. 63 (2003), pp. 654–661
- 122. A. Covic, M. Vervloet, Z. A. Massy et al.** Bone and mineral disorders in chronic kidney disease : implications for cardiovascular health and ageing in the general population *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, (2018) vol. 6, no. 4, pp. 319–331,.
- 123. Y. Fang, C. Ginsberg, T. Sugatani, et al.** Hruska, –Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification, *Kidney International*, (2014) vol. 85, no. 1, pp. 142–150,.
- 124. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al.** Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease : results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007 Jan ;71(1) :31–8.
- 125. Cannata-Andia JB.** Pathogenesis, prevention and management of low-bone turnover. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 ;15(Suppl 5) :15–17.
- 126. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al.** The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin.* 2004 Sep ;20(9) :1501-10.
- 127.-Astor BC, Muntner P, Levin A, et al.** Association of kidney function with anemia : the Third National Nutrition Examination Survey (1988-1994) *Arch Intern Med.* 2002 ;162 :1401–1408.-Healthand
- 128. Ros S Carrero JJ.** Endocrine alterations and cardiovascular risk in CKD : Is there a link ? *Nefrologia.* 2013 ; 33 : 181-87.

- 129. Peter N. Taylor, Diana Albrecht, Anna Scholz, et al.** Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism *Nature Reviews Endocrinology*(2018) pages301–316
- 130. Faisal Alshammari, Sultan Alhazaa, Abdullah Althemery, et al.** Prevalence of hypothyroidism among chronic kidney disease patients in security force hospital (SFH) in Saudi Arabia . *J Family Med Prim Care*. 2019 Oct; 8(10): 3313–3317.
- 131. Binbin Pana, Xin Dua, Hao Zhanga, et al.** Relationships of Chronic Kidney Disease and Thyroid Dysfunction in Non-Dialysis Patients : A Pilot Study *Kidney Blood Press Res* 2019 ;44 :170–178
- 132. Jingxian Fan, Peng Yan, Yingdeng Wang, et al.** Prevalence and Clinical Significance of Low T3 Syndrome in Non-Dialysis Patients with Chronic Kidney Disease *Med Sci Monit*, 2016 ; 22 : 1171-1179
- 133. Lin CC, Chen TW, Ng YY, et al.** Thyroid dysfunction and nodular goiter in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998 ; 18 : 516–521
- 134. Kutlay S, Atli T, Koseogullari O, et al.** Thyroid disorders in hemodialysis patients in an iodine-deficient community. *Artif Organs* 2005 ; 29 : 329–332
- 135. Rhee CM, Alexander EK, Bhan I, et al.** Hypothyroidism and mortality among dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 593–601
- 136. Shantha GP, Kumar AA, Bhise V, et al.** Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with end-stage renal disease and the role of serum albumin : a cross- sectional study from South India. *Cardiorenal Med* 2011 ; 1 : 255–260
- 137. Ng YY, Wu SC, Da Lin H, et al.** Prevalence of clinical and subclinical thyroid disease in a peritoneal dialysis population. *Perit Dial Int* 2012 ; 32 : 86–93
- 138. Meuwese CL, Dekker FW, Lindholm B, et al.** Baseline levels and trimestral variation of tri-iodothyronine and thyroxine and their association with mortality in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 131–138
- 139. Kaptein EM, Quion-Verde H, Chooljian CJ, et al.** The thyroid in end-stage renal disease. *Medicine* 1988 ; 67 : 187–197

- 140. Bando Y, Ushiogi Y, Okafuji K, et al.** Non-autoimmune primary hypothyroidism in diabetic and non-diabetic chronic renal dysfunction. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002 ; 110 : 408–415
- 141. Lo JC, Chertow GM, Go AS, et al.** Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 1047–1052
- 142. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, et al.** Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. *J Intern Med* 2007 ; 262 : 690–701
- 143. Chonchol M, Lippi G, Salvagno G, et al.** Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1296–1300
- 144. Targher G, Chonchol M, Zoppini G, et al.** Prevalence of thyroid autoimmunity and subclinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease not requiring chronic dialysis. *Clin Chem Lab Med* 2009 ; 47 : 1367–1371
- 145. Dong Ho Shin, Mi Jung Lee, Hye Sun Lee, et al.** Thyroid Hormone Replacement Therapy Attenuates the Decline of Renal Function in Chronic Kidney Disease Patients with Subclinical Hypothyroidism. *THYROID* Volume 23, Number 6, 2013
- 146. Amy S You, John J Sim, Csaba P Kovesdy, et al.** Association of thyroid status prior to transition to end-stage renal disease with early dialysis mortality *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 34, Issue 12, December 2019, Pages 2095–2104
- 147. Gunter E. Lewis BL. Koncikowski SM.** Laboratory methods used for the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), (1996) 1988–1994..
- 148. Laurberg P, Andersen S, Bülow Pedersen I, et al.** Hypothyroidism in the elderly : pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging*. 2005 ; 22(1) :23-38.
- 149. Ingoe L, Phipps N, Armstrong G, et al.** Prevalence of treated hypothyroidism in the community : analysis from general practices in north-East England with implications for the United Kingdom. *Clin Endocrinol*. 2017 ;87 :860–4.

- 150. Benseñor IM, Goulart AC, Lotufo PA, et al.** Prevalence of thyroid disorders among older people : results from the São Paulo Ageing & Health Study. *Cad Saude Publica* 2011 ;27 :155–161.
- 151. Olsen, T., P. Laurberg, and J. Weeke** Low serum tri-iodothyronine and high serum reverse tri-iodothyronine in old age : an effect of disease not age. *J Clin Endocrinol Metab*, 1978. **47**(5) : p. 1111-5.
- 152. Herrmann, J, et al.**  
Thyroidfunctionandthyroidhormonemetabolisminelderlypeople.LowT3- syndrome in old age ? *Klin Wochenschr*, 1981. **59**(7) : p. 315-23.
- 153. Kabadi, U.M. and P.M. Rosman.** Thyroid hormone indices in adult healthy subjects : no influence of aging. *J Am Geriatr Soc*, 1988. **36**(4) : p. 312-6.
- 154. Aldo Bertoli, Alessia Valentini, Maria Assunta Cianfarani, et al.** Low FT3 : a possible marker of frailty in the elderly. *Clinical Interventions in Aging*, 2017. **36**(4) : p. 312-6.
- 155. Mark P. J. Vanderpump** The epidemiology of thyroid disease *British Medical Bulletin*, Volume 99, Issue 1, September 2011, Pages 39–51
- 156. Małgorzata Gietka-Czernel.** The thyroid gland in postmenopausal women : physiology and diseases. *Menopause Rev* 2017 ; 16(2) : 33-37
- 157. Marcelli D, Usvyat LA, Kotanko P, et al.** Body composition and survival in dialysis patients : results from an international cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Jul 7 ;10(7) :1192-200.
- 158. A. Johansson, O. Samuelsson, B. Haraldsson, et al.** Body composition in patients treated with peritoneal dialysis *Nephrol Dial Transplant*, 13 (1998), pp. 1511-1517
- 159. Ting-Yun Lin, Paik-Seong Lim, Szu-Chun Hung.** Impact of Misclassification of Obesity by Body Mass Index on Mortality in Patients With CKD 10.1016/j.ekir.2017.12.009
- 160. Simone Magagnin Wajner, P. Reed Larsen, Ana Luiza Maia, et al.** IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells *J Clin Invest*. 2011 ;121(5) :1834-1845

- 161. Boelen A, Platvoet-Ter Schiphorst MC, Wiersinga WM.** Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-tri-iodothyronine in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 ;77(6) :1695–1699.
- 162. Tatiana Ederich Lehen, Marcus Vinicius Santos, Adrio Lima, et al.** *N*-Acetylcysteine Prevents Low T3 Syndrome and Attenuates Cardiac Dysfunction in a Male Rat Model of Myocardial Infarction. *Endocrinology*, Volume 158, Issue 5, 1 May 2017, Pages 1502–1510
- 163. Muyesser Sayki Arslan, Oya Topaloglu, Bekir Ucan, et al.** Isolated Vitamin D Deficiency Is Not Associated with Nonthyroidal Illness Syndrome, but with Thyroid Autoimmunity. *Scientific World Journal* Volume 2015, Article ID 239815
- 164. Goswami R, Marwaha R.K, Gupta N, et al.** Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians : A community-based survey. *Br. J. Nutr.* 2009 ;102 :382–386.
- 165. Maia AL, Kim BW, Huang SA, et al.** Type 2 iodo thyronine deiodinase is the major source of plasmaT3ineuthyroid humans. *J Clin Invest.* 2005 ;115(9) :2524–2533.
- 166. Gu WX, Stern PH, Madison LD, et al.** Mutual up-regulation of thyroid hormone and parathyroid hormone receptors in rat osteoblastic osteosarcoma 17/2.8 cells. *Endocrinology.* 2001 ;142 :157–164.
- 167. Abhilash Chandra.** Prevalence of hypothyroidism in patients with chronic kidney disease : across- sectional study from North India. *Kidney Research and Clinical Practice.* 17 May 2016
- 168. Irie F, Iso H, Sairenchi T, et al.** The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kid Internat* 2006 ;69 : 1264-71.
- 169. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, et al.** Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2005 ;45 :281–287.

- 170. Fonseca V, Thomas M, Katrak A, et al.** Can urinary thyroid hormone loss cause hypothyroidism ? *Lancet*. 1991 ;338 :475-6.
- 171. Trouillier S, Delevaux I, Rance N, et al.** Nephrotic syndrome : don't forget to search for hypothyroidism. *La Revue de Medecine Interne*. 2008 ;29(2) :139–144.
- 172. Khalid S Aljabri, Samia A Bokhari, Nawaf K Aljabri** Association between Hypothyroidism and Albuminuria in Patients with Type2 Diabetes Mellitus in Saudi Community based Hospital. A Retrospective Single Centre Study *Annals of Medicine and Medical Research Published* : 04 Mar, 2018
- 173. Brungger M, Hulter HN, Krapf R.** Effect of chronic metabolic acidosis on thyroid hormone homeostasis in humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 1997 ;272 : F648-53.
- 174. Michael R. Wiederkehr, Jris Kalogiros, Reto Krapf.** Correction of metabolic acidosis improves thyroid and growth hormone axes in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 19, Issue 5, May 2004, Pages 1190–1197,
- 175. Alma Halilcevic, Emir Hodzic, Enisa Mesic, et al.** Incidence of Subclinical Hypothyroidism in Renal Transplant Patients. *MaterSociomed*. 2015 Apr ; 27(2) : 108-111
- 176. Agarwal SK, Srivastava RK.** Chronic kidney disease in India : challenges and solutions. *Nephron Clin Pract*. 2009 ;111 :c197–c203.
- 177. Muthu MK.** Prevention of chronic renal failure at the community level. *Kidney Int Suppl*. 2003 ;83 : S86–S89.
- 178. Ryan TP, Fisher SG, Elder JL, et al.** Increased cardiovascular risk associated with reduced kidney function. *Am J Nephrol*. 2009 ;29 :620–625.
- 179. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN.** Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 ;3 :CD003419.
- 180. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, et al.** American Association of Clinical Endocrinologists American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract*. 2002 ;8 :457–469.

- 181. Dillmann WH.** Mechanism of action of thyroid hormones. *Med Clin North Am.* 1985 ;69 :849.
- 182. Lim VS, Fang VS, Katz AI, Refetoff S.** Thyroid dysfunction in chronic renal failure. A study of the pituitary-thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Invest.* 1977 ;60 :522–534.
- 183. Chonchol M, Lippi G, Salvagno G, et al.** Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 ;5 :1296–1300.
- 184. Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY.** Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005 ;67 :1047–1052.
- 185. Lim VS.** Thyroid function in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2001 ;38(suppl 1) :S80–S84.
- 186. Shah NR, Dumler F.** Hypoalbuminaemia – a marker of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease stages II–IV. *Int J Med Sci.* 2008 ;5 :366–370.
- 187. Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, et al.** Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate : results from the MDRD study. *Kidney Int.* 2000 ;57(4) :1688–703. Epub 2000/04/12. PMID :10760105.
- 188. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al.** Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1996 ;7(5) :728–36. Epub 1996/05/01. PMID :8738808.
- 189. Mehrotra R, Duong U, Jiwakanon S, et al.** Serum albumin as a predictor of mortality in peritoneal dialysis : comparisons with hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2011 ;58(3) :418–28.
- 190. Seltzer MH, Bastidas JA, Cooper DM, et al.** Instant nutritional assessment. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1979 ;3(3) :157–9. Epub 1979/05/01. PMID :573345.
- 191. Friedman AN, Fadem SZ.** Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2010 ;21(2) :223–30. PMID :20075063



- 192. Mutsert R, Grootendorst D, Indemans F, et al.** Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J Ren Nutr.* 2009 ;19(2) :127–35. PMID :19218039.
- 193. Heimbürger O, Qureshi A, Blaner W, et al.** Hand-grip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as markers of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start of dialysis therapy. *Am J Kidney Dis.* 2000 ;36(6) :1213–25. PMID :11096047.
- 194. Don BR, Kaysen G.** Serum albumin : relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial.* 2004 ;17(6) :432–7. Epub 2005/01/22.
- 195. Koot BG, Houwen R, Pot DJ, Nauta J.** Congenital an albuminaemia : biochemical and clinical implications. A case report and literature review. *Eur J Pediatr.* 2004 ;163(11) :664–70. Epub 2004/08/10.
- 196. Kaysen GA, Chertow GM, Adhikarla R, et al.** Inflammation and dietary protein intake exert competing effects on serum albumin and creatinine in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001 ;60(1) :333–40. Epub 2001/06/26.
- 197. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al.** Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999 ;55(5) :1899–911.
- 198. Pecoits-Filho R, Bárány P, Lindholm B, et al.** Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 ;17(9) :1684–8.
- 199. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al.** Low tri-iodothyronine and survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 523–528
- 200. Kang EW, Nam JY, Yoo TH, et al.** Clinical implications of subclinical hypothyroidism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol* 2008 ; 28 : 908–913
- 201. Tatar E, Kircelli F, Asci G, et al.** Associations of tri-iodothyronine levels with carotidatherosclerosis and arterial stiffness in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2240–2246

- 202. Yilmaz MI, Sonmez A, Karaman M, et al.** Low tri-iodothyronine alters flow-mediated vasodilatation in advanced non diabetic kidney disease. *Am J Nephrol* 2011 ; 33 : 25–32
- 203. Meuwese CL, Carrero JJ, Cabezas-Rodriguez I, et al.** Nonthyroidal illness : a risk factor for coronary calcification and arterial stiffness in patients undergoing peritoneal dialysis ? *J Intern Med* 2013 ; 274 : 584–593
- 204. Fernandez-Reyes MJ, Diez JJ, Collado A, et al.** Are low concentrations of serum tri-iodothyronine a good marker for long-term mortality in hemodialysis patients ? *Clin Nephrol* 2010 ; 73 : 238–240
- 205. Ozen KP, Asci G, Gungor O, et al.** Nutritional state alters the association between free tri-iodothyronine levels and mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2011 ; 33 : 305–312
- 206. L. J. D. Groot** –Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies, *Critical Care Clinics*, (2006) vol. 22, no. 1, pp. 57–86,.
- 207. Liao CT, Chen YM, Shiao CC, et al.** Rate of decline of residual renal function is associated with all-cause mortality and technique failure in patients on long-term peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 2909–2914
- 208. Sapin R, Schlienger JL.** Dosages de thyroxine (T4) et de tri-iodothyronine (T3) ; techniques et place dans le bilan thyroïdien fonctionnel. *Ann Biol Clin* 2003 ;61 :411–2
- 209. Rayane T** Insuffisance rénale chronique terminale en Algérie, 19<sup>e</sup> congrès national de néphrologie, 17 et 18 décembre 2011- Alger
- 210. Kerry J. Welsh and Steven J Soldin .** How reliable are free thyroid and total T3 hormone assays ? *Eur J Endocrinol.* 2016 December ; 175(6) : R255–R263.
- 211. Stockigt JR.** Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001 ; 30 :265–289.

- 212. Jonklaasa J, Sathasivama A, Wangc H, et al.** Total and free thyroxine and tri-iodothyronine : Measurement discrepancies, particularly in inpatients Clin Biochem. 2014 September ; 47(0) : 1272–1278.
- 213. Kilinc AS, Duzoylum A, Uncugil CF, Yucel D.** Falsely increased free tri-iodothyronine in sera stored in serum separator tubes. Clin Chem 2002 ; 48 : 2296–7
- 214. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al.** Recommendations fort evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Eur J Echocardiogr 2009 ; 10 : 165---93
- 215. Meinhold H, Campos-Barros A, Walzog B et al.** Effects of selenium and iodine deficiency on type I, type II and type III iodothyronine deiodinases and circulating thyroid hormones in the rat. Exp Clin Endocrinol (1993) 101 :87–93
- 216. Paloyan Walker R, Kazuko E, Gopalsami C, et al** Hyperparathyroidism associated with a chronic hypothyroid state. Laryngoscope. 1997 Jul ;107(7) :903-9
- 217. Paloyan Walker R, Kazuko E, Gopalsami C, et al** Hyperparathyroidism associated with a chronic hypothyroid state. Laryngoscope. 1997 Jul ;107(7) :903-9.
- 218. Yang JW, Han ST, Song SH, et al.** Serum T3 level can predict cardiovascular events and all-cause mortality rates in CKD patients with proteinuria. Ren Fail 2012 ; 34 : 364–372
- 219. Brenner and Rector's .** The Kidney - 9th Edition – Elsevier 2011 pp 1904
- 220. Registre REIN, Agence de la Biomédecine.** <http://www.agence-biomedecine>. 2012
- 221. A.Chinar .** **Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique terminale à la daïra de Batna, Algérie Néphrologie & Thérapeutique , Volume 11, Issue 5, September 2015, Page 35**
- 222. Barsoum RS:** Burden of chronic kidney disease: North Africa. *Kidney Int Suppl* 3:164–166, 2013.
- 223. Jeroen P. Kooman, , Peter Kotanko, , Annemie M. W. J. Schols, ,Paul G. Shiels , Peter Stenvinkel .** Chronic kidney disease and premature ageing *Nature Reviews Nephrology* volume 10, pages732–742(2014)

- 224. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al.** Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360:1395–1407.
- 225. Mafham M, Emberson J, Landray MJ, et al.** Estimated glomerular filtration rate and the risk of major vascular events and all-cause mortality: a meta-analysis. 2011;6:e25920.
- 226. KDIGO 2012** Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1–150
- 227. Kalantar-Zadeh K, Kopple J.** Malnutrition as a cause of morbidity and mortality in dialysis patients. In: Kopple J, Massry S, editors. *Nutritional Management of Renal Disease.* Philadelphia, Lipincott: Williams & Wilkins; 2004
- 228. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD.** Obesity paradox in patients on maintenance dialysis. *Contrib Nephrol.* ; 151:57–69.
- 229. J.A. Lawson, R. Lazarus, J.J. Kelly.** Prevalence and prognostic significance of malnutrition in chronic renal insufficiency. *J Ren Nutr,* 11 , 2001, Jan;11(1):16-22.
- 230. Kopple JD Greene T Chumlea WC et al .** Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney Int* 2000;57:1688–703
- 231. Kovesdy CP George SM Anderson JE Kalantar-Zadeh K.** Predictability of biomarker results of protein energy loss and inflammation in moderate and advanced chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 407–14.
- 232. Kirsten L. Johansen and Carol Lee** Body composition in chronic kidney disease *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015 May; 24(3): 268–275.
- 233. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K.** Why is protein-energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? *Semin Nephrol* 2009 29:3–14
- 234. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, et al.** Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms in euthyroid patients with chronic kidney disease. *J Intern Med* 262:690-701, 2007.
- 235. Kang SS, Chang JW, Park Y.** Nutritional status predicts 10-year mortality in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Nutrients* (2017) 9:E399. 10.3390/nu9040399

**236. Jayanta P, Dasgupta S, and Ghosh M K .** Carotid Artery Intima Media Thickness as a Surrogate Marker of Atherosclerosis in Patient with Chronic Renal Failure on Hemodialysis N Am J Med Sci. 2012 Feb; 4(2): 77–80.

## **Annexes**

## Annexe 1.

### Hypothyroïdie au cours de l'insuffisance rénale chronique :

---

#### Prévalence et facteurs de risque

N° : ..... | \_ | \_ | | \_ | \_ | | \_ | \_ | | \_ | \_ | | \_ | \_ |

Date : ..... | \_ | \_ | | \_ | \_ | | \_ | \_ |

Nom .....

Prénom : .....

Date de naissance : ..... | \_ | \_ | | \_ | \_ | | \_ | \_ |

Age : ..... | \_ | \_ |

**Antécédents familiaux de dysthyroïdie :** .....

Etiologie de l'IRC : .....

Comorbidité : Diabète, 2. HTA, 3. Autre : ..... | \_ |

Traitement : .....

**Examen physique** .....

- TA : ..... | \_ | \_ | . | \_ | \_ |

- Poids : ..... | \_ | \_ | \_ |

**Fonction rénale :** .....

Albuminurie : .....

Stade de l'IRC : 1. HD, 2. DP, 3. Transplanté ..... | \_ |

**État nutritionnel :** .....

- Albuminémie..... | \_ | \_ | \_ | \_ |

- Cholestérolémie ..... | \_ | \_ | \_ | \_ |

- Impédance métrie :.....

FTI.....|\_|\_|\_|\_|

LTI.....|\_|\_|\_|\_|

OH .....|\_|\_|\_|\_|

TBW .....|\_|\_|\_|\_|

ECW.....|\_|\_|\_|\_|

ICW .....|\_|\_|\_|\_|

ECW / ICW .....|\_|\_|\_|\_|

LTM-FTM .....|\_|\_|\_|\_|

Hgb :.....

ATMBC .....

**État des réserves alcalines .....**

HCO<sub>3</sub> .....|\_|\_|\_|\_|

**État inflammatoire .....**

- CRP .....|\_|\_|\_|\_|

**Bilan thyroïdien .....**

- TSH.....|\_|\_|\_|\_|

- FT3 .....|\_|\_|\_|\_|

- FT4 .....|\_|\_|\_|\_|

- TT3 .....|\_|\_|\_|\_|

**Bilan Osseux.....**

PTH Vitamine D .....|\_|\_|\_|\_|



Bilan cardiaque .....

FEVG .....|\_|\_|\_|

E/A .....|\_|\_|\_|

SIV .....|\_|\_|\_|

## Annexe 2

### Principe de fonctionnement de l'appareil BCM Fresenius

Les dispositifs de spectroscopie à bio-impédance multifréquence (MF-BIS) mesurent la composition corporelle chez les patients en insuffisance rénale. La MF-BIS déduit directement la masse grasse et la masse maigre à partir de la mesure de l'impédance des tissus corporels au travers de larges plages de fréquences (figure 43).

Le moniteur de composition corporelle du BCM exprime la composition corporelle en tant que modèle à trois compartiments, pouvant mesurer l'état d'hydratation ainsi que la masse grasse et la masse maigre. Ce modèle est représenté par les figures 14 et 15. La masse maigre et la masse grasse sont normalisées à la surface corporelle exprimées par LTI et FTI respectivement .



**Figure 43 Appareil BCM Fresenius**



Figure 44 Principe de recueil des données

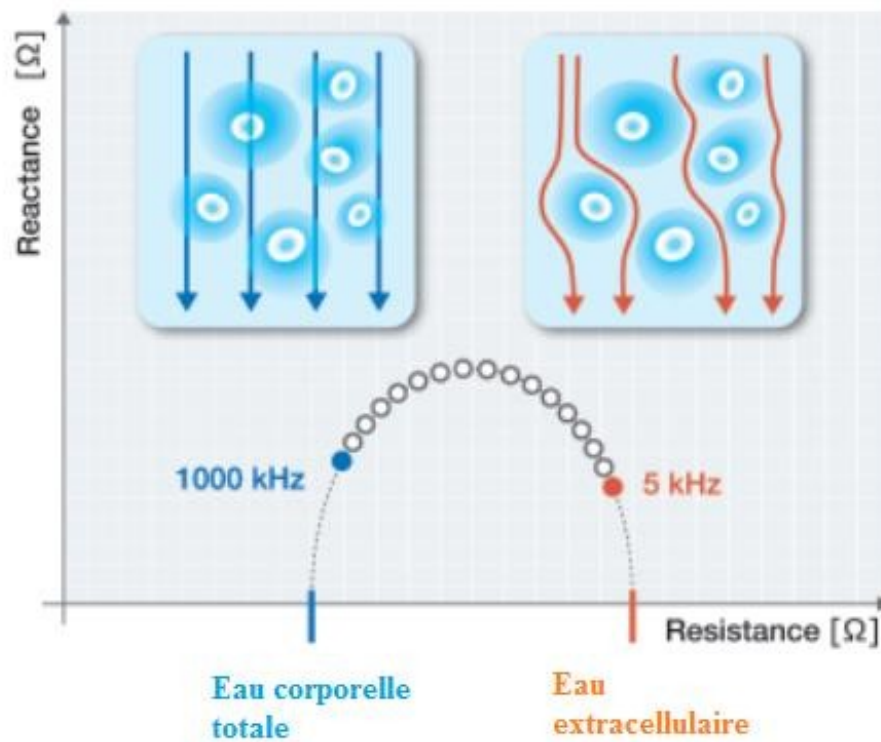


Figure 45 La courbe Cole-Cole affiche les données brutes de la mesure séparant l'eau extracellulaire et de l'eau totale

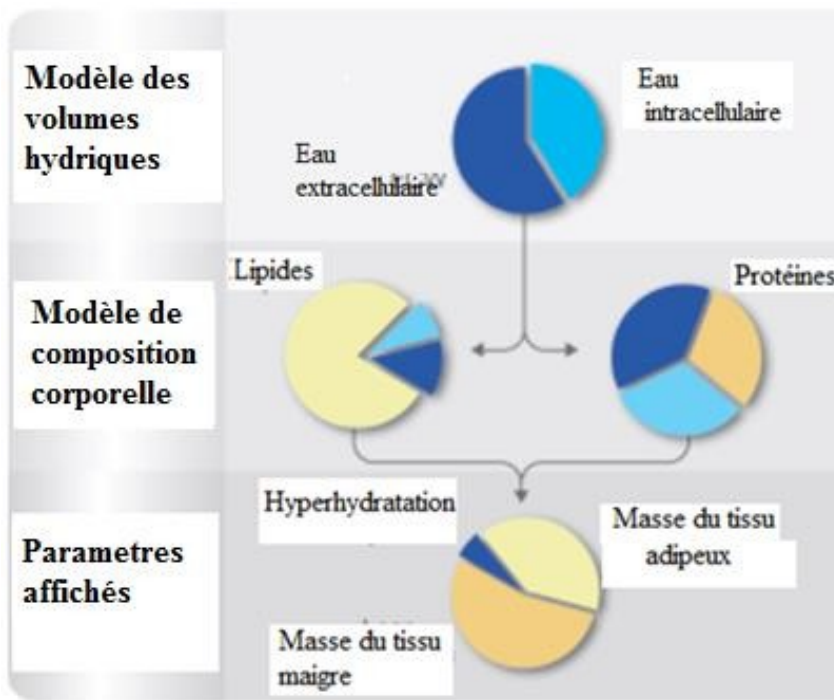


Figure 46 Le BCM calcule les paramètres finaux (hyperhydratation, masse du tissu adipeux et masse du tissu maigre) en trois étapes

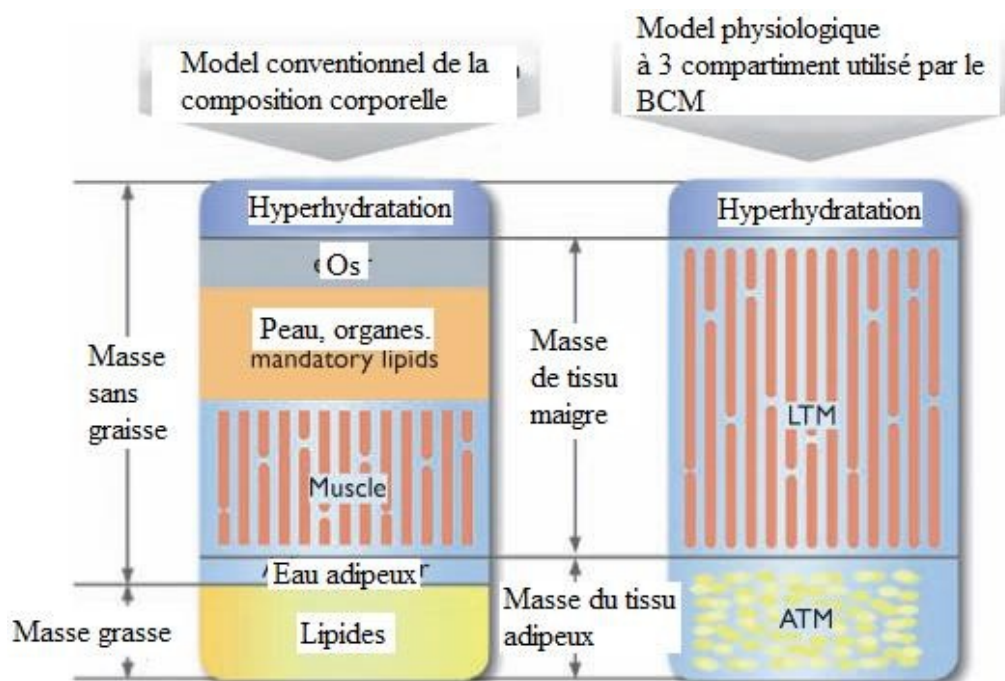


Figure 47 Modèle de composition corporelle du BCM

*La classification KDIGO 2012 de la maladie rénale chronique prends en compte l'albuminurie comme facteur de risque d'évolution défavorable ; le stade 3 est divisé en deux sous gorges 3a et 3b selon le DFGe*

**Tableau 25** Stade de la maladie rénale chronique selon KDIGO 2012

Pronostic, fréquence (nb par an) et stratégie de suivi des maladies rénales chroniques (MRC) en fonction du débit de filtration glomérulaire et de l'albuminurie KDIGO 2012 <small>Traduction Perruche en automne</small>				Albuminurie ou protéinurie (mg/g ou mg/mmol)		
				A1	A2	A3
				Normale à légèrement augmentée	Légèrement à modérément augmentée	Augmentation importante
				<30 ou <150 <3 ou <15	30-300 ou 150-500 3-30 ou 15-50	>300 ou >500 >30 ou >50
Débit de filtration glomérulaire estimé (formule CKD-EPI 2009) exprimé en ml/min/1,73m <sup>2</sup>	<b>G1</b>	Normal ou haut	>90	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	<b>G2</b>	Légèrement diminué	60-89	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	<b>G3a</b>	Légèrement à modérément diminué	45-59	1 Suivi MG	2 Suivi MG	3 Avis Néphro
	<b>G3b</b>	Modérément à sévèrement diminué	30-44	2 Suivi MG	3 Suivi MG	3 Avis Néphro
	<b>G4</b>	Diminution importante	15-30	3 Avis Néphro	3 Avis Néphro	≥4 Avis Néphro
	<b>G5</b>	Faillite rénale	<15	≥4 Avis Néphro	≥4 Avis Néphro	≥4 Avis Néphro

Risque de progression: faible (vert), modéré (jaune), important (orange), très important (rouge)

Kidney inter., Suppl. 3, 2013

## **L'hypothyroïdie au cours de l'insuffisance rénale chronique : Prévalence et facteurs de risque.**

---

### **Introduction**

L'hypothyroïdie clinique et infra clinique est fréquente au cours de l'insuffisance rénale chronique. Elle semble associée à un sur risque cardiovasculaire et évolutif de l'insuffisance rénale chronique. Le but du travail est de déterminer la prévalence de l'hypothyroïdie clinique et infra clinique au cours des différents stades d'évolution de l'insuffisance rénale chronique et d'identifier les facteurs de risque qui lui sont associés.

### **Patients et méthodes**

L'étude est transversale descriptive. Sont inclus 338 patients, âgés de 15 à 75 ans, présentant une IRC, stades 1 à 5 (dialysés et transplantés compris). L'hypothyroïdie clinique est définie par une TSH > 10 UI/ml et des taux de FT4 bas. L'hypothyroïdie infra-clinique est définie par une TSH  $\geq$  5 UI/ml et des taux de FT3 /FT4 normaux. Le syndrome de basse T3 est défini par une FT3 < 1,8 ng/ml et une TSH < 5 UI/ml. Les données recueillies ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS Version 19

### **Résultats**

L'âge moyen des patients est de 53,2 ans, sexe ratio à 1,3 ; ils sont hypertendus, diabétiques et anémiques dans 69,3%, 28,3% et 48% des cas respectivement. La prévalence de l'hypothyroïdie clinique et infra-clinique pour tous les groupes confondus est de 15,4% ; celle de l'hypothyroïdie clinique est de 5,6% et celle de l'hypothyroïdie infra clinique est de 9,8%. La prévalence du syndrome de basse T3 est à 37%. La prévalence de l'hypothyroïdie clinique n'est pas corrélée aux stades de l'IRC ; celle de l'hypothyroïdie infra-clinique augmente avec l'IRC et atteint 12,9% chez les patients en DP. Le syndrome de basse T3 augmente avec la baisse du DFGe atteignant 69,6% au stade 5. Nous notons une relation linéaire positive entre T3 et masse protéique reflétée par la LTI.

### **Conclusion**

Le syndrome de basse T3 est le trouble thyroïdien le plus fréquent chez l'insuffisant rénal chronique, associé à la malnutrition/inflammation. Il constitue de ce fait un marqueur pronostique, notamment cardiovasculaire.

---

**Mots clés :** Insuffisance rénale chronique, Hypothyroïdie, syndrome de basse T3, malnutrition, pronostic cardiovasculaire.

# **Hypothyroidism in chronic renal failure: prevalence and risk factors**

---

## **Introduction**

Clinical and subclinical hypothyroidism is common in chronic kidney disease. It seems to be associated with a cardiovascular and progressive risk of chronic renal failure. The aim of the work is to determine the prevalence of clinical and subclinical hypothyroidism during the different stages of the development of chronic renal failure and to identify the risk factors associated with it.

## **Méthodes**

The study is descriptive transverse. Included are 338 patients, aged 15 to 75, with CKD, stages 1 to 5 (including dialysis and transplant recipients). Clinical hypothyroidism is defined by TSH > 10 IU / ml and low FT4 levels. Subclinical hypothyroidism is defined by TSH  $\geq$  5 IU / ml and normal FT3 / FT4 levels. Low T3 syndrome is defined by an FT3 < 1.8 ng / ml and a TSH < 5 IU / ml. The data collected was analyzed using SPSS Version 19 software

## **Résultats**

The average age of the patients is 53.2 years, sex ratio 1.3; they are hypertensive, diabetic and anemic in 69.3%, 28.3% and 48% of the cases respectively. The prevalence of clinical and subclinical hypothyroidism for all groups is 15.4% ; that of clinical hypothyroidism is 5.6% and that of subclinical hypothyroidism is 9.8%. The prevalence of low T3 syndrome is 37%. The prevalence of clinical hypothyroidism is not correlated with stages of CKD ; that of subclinical hypothyroid increases with CKD and reaches 12.9% in PD patients. The low T3 syndrome increases with the drop in eGFR reaching 69.6% in stage 5. We note a linear relationship between T3 and protein mass reflected by LTI, as well as an inverse relationship between T3 and CRP.

## **Conclusions**

Low T3 syndrome is the most common thyroid disorder in people with chronic kidney disease, associated with malnutrition/inflammation. It therefore constitutes a prognostic marker, in particular a cardiovascular marker.

---

**Keywords.** Chronic renal failure, Hypothyroidism, lowT3 syndrom, malnutrition, cardiovascular prognosis.