

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**TROUBLES PHOSPHOCALCIQUES EN
HÉMODIALYSE**

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : juin 2021.

Présentée par :

BAHRIA El Yakout

ATSAOUI Meriem

Devant le jury :

Président : Dr. F .CHATER, maitre-assistant en anesthésie-réanimation,
Etablissement Hospitalisé Spécialisé de Transplantation d'Organes et de
Tissus Blida

Examinatrice : Pr. O.BENAZIZ, Chef de département de Pharmacie
Université de Saad Dahleb Blida 1.

Encadrée par : Dr. Nadia. CHAOUCHI, maitre-assistante en Néphrologie,
Etablissement Hospitalier Spécialisé de Transplantation d'Organes et de
Tissus Blida.

**TROUBLES
PHOSPHOCALCIQUES EN
HÉMODIALYSE**

Remerciement

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

On adresse toute notre gratitude à Dr. Nadia CHAOUCHI, maitre assistante en néphrologie, promotrice de ce mémoire pour son aide, le temps qu'elle nous a consacré, et pour ses conseils avisés et judicieux.

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères au jury de ce travail Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury.

Dr. F. CHATER, maitre-assistant en réanimation-anesthésie, EHS TOT Blida, président des jury

Pr. O. BENAZIZ, professeur en pharmacie galénique, chef de département de pharmacie-Blida, examinatrice de ce mémoire.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

Nous tenons à adresser nos profonds remerciements et nos profondes reconnaissances au corps professionnel de l'unité d'hémodialyse EHS TOT Blida et à Dr. saidani surtout qui a eu l'amabilité de répondre à nos questions et de fournir les explications nécessaires.

Tables des matières

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	1

CHAPITRE I : ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE RÉNALE

1. Anatomie rénale.....	2
1.1. Morphologie externe des reins.....	2
1.2. Morphologie interne des reins	3
1.3. Vascularisation rénale.....	8
2. Physiologie rénale.	9
2.1. Formation de l'urine	9
2.2. Régulation de l'équilibre acido-basique	13
2.3. Régulation de l'équilibre hydroélectrolytique.....	14
2.4. Fonction endocrine	16

CHAPITRE II : MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

1. Définition.....	21
2. Étiologie de l'insuffisance rénale chronique	22
3. Diagnostic de la maladie rénale chronique.....	23
3.1. Les marqueurs de l'atteinte rénale	23
3.2. Mesure du débit de filtration glomérulaire	24
3.3. Estimation du débit de filtration glomérulaire	25
4. Les complications de la maladie rénale chronique.....	26
4.1. Complications phosphocalciques et osseuses	27
4.2. L'hyperkaliémie.....	27
4.3. L'anémie	27
4.4. L'acidose métabolique	27
4.5. Complications cardiovasculaires	27
4.6. Autres.....	28
5. Traitement de la maladie rénale chronique	28
5.1. Stratégies pour ralentir la progression	28
5.2. Dépister et traiter les complications de la maladie rénale chronique	30
5.3. Traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique terminale	32

CHAPITRE III : L'HÉMODIALYSE

1. Historique de l'hémodialyse.....	37
2. Définition de l'hémodialyse	37

3. Indication de l'hémodialyse.....	38
3.1. Dans l'insuffisante rénale chronique	38
3.2. Dans l'insuffisance rénale aiguë	39
4. Critères de l'hémodialyse	40
5. Condition de l'hémodialyse.....	42
5.1. Salle de traitement de l'eau	42
5.2. L'abord vasculaire	44
5.3. Machine d'hémodialyse	44
5.4. L'anticoagulant	46
6. Complications de l'hémodialyse	46
6.1. Complications de l'abord vasculaire	46
6.2. Complications cliniques durant la séance d'hémodialyse	48

CHAPITRE IV : TROUBLES PHOSPHOCALCIQUES EN HÉMODIALYSE

1. Métabolisme phosphocalcique.	50
1.1. Métabolisme du calcium	50
1.2. Métabolisme du phosphore	53
2. Régulation de l'homéostasie phosphocalcique	55
2.1. Régulation hormonale	55
2.2. Régulation non hormonale.....	58
3. Troubles phosphocalciques en hémodialyse.....	59
3.1. Variations de la calcémie	59
3.2. Variations de la phosphatémie.....	61
3.3. La carence en vitamine D	63
3.4. Hyperparathyroïdie secondaire(PTH).....	64
3.4. Phosphatases alcalines totales (PAL)	64

LA PARTIE PRATIQUE

1. Objectif.....	66
2. Méthodologie	66
3. Résultats	67
3.1. Répartition des malades selon l'âge	67
3.2. Répartition des malades selon le sexe	68
3.3. Répartition des malades selon l'étiologie.....	70
3.4. Répartition des malades selon l'ancienneté de l'hémodialyse.....	71
3.5. Répartition des malades selon le nombre de séances de l'hémodialyse	72
3.6. Répartition des malades selon le groupe sanguin	73
3.7. Répartition des malades selon le taux de la calcémie	74
3.8. Répartition des malades selon le taux de la Phosphorémie	75
3.9. Répartition des malades selon le taux de la Parathormone (PTH)	76

3.10. Répartition des malades selon le taux de la vitamine D	77
3.11. Répartition des malades selon le taux des phosphatases alcalines	78
3.12. Les données évolutives	79
3.13. Les données thérapeutiques	83
4. Discussion.....	89
4.1. Etude épidémiologique	89
4.2. Etude thérapeutique	91
Conclusion	
Résumé	
Références	

Listes des figures

Figure 1 : Morphologie externe du rein droit	3
Figure 2 : coupe du rein	4
Figure 3 : Schéma d'un néphron avec le corpuscule de Malpighi et les différentes parties du tubule.	5
Figure 4 : Coupe du corpuscule de Malpighi permettant de voir les structures internes qui sont décrites dans le texte.	6
Figure 5 : Détails de la barrière glomérulaire.....	7
Figure 6 : vascularisation rénale	9
Figure 7 : Hémodynamique glomérulaire	11
Figure 8 : représentation schématique des réabsorptions d'eau et de solutés dans les deux branches de l'anse de Henlé et dans le canal collecteur de Bellini. Niveau du Tube contourné distal	13
Figure 9 : Principes de la réabsorption et de la régénération rénale des bicarbonates	14
Figure 10 : Structure des précurseurs et des métabolites de la vitamine D	16
Figure 11 : Physiologie du Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA)	18
Figure 12 : Principes physiques impliqués dans les transferts de solutés en dialyse	38
Figure 13 : la chaîne de traitement d'eau (un exemple des techniques de traitement.	42
Figure 14 : Principe des échanges survenant au cours d'une séance d'hémodialyse dans le système patient/dialyse	45
Figure 15 : Schéma d'un circuit d'hémodialyse.....	45
Figure 16 : Tunnelite avec suppuration autour d'un double cathéter jugulaire.....	48
Figure 17 : Mouvements de calcium (mg/jour) vers et à partir des liquides extracellulaires.....	51
Figure 18 : La balance phosphorée de l'organisme chez un adulte sain.	54
Figure 19 : Schéma résumant la régulation hormonale de la calcémie.	56
Figure 20 : Répartition des malades selon l'âge.....	68
Figure 21 : Répartition des patients selon le sexe	69
Figure 22 : Répartition des hémodialysés selon l'étiologie.	70
Figure 23 : Répartition des malades selon l'ancienneté d'hémodialyse.....	71
Figure 24 : répartition des malades selon les nombres des séances.	72
Figure 25 : répartition des malades selon le groupe sanguin.	73
Figure 26 : Répartition des malades selon Le taux de la calcémie.....	74
Figure 27 : répartition des malades selon le taux de la Phosphorémie.....	75
Figure 28 : Répartition des malades selon le taux de la PTH.....	76
Figure 29 : répartition des malades selon le taux de la vitamine D.....	77
Figure 30 : Répartition des malades selon le taux de la phosphatase alcaline.	78
Figure 31 : évolution de la calcémie (mg/l).	80
Figure 32 : évolution trimestrielle de la phosphorémie (mg/l).....	80
Figure 33 : évolution de la PTH (pg/ml).	81
Figure 34 : évolution trimestrielle de la Vitamine D (ng/l).....	82
Figure 35 : évolution trimestrielle de PAL (UI/l)	82
Figure 36 : répartition des malades selon la prise des médicaments.	83
Figure 37 : évolution de la phosphorémie chez la population qui prend Calcium+Renagel (mg/l). 87	
Figure 38 : Evolution de la PTH chez la population qui prend Calcium+Cinacalcet (pg/ml).	88

Liste des tableaux

Tableau 1 : Définition de la maladie rénale chronique	21
Tableau 2 : Classification schématique des néphropathies parenchymateuses.	23
Tableau 3 : Formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG)	26
Tableau 4 : Classification des donneurs à cœur arrêté, dite « de Maastricht »	35
Tableau 5 : Check-list et valeurs cibles souhaitées pour obtenir un programme de dialyse efficace. Ces éléments sont donnés à titre indicatif et correspondent au programme minimum ne tenant pas compte du traitement médical annexe et de la composition du dialysat.....	41
Tableau 6 : Qualité de l'eau pour hémodialyse selon la Pharmacopée européenne 9e édition 2017 et la norme internationale ISO 23 500 publiée en 2015	43
Tableau 7: les différentes complications de cathéters	47
Tableau 8 : Valeurs usuelles de PAL à jeun et au repos (technique standardisée à 37°C)	65
Tableau 9 : Répartition des malades en fonction de l'âge.....	68
tableau 10 : : Répartition des malades selon le sexe	69
Tableau 11 : répartition des hémodialysés selon l'étiologie.....	70
Tableau 12 : Répartition des malades selon l'ancienneté de 'hémodialyse	71
Tableau 13 : Répartition des malades selon le nombre de séances de l'hémodialyse.....	72
Tableau 14 : répartition des malades selon le groupe sanguin.	73
Tableau 15 ; Répartition des malades selon le taux de la calcémie chez les hémodialysés.	74
Tableau 16 : répartition des malades selon le taux de la Phosphorémie.	75
Tableau 17 : Répartition des malades selon le taux de la PTH.	76
Tableau 18 : répartition des malades selon le taux de la vitamine D	77
Tableau 19 : Répartition des malades selon le taux de la phosphatase alcaline.	78
Tableau 20: l'évolution des paramètres biologiques pendant l'année d'étude 2019.	79
Tableau 21 : moyennes trimestrielles des paramètres biologiques.	79
Tableau 22 : répartition des malades selon la prise des médicaments.	83
Tableau 23 : prise des médicaments et paramètres biologiques.....	84

Liste des abréviations

1, 25(OH)₂-vitamine D3 : 1,25-dihydroxy vitamine D3 (calcitriol).

CaHPO₄ : Hydrogénophosphate de calcium.

H₂PO₄⁻ : ion dihydrogénophosphate.

H₃PO₄ : acide phosphorique.

HPO₄²⁻ : ion hydrogénophosphate.

MgHPO₄ : Hydrogénophosphate de magnésium.

25(OH)D3 -1α hydroxylase : 25-hydroxyvitamine D3-1alpha hydroxylase.

25(OH)-vitamine D3 : 25-hydroxyvitamine D3.

AAV : abord artérioveineux.

ADH : hormone antidiurétique.

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

ARA2 : un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2.

AV : accès vasculaire.

BLA : Branche large ascendante.

BSRA : bloqueurs du système rénine-angiotensine.

Ca²⁺ /ATPase : pompe calcium adénosine tri-phosphatase.

CaSR : récepteur sensible au calcium.

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration.

CVC : cathéter veineux central.

Da : dalton.

DFG : débit de filtration glomérulaire.

DP : dialyse péritonéale.

DSR : débit sanguin rénal.

Eau PPI : eau pour préparation injectable.

ECaC : canal épithélial calcique.

ECG : électrocardiogramme.

EEG : électroencéphalogramme.

EER : épuration extrarénale.

ET : endothéline.

FAV : fistule artérioveineuse.

FGF-23 : fibroblast growth factor-23.

GN : glomérulonéphrite.

H+ : ion d'hydrogène.

HBs : antigène de surface du virus de l'hépatite B.

HCO₃⁻ : ion bicarbonate.

HD : hémodialyse.

HDL : lipoprotéines à haute densité.

HPS : Heart Prevention Study.

HPS : hyperparathyroïdie secondaire.

HTA : hypertension artérielle.

HVVC : hémofiltration veineuse continue.

IDMS : spectrométrie de masse par dilution isotopique.

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion.

IGA : immunoglobulines A.

IGF-1 : facteur de croissance insulinique 1.

IGF-1 : Insulin-like Growth Factor-1.

IGP2 : prostaglandine I2.

IMC : indice de masse corporelle.

IRA : insuffisance rénale aiguë.

IRC : insuffisance rénale chronique.

IRCT : insuffisance rénale chronique terminale.

KDIGO : kidney disease improving global outcomes.

LDL : lipoprotéines à faible densité.

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease.

mEq : milliéquivalent.

MRC : maladie rénale chronique.

Na⁺ : ion sodium.

NaCl : Chlorure de sodium.

NKCC2 : Na-K-Cl cotransporter.

NO : oxyde nitrique.

NPT2a : protéine de transport du phosphate dépendant du sodium 2a.

NPT-2c : protéine de transport du phosphate dépendant du sodium 2.c

PAL : phosphatases alcalines totales.

PAV : pontage artérioveineux.

PGE1 : prostaglandine E1.

PGE2 : prostaglandine E2.

PH : Potentiel d'hydrogène.

Pi : phosphate inorganique.

PTH : hormone parathyroïdienne.

PVC : pression veineuse centrale.

SRAA : système rénine-angiotensine- aldostérone.

TCD : Tube contourné distal.

TCP : tube contourné proximal.

TMO :troubles minéraux et osseux.

UF : ultrafiltration.

UI : unité internationale.

USRDS : l'United States Renal Data System.

VDR : récepteur de la vitamine D.

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

INTRODUCTION

Introduction

Le concept de maladie rénale chronique (MRC) a été développé en 2002 pour faciliter une approche de santé publique et promouvoir la prévention du risque rénal et de ses complications [5].

La diminution progressive de la fonction rénale telle qu'elle est observée dans la maladie rénale chronique (MRC) s'accompagne fréquemment des anomalies phosphocalciques biologiques associées à une pathologie des glandes parathyroïdiennes, une atteinte osseuse et des calcifications cardiovasculaires [58].

Ces perturbations sont constantes et elles se manifestent par des anomalies des concentrations sériques du phosphore, du calcium et des hormones régulatrices comme l'hormone parathyroïdienne (PTH), le calcitriol (1,25-OH₂ cholécalférol) ou le fibroblast growth factor (FGF)-23 [55,58].

La prise en charge optimale de ces désordres représente donc un challenge quotidien pour les néphrologues, à court terme pour maintenir un équilibre biologique et à long terme à titre préventif [1].

Compte tenu de la problématique des troubles phosphocalciques notre étude se propose d'atteindre les objectifs suivants :

- apprécier les troubles phosphocalciques chez les patients hémodialysés chroniques.
- évaluer l'efficacité du traitement et la prise en charge des patients.

CHAPITRE I :

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE RÉNALE

Chapitre I : anatomie et physiologie rénale

L'appareil urinaire comprend les reins, les uretères, la vessie et l'urètre.

Le rein contrôle la production et la composition de l'urine. Il joue un rôle dans le processus de filtration, la régulation hydro électrolytique, le maintien de l'équilibre biochimique interne et a une fonction endocrine.

Sa structure histologique est en lien avec ces différentes fonctions [85].

1. Anatomie rénale :

1.1. Morphologie externe des reins :

Les reins sont des organes pleins localisés au sein du rétropéritoine, dans la partie postérieure de la cavité abdominale [4,48] de part et d'autre de la colonne vertébrale. Le rein gauche se positionne plus haut que le rein droit. Chez l'adulte, ils mesurent environ 12 cm de hauteur, 6 cm de largeur et 4 cm d'épaisseur [4] .

Chaque rein a la forme d'un ovoïde aplati (Fig01), constitué de :

- deux faces, antérieure (ou ventrale) et postérieure (ou dorsale)
- deux bords, externe (ou latéral) et interne (ou médial) ;
- deux extrémités ou pôles, supérieur (ou cranial) et inférieur (ou caudal).

Le bord latéral, régulier et convexe, est appelé convexité du rein. Le bord médial, échancré, est creusé d'une cavité à sa partie moyenne : le sinus rénal. L'ouverture du sinus rénal est appelée hile rénal [48].

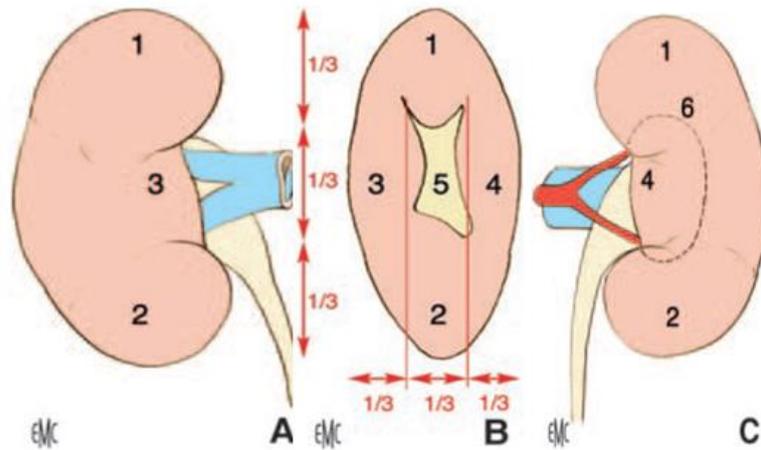


Figure 1 : Morphologie externe du rein droit [48]

A. Face antérieure.

B. Bord médial avec le hile rénal.

C. Face postérieure, avec projection des limites du sinus rénal.

1. Pôle supérieur, 2. pôle inférieur, 3. lèvre antérieure du hile, 4. lèvre postérieure du hile, 5. hile, 6. projection du sinus rénal.

Chaque rein est surmonté d'une glande surrénale présentant une activité endocrine fondamentale permettant notamment la synthèse d'adrénaline ou d'aldostérone [4].

1.2. Morphologie interne des reins :

La coupe frontale d'un rein permet de distinguer, sous une capsule fibreuse lisse, le parenchyme rénal, composé d'une partie corticale externe et d'une partie médullaire interne (figure 2) [61].

Le cortex est homogène et abrite les tubes contournés proximaux et distaux, la médullaire rassemble en grande majorité les anses ascendantes et descendantes de Henlé ainsi que les tubes collecteurs, elle est formée de pyramides de Malpighi se terminant par la papille où l'urine terminale est excrétée dans le calice. Entre les pyramides se trouvent les colonnes de Bertin où les artères interlobaires pénètrent pour se ramifier et vasculariser le parenchyme rénal [4,43].

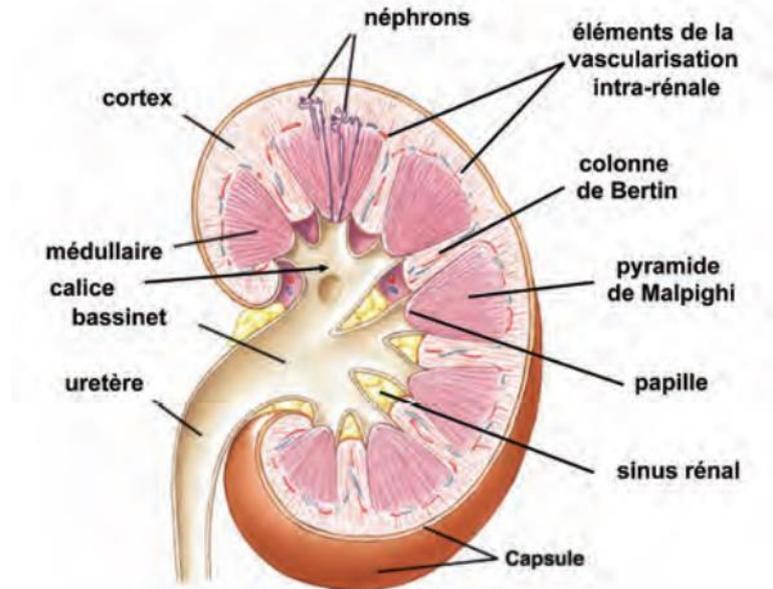


Figure 2 : coupe du rein

1.2.1. Le néphron :

Le néphron est l'unité fonctionnelle des reins, le nombre total de néphrons présents dans chaque rein varie entre 800 000 et 1,5 million [4]. Les néphrons ne sont pas strictement identiques, Chacun est composé de 2 parties, le corpuscule de Malpighi et le tubule urinaire, qui vont assurer les opérations de filtration, de réabsorption et de sécrétion qui conduisent à la formation de l'urine définitive[61].

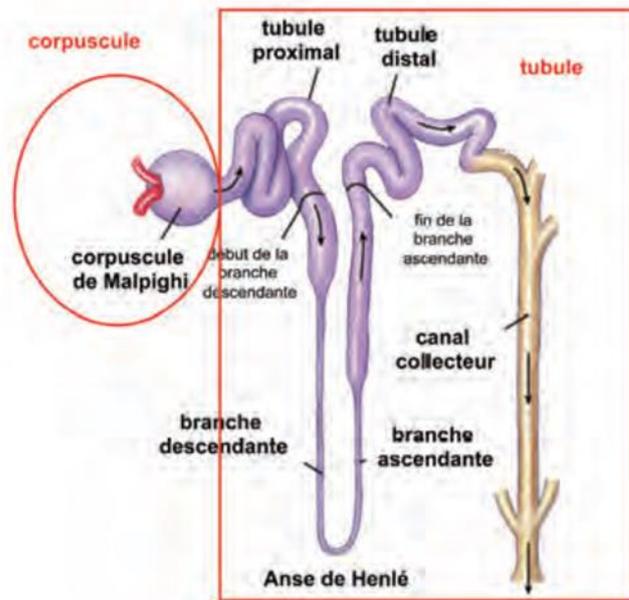


Figure 3 : Schéma d'un néphron avec le corpuscule de Malpighi et les différentes parties du tubule.

1.2.1.1. Le corpuscule rénal de Malpighi :

La filtration du sang est effectuée dans chaque corpuscule de Malpighi, sphère creuse constituée par une structure épithéliale à double paroi, la capsule de Bowman, au sein de laquelle se trouve le glomérule [61].

➤ La capsule de Bowman :

C'est une membrane hyaline, mince et transparente, se moulant exactement sur le paquet de vaisseaux qu'elle renferme à son intérieur ; le glomérule. De ses deux pôles, l'un, le pôle urinaire, donne naissance au tube urinaire; l'autre, le pôle vasculaire, livre passage aux deux vaisseaux afférent et efférent du glomérule [86].

➤ Le glomérule :

Il correspond anatomiquement à une ramification vasculaire issue de l'artériole afférente. C'est le siège de l'ultrafiltration plasmatique et de la formation de l'urine primitive [4] à travers une membrane glomérulaire constituée :

- d'une couche simple de cellules endothéliales, présentant de très nombreux pores ayant 50 à 100 nm de diamètre.

- d'une membrane basale composée essentiellement de collagène et de glycoprotéines, donc chargée négativement.
- d'une couche de cellules épithéliales ayant des pieds ou podocytes, qui forment le feuillet viscéral de la capsule de Bowman. Ces cellules émettent de nombreux prolongements cytoplasmiques, les pédicelles, qui s'appliquent sur la membrane basale des anses capillaires. Les pédicelles voisins sont reliés entre eux par une membrane très mince, la membrane des fentes ou slit membrane qui permet de parfaire la sélectivité de taille de la filtration glomérulaire (figure 4 et 5) [61].

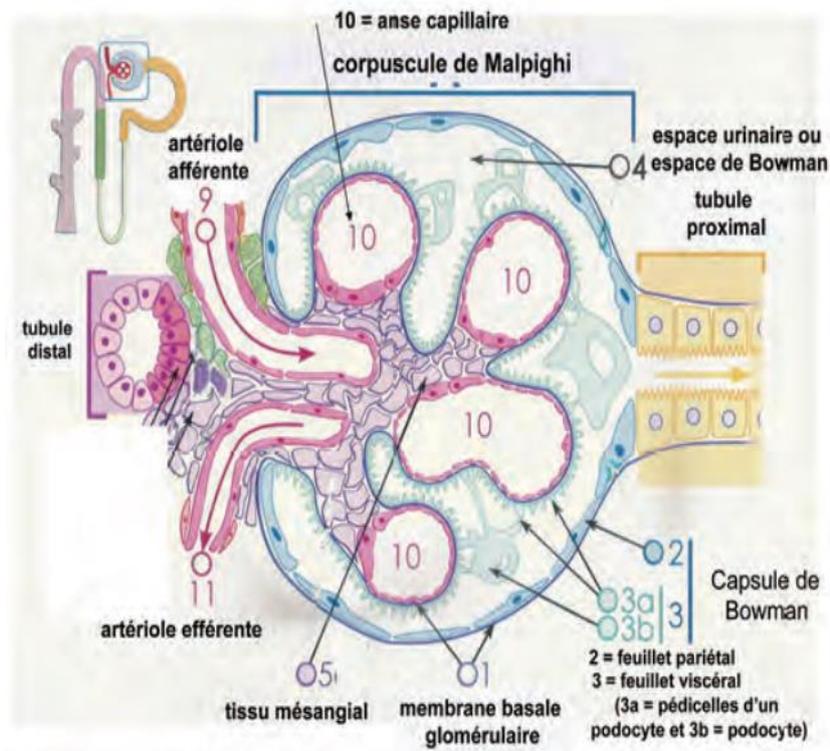


Figure 4 : Coupe du corpuscule de Malpighi permettant de voir les structures internes qui sont décrites dans le texte.

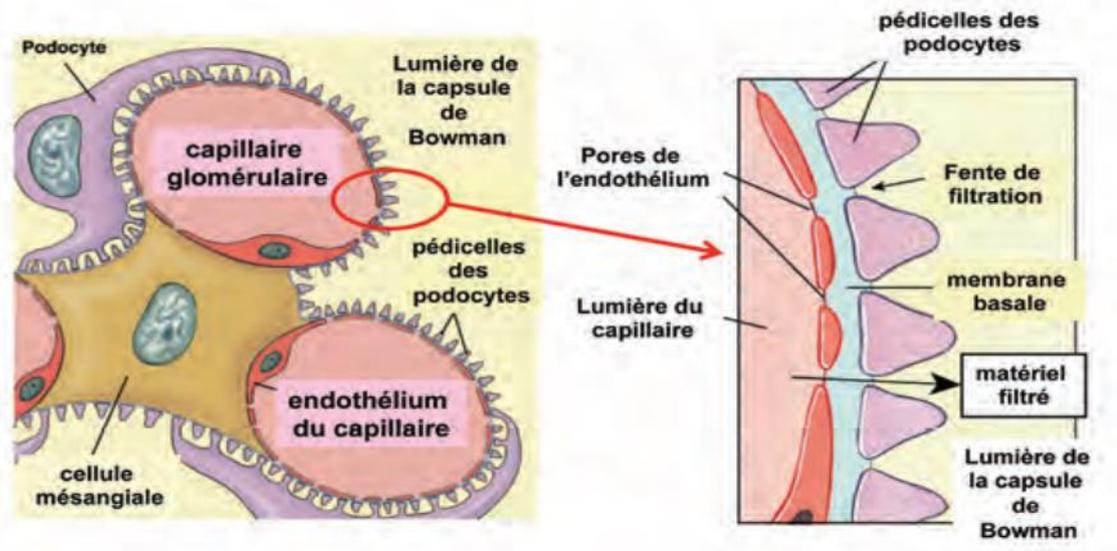


Figure 5 : Détails de la barrière glomérulaire.

1.2.1.2. Le tubule rénal :

Le tubule fait suite au corpuscule de Malpighi et comporte différentes parties qui ne jouent pas le même rôle dans la transformation de la pré-urine glomérulaire en urine définitive. On distingue la partie contournée proximale (TCP), l'anse de Henlé, la partie contournée distale (TCD) et le canal collecteur de Bellini qui aboutit à la papille rénale [61].

➤ Le tubule contourné proximal (TCP) :

Les cellules épithéliales du tubule contourné proximal sont cubiques et hautes et contiennent de nombreuses mitochondries. Leur membrane apicale est très riche en microvillosités qui forment une bordure en brosse, ce qui assure une très grande surface de contact avec le fluide tubulaire, favorisant les échanges qui sont intenses dans cette partie du tubule. D'autre part, à leur pôle apical, les cellules sont liées entre elles par des jonctions assez lâches, ce qui confère une grande conductivité paracellulaire, favorisant là encore les échanges. Au plan quantitatif, c'est le site majeur de réabsorption des solutés et de l'eau et c'est un site très important de sécrétion [61].

➤ L'anse de Henlé :

L'anse de Henlé, structure en forme d'épingle à cheveux [4] est constituée de quatre parties : la branche descendante, la branche fine ascendante, la branche large ascendante (BLA) médullaire et la BLA corticale qui se termine au niveau de la macula densa en contact avec l'appareil juxta-glomérulaire du glomérule du même néphron. Elle a deux rôles essentiels : réabsorber environ 30 % du sodium filtré et générer le gradient cortico-papillaire nécessaire à la concentration des urines [43].

➤ Le tubule contourné distal (TCD) :

Le TCD fait suite à la BLA et la macula densa [43] comporte une première partie qui chemine entre les artérioles afférente et efférente du glomérule et constitue l'appareil juxta-glomérulaire. Les cellules du tubule distal qui sont au contact de l'artériole afférente sont grandes et serrées les unes contre les autres, constituant la macula densa. Son rôle principal est la réabsorption du NaCl via un co-transporteur (NKCC2) [43].

➤ Le canal collecteur cortical :

Il est composé d'environ 65 % de cellules principales dont le rôle est la réabsorption du NaCl et d'eau et de 35%de cellules intercalaires α et β respectivement responsables de l'excrétion de protons et de bicarbonates [43].

1.3. Vascularisation rénale :

La vascularisation rénale est importante puisque 20 à 25 % du débit cardiaque au repos sont consacrés à la perfusion rénale, soit plus d'un litre par minute. L'artère rénale, issue directement de l'aorte, pénètre dans le rein par le sinus et le hile rénal. Plusieurs ramifications successives permettent la formation d'artérioles afférentes qui irriguent les glomérules et favorisent la filtration glomérulaire. Le retour veineux se fait par les veines du tissu rénal qui se regroupent et forment la veine rénale qui rejoint directement la veine cave inférieure. L'innervation rénale est originale, car elle présente exclusivement des afférences sympathiques qui modulent le tonus vasculaire et la sécrétion de la rénine [43].

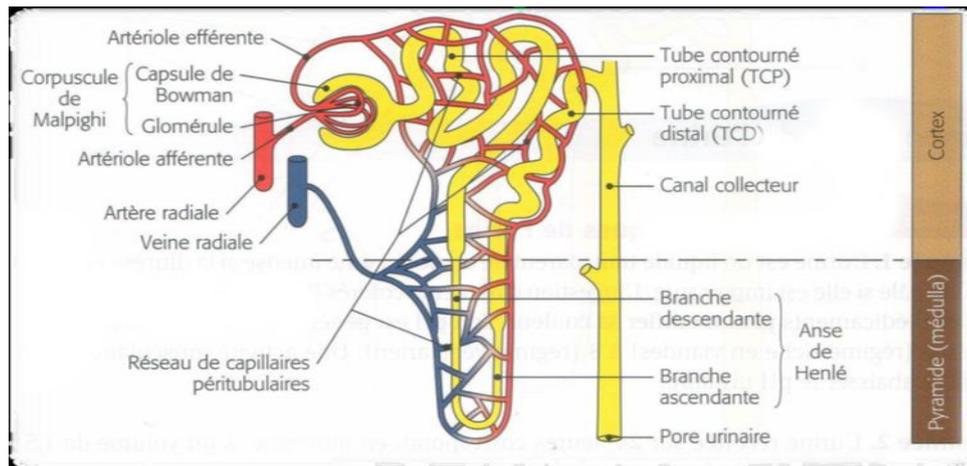


Figure 6 : vascularisation rénale [69]

2. Physiologie rénale :

Les reins normaux assurent trois groupes de fonctions :

Une fonction d'élimination des déchets et d'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères ; une fonction de maintien de la composition du milieu intérieur, donc de maintien de l'homéostasie de l'eau et des électrolytes ; une fonction endocrine avec les synthèses de la rénine, de l'érythropoïétine et du calcitriol [61].

2.1. Formation de l'urine :

La fonction principale du rein est de réguler la composition des liquides corporels et d'éliminer les produits cataboliques qui dérivent du métabolisme de tout l'organisme.

Pour assumer cette tâche vitale, le rein reçoit environ 20-25 % du débit cardiaque. Le rein n'utilise qu'une petite partie de cette quantité pour ses besoins métaboliques, comme le prouve la différence minimale de contenu en oxygène entre le sang artériel qui arrive au rein, et le sang veineux qui en sort. Le sang afflue donc au rein en grande quantité pour y être épuré.

- L'urine se forme au moyen de trois procédés.
- la filtration glomérulaire.

- la réabsorption tubulaire d'eau et de solutés.
- la sécrétion tubulaire de certains solutés [20].

2.1.1. Filtration glomérulaire :

La première étape de l'élaboration de l'urine est la formation de l'ultrafiltrat glomérulaire (ou urine Primitive) par le passage de l'eau et des constituants du plasma à travers la barrière de filtration glomérulaire par phénomènes mixtes :

- la convection du plasma : c'est un mécanisme majoritaire pour les électrolytes et substances dissoutes de faible poids moléculaire. Elle dépend des gradients de pression en présence [67] : la pression osmotique ou oncotique, la pression hydrostatique intercapillaire (pression de filtration) et la pression hydrostatique intracapsulaire.

La pression hydrostatique intercapillaire dépend de la pression artérielle systémique et des résistances des artérioles afférentes et efférentes du glomérule, dont la constriction, ou la dilatation, a tendance à modifier la pression de filtration glomérulaire [20].

- la diffusion : mécanisme minoritaire de façon globale mais qui est exclusif pour les molécules de taille intermédiaire telles que les protéines de bas poids moléculaire, elle dépend de la taille et la charge des substances dissoutes (une molécule diffusant d'autant mieux qu'elle est chargée positivement et qu'elle est de petite taille) [67].

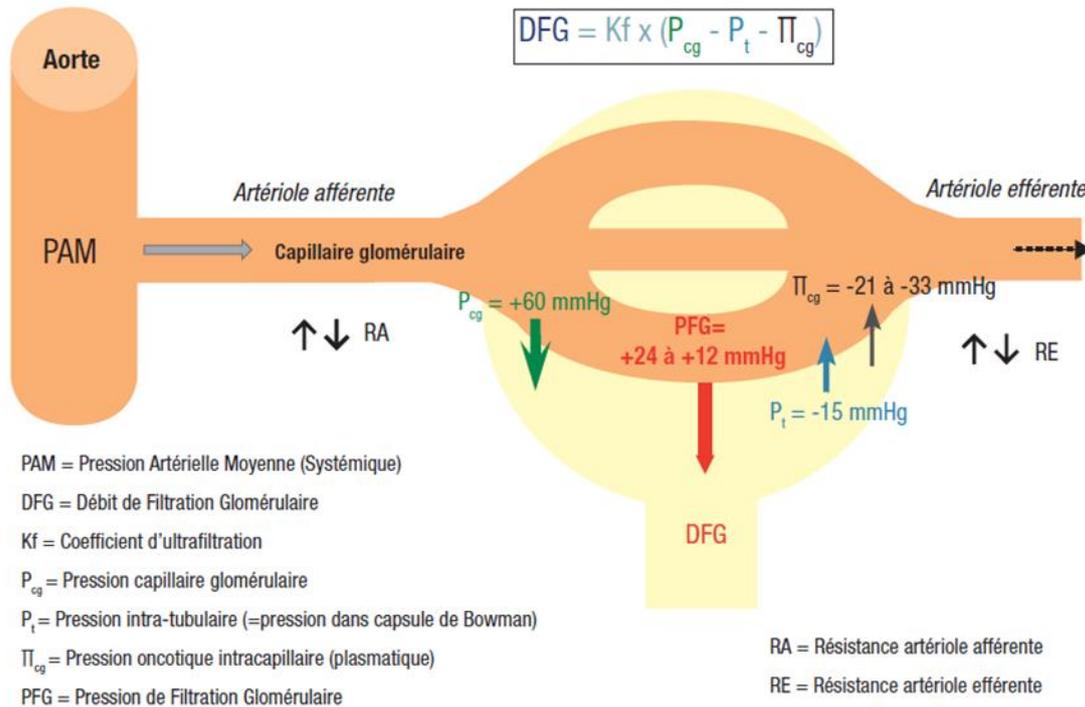


Figure 7 : Hémodynamique glomérulaire [67].

➤ **Débit de filtration glomérulaire :**

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est un indicateur majeur du bon fonctionnement rénal et permet généralement de poser un premier diagnostic d'insuffisance rénale aiguë ou chronique. Le DFG correspond à un volume de liquide filtré au niveau du glomérule par unité de temps. Chez l'adulte, il est généralement rapporté à une surface corporelle moyenne de 1,73 m². Un DFG physiologique est compris entre 110 et 130 ml/min/1,73 m² à 30 ans, puis diminue progressivement avec l'âge [4].

2.1.2. Réabsorption et sécrétion tubulaires :

Après sa filtration par les glomérules, l'ultrafiltrat chemine à travers plusieurs segments tubulaires jusqu'au bassinet. Durant tout son trajet intra tubulaire, le liquide ultrafiltré subit des modifications importantes de volume et de composition en fonction des besoins de l'organisme [23].

➤ Au niveau du tubule contourné proximal :

Le tubule proximal réabsorbe d'une façon iso osmotique environ les deux tiers de l'eau filtrée et de divers électrolytes, comme le sodium, le potassium, le chlore, le bicarbonate, le calcium et le phosphate. Le tubule proximal récupère aussi la majeure partie de l'urate et des autres anions organiques, comme le lactate, filtrés par les glomérules, et la totalité de certaines substances essentielles à l'organisme, comme le glucose, les acides aminés et les protéines. La réabsorption des deux tiers du bicarbonate filtré se fait, comme dans les autres segments du néphron, par l'intermédiaire de la sécrétion d'ions hydrogène. Le tubule proximal sécrète l'ammoniac ou l'ammonium, l'urate, dont le transport est bidirectionnel, et plusieurs autres anions et cations organiques, comme la créatinine [41].

➤ Au niveau de l'Anse du néphron (l'anse de Henlé) :

Dans la partie descendante de l'anse du néphron, l'épithélium est perméable à l'eau, mais pas aux solutés : la réabsorption de l'eau est très importante, du fait de l'augmentation de l'osmolarité du liquide interstitiel quand on descend vers la médulla du rein.

Dans la partie ascendante, l'épithélium est perméable aux ions mais pas à l'eau : le sel est réabsorbé vers le liquide interstitiel : la concentration du sel dans l'urine diminue [45].

➤ Au niveau du tube contourné distal (TCD) :

Il réabsorbe du chlorure de sodium (NaCl) grâce au cotransporteur Na^+/Cl^- inhibé par les diurétiques thiazidiques. De plus, il existe une réabsorption active de calcium par des pompes $\text{Ca}^{2+}/\text{ATPase}$. L'urine progressivement diluée dans ce segment devient hypotonique par rapport au plasma [24].

Dans le tubule rénal collecteur, la réabsorption d'eau se poursuit, ici encore, l'augmentation de l'osmolarité du liquide interstitiel le long du tubule contribue à la réabsorption efficace de l'eau. Une faible quantité d'urée quitte le tubule dans la partie interne de la médulla : cette urée contribue à l'augmentation de la pression osmotique du liquide interstitiel, permettant la réabsorption de l'eau [45].

La quantité d'eau réabsorbée à partir des tubules contournés et des tubes collecteurs

Dépend des taux d'ADH (l'hormone antidiurétique) . Lorsque de faibles quantités d'ADH sont sécrétées par la Neurohypophyse, ces tubes sont imperméables à l'eau ; une urine diluée est excrétée.

Lorsque les taux d'ADH sont élevés, la perméabilité de la paroi de ces tubes vis-à-vis de l'eau augmente fortement et une urine plus concentrée est excrétée [72].

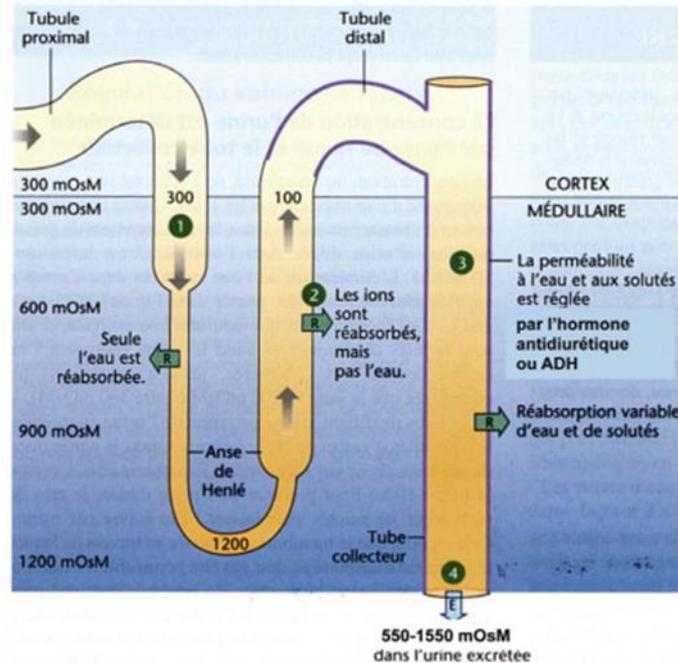


Figure 8 : représentation schématique des réabsorptions d'eau et de solutés dans les deux branches de l'anse de Henlé et dans le canal collecteur de Bellini. Niveau du Tube contourné distal [61].

2.2. Régulation de l'équilibre acido-basique :

Le rein a pour rôle :

- d'excréter la charge acide fixe (environ 60 mEq/j) ce qui est équivalent à régénérer les bicarbonates consommés. C'est une fonction des parties distales du néphron (canal collecteur),
- de réabsorber les bicarbonates filtrés par le rein. Cette fonction n'intervient pas physiologiquement dans l'équilibre acide-base, car n'entraîne pas d'excrétion

nette d'H⁺. Elle est malgré tout indispensable, car si cette fonction est altérée (pathologie), elle peut conduire à un trouble acido-basique. C'est une fonction des parties proximales du tubule rénal.

Ces deux fonctions ont un mécanisme cellulaire identique, à savoir :

- une sécrétion apicale d'ion H⁺.
- couplée à une réabsorption basolatérale de HCO₃⁻.

La différence essentielle est dans le devenir de l'ion H⁺ sécrété : dans le mécanisme de régénération des HCO₃⁻ consommés, l'H⁺ sécrété est excrété dans l'urine définitive, sous différentes formes, alors que dans le mécanisme de réabsorption, l'ion H⁺ n'est pas excrété [40].

Les modifications du comportement rénal des acides ou des bases surviennent dans les heures et les jours qui suivent une modification de l'état acide-base [53].

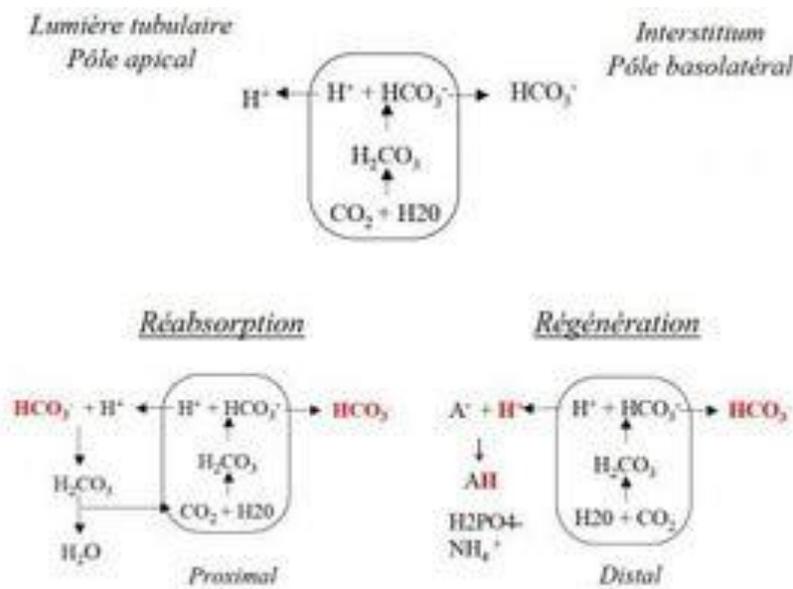


Figure 9 : Principes de la réabsorption et de la régénération rénale des bicarbonates [40].

2.3. Régulation de l'équilibre hydroélectrolytique:

Les électrolytes, et particulièrement le sodium aident l'organisme à maintenir des volumes liquidiens normaux dans les compartiments liquidiens, car la quantité de liquide

contenue dans un compartiment dépend de la quantité (concentration) d'électrolytes qui y sont présents.

Les reins contribuent à maintenir les concentrations en électrolytes en filtrant les électrolytes et l'eau du sang, en renvoyant certains dans le sang et en excréant la quantité en excès dans l'urine. Ainsi, les reins permettent de préserver l'équilibre entre la consommation et l'excrétion d'électrolytes et d'eau quotidiennes [53].

2.3.1. Régulation de la natrémie :

La quantité totale de sodium de l'organisme affecte la quantité de liquides dans le sang (volume sanguin) et autour des cellules. L'organisme régule continuellement le volume sanguin et la concentration en sodium. Lorsque la volémie est trop élevée, certains récepteurs au niveau du cœur, des vaisseaux sanguins et des reins perçoivent l'augmentation et stimulent les reins pour augmenter l'excrétion du sodium et normaliser le volume sanguin. Lorsque la volémie ou la concentration en sodium est trop basse, ces récepteurs induisent l'activation des différents mécanismes pour augmenter le volume sanguin. Ces mécanismes comprennent :

- Les reins stimulent les surrénales pour produire une hormone : l'aldostérone qui augmente la rétention du sodium et l'excrétion du potassium par les reins. La rétention du sodium entraîne une baisse de la production d'urine et donc une augmentation de la volémie.
- L'hypophyse sécrète de la vasopressine (parfois appelée hormone antidiurétique ADH, La vasopressine entraîne une conservation d'eau par les reins [53].

2.3.2. Régulation de la kaliémie :

Le potassium est le principal cation intracellulaire, Le maintien d'une kaliémie normale (3,5 à 5 mmol/L) est possible grâce à des transferts transcellulaires de potassium à court terme, et à une régulation rénale à long terme.

Concernant la régulation rénale, après filtration glomérulaire, le potassium est totalement réabsorbé au niveau du tube contourné proximal et de l'anse de Henle. Une

sécrétion distale permet son élimination urinaire. Cette sécrétion tubulaire distale est stimulée par l'hyperkaliémie, l'aldostérone, un pH alcalin, un débit urinaire élevé [70].

2.4. Fonction endocrine :

De nombreuses substances à activité biologique sont synthétisées dans le rein et exercent un effet systémique endocrine ou le contrôle paracrine de fonctions de transport, d'activités métaboliques, ou de la croissance des cellules rénales [89].

2.4.1. Vitamine D :

La synthèse de la forme active de la vitamine D à partir de la 25(OH)-vitamine D₃ hépatique a lieu dans les cellules tubulaires proximales sous l'effet de la 25(OH)D₃ -1 α hydroxylase. L'activité de cette enzyme est augmentée par la PTH et par le facteur de croissance insulinaire 1 (IGF-1), facteur endocrine également produit dans le rein par les cellules du canal collecteur; elle est diminuée par l'acidose et l'augmentation de la 1,25(OH)₂-vitamine D₃ [89].

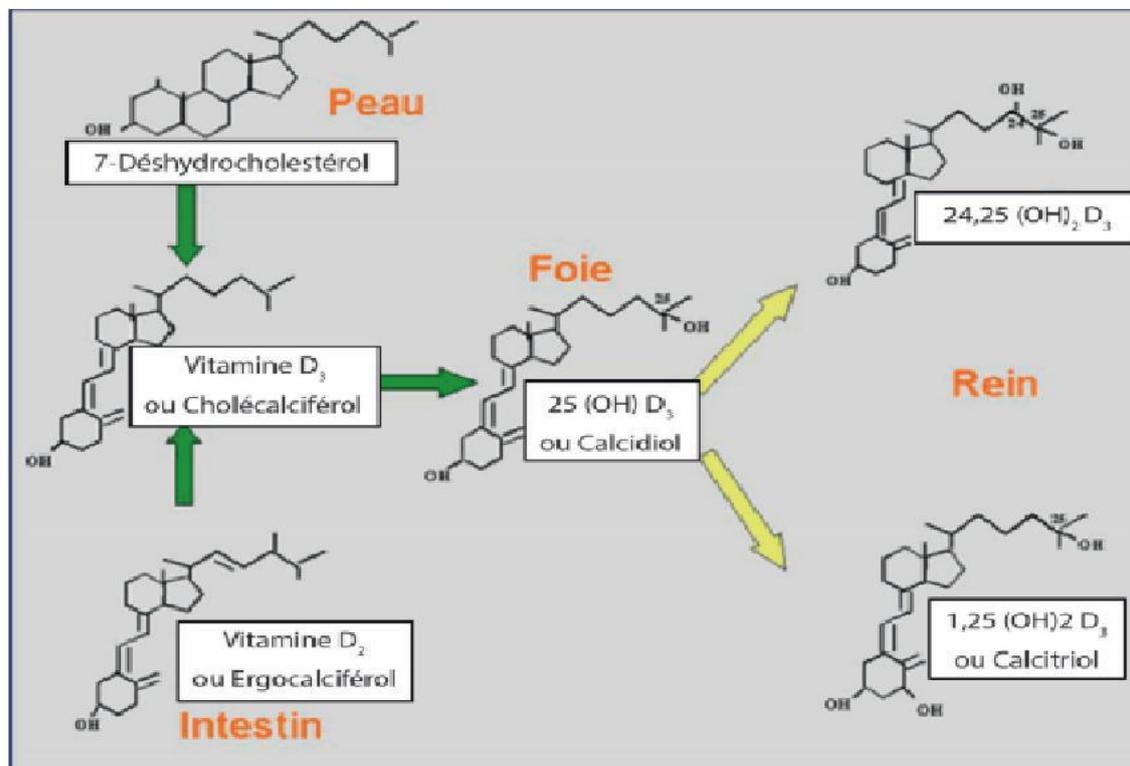


Figure 10 : Structure des précurseurs et des métabolites de la vitamine D [80].

2.4.2. Erythropoïétine :

L'érythropoïétine est une hormone produite surtout au niveau des reins par les fibroblastes péri-tubulaires dans le cortex rénal, elle est absolument essentielle à l'érythropoïèse, c'est à- dire la production des globules rouges par la moelle osseuse.

La production de cette glycoprotéine est stimulée par : l'hypoxie tissulaire, les androgènes et certaines pathologies, telles que les kystes rénaux, l'hydronephrose et l'hypernéphrome.

L'érythropoïétine peut provoquer ou aggraver l'hypertension artérielle par l'augmentation de la résistance vasculaire périphérique résultant de la viscosité sanguine accrue et de la perte de la vasodilatation hypoxique [42].

2.4.3. Rénine :

La rénine fait partie du système rénine-angiotensine- aldostérone (SRAA), qui régule finement le volume extracellulaire et la pression artérielle. C'est un enzyme qui permet le clivage de l'angiotensinogène hépatique en angiotensine I. L'angiotensine II est ensuite formée par clivage de l'angiotensine I par l'enzyme de conversion. L'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur qui déclenche aussi la libération d'aldostérone. En réponse à une hypovolémie, la rénine est synthétisée par les cellules de l'appareil juxta glomérulaire. Cette sécrétion est également sous le contrôle nerveux autonome sympathique [4].

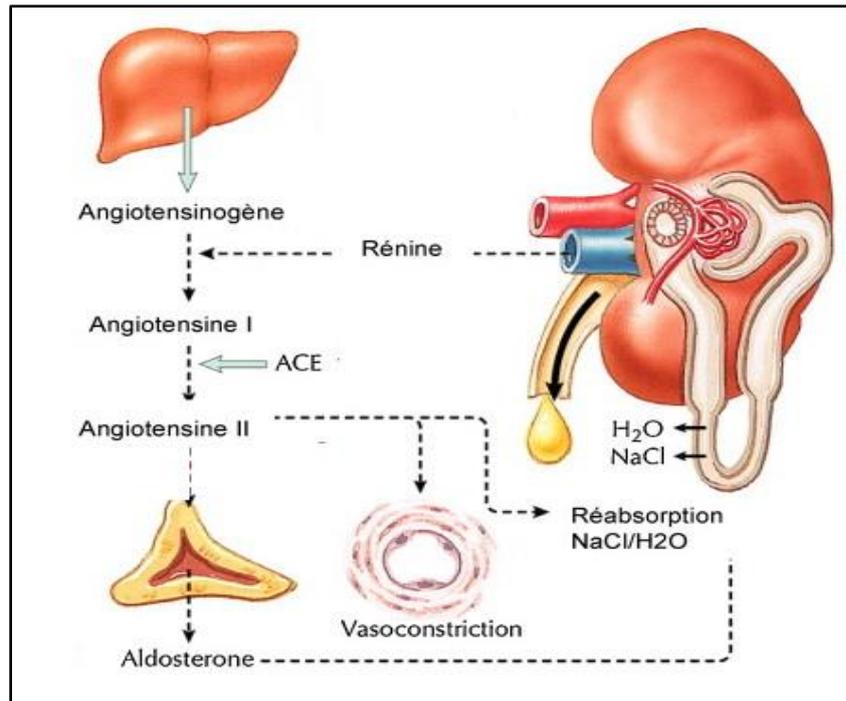


Figure 11 : Physiologie du Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA) [4].

2.4.4. Prostaglandines :

Les prostaglandines ne jouent pas un rôle majeur dans la régulation du débit sanguin rénal (DSR) chez les personnes en bonne santé et au repos. Cependant, lors de conditions physiopathologiques telles que l'hémorragie, les prostaglandines (IGP2, PGE1 et PGE2) sont produites localement dans les reins, et ils augmentent le DSR sans changer le DFG en atténuant les effets vasoconstricteurs du nerf sympathique et angiotensine II. Cet effet est important car il empêche une vasoconstriction sévère potentiellement nocive et l'ischémie rénale.

La Synthèse de la prostaglandine est stimulée par la déshydratation et le stress (chirurgie et anesthésie), l'angiotensine II et les nerfs sympathiques.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que l'aspirine et l'ibuprofène, inhibent la synthèse des prostaglandines. Ainsi, l'administration de ces médicaments pendant l'ischémie rénale et le choc hémorragique sont contre-indiqués, car en bloquant la production de prostaglandines [12].

2.4.5. Dopamine :

La dopamine vasodilatatrice est produite par la partie proximale du tubule. La dopamine a plusieurs actions dans le rein, comme l'augmentation du DSR et l'inhibition de la sécrétion de la rénine [13].

2.4.6. Kinines :

Les kinines sont des peptides vasodilatateurs produits à partir de protéines précurseurs «kininogènes» par l'enzyme kallikréine. Les effets des kinines produites par voie rénale sont très similaires à ceux des prostaglandines; vasodilatation rénale, antagoniste de l'ADH, provoquent l'augmentation de l'osmolarité urinaire et sont des natriurétiques. Les effets hémodynamiques des kinines seraient dus à l'augmentation de la production d'oxyde nitrique (NO) [13].

2.4.7. Endothéline :

L'endothéline (ET) est un peptide de 21 acides aminés qui existe sous trois formes, ET-1, ET-2 et ET-3, qui ont des compositions d'acides aminés légèrement différentes.

L'ET-1 est la principale endothéline synthétisée par le rein. C'est un puissant vasoconstricteur, et s'il est administré par perfusion, il diminue profondément le flux sanguin et DFG. Paradoxalement, de faibles doses d'ET-1 sont diurétiques et natriurétiques, en raison de leur effet inhibiteur sur la réabsorption tubulaire proximale du sodium.

L'ET-1 inhibe aussi la libération de la rénine. [12].

2.4.8. Monoxyde d'azote (NO) :

Ce gaz, appelé initialement facteur relâchant dérivé de l'endothélium, est produit dans l'organisme à partir d'un acide aminé ; L'arginine. Cette réaction, catalysée par L'enzyme NO synthase, se fait dans les neurones, les macrophages et les cellules endothéliales de plusieurs organes, dont celles des capillaires glomérulaires. Les effets natriurétique et diurétique du NO résultent d'une inhibition de la réabsorption du sodium au niveau de

divers segments du néphron, dont le tubule proximal, la branche ascendante large de l'anse de Henlé, le tubule distal et le tubule collecteur cortical. De plus, l'effet vasodilatateur du NO contrebalance la baisse du débit sanguin médullaire résultant de diverses hormones vasoconstrictrices, comme l'angiotensine II, la norépinephrine et la vasopressine. Le NO joue aussi un rôle important dans le bilan sodique et le contrôle à long terme de la pression artérielle [42].

CHAPITRE II : MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

Chapitre II : maladie rénale chronique**1. Définition :**

La maladie rénale chronique (MRC) est une affection fréquente et mésestimée en population générale, constituant un enjeu majeur de santé publique [73].

Depuis 2002, la communauté médicale internationale a adopté une définition unique de la maladie rénale chronique (MRC) et de ses stades [5] , elle est schématiquement définie par la présence, pendant plus de 3 mois, d'anomalies rénales biologiques, morphologiques ou histologiques et/ou d'une insuffisance rénale.

L'insuffisance rénale chronique est définie par un seul critère : la réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min pour 1,73 m², persistant pendant 3 mois ou plus [59], une IRC correspond donc à la perte d'au moins la moitié des néphrons .elle est toujours secondaire à une maladie rénale qui a affecté un des quatre secteurs du parenchyme rénal : glomérules, tubes, interstitium ou vaisseaux [35].

Une classification de la MRC en cinq stades de gravité est ainsi proposée [59].

Tableau 1 : Définition de la maladie rénale chronique [5].

Stade	DFG (ml/min/1,73 m²)	Définition
1	≥90	Maladie rénale chronique avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59 Stade 3B : entre 30 et 44	Insuffisance rénale chronique modérée
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

DFG : débit de filtration glomérulaire.

Cette définition et classification internationale permettent non seulement d'étudier et de comparer des patients similaires dans les études, mais surtout de guider la prise en charge. En effet, à chaque stade de la maladie rénale, des mesures spécifiques de prévention et des thérapeutiques ont été proposées [5].

➤ **La population à risque :**

- diabétiques.
- hypertendus traités ou non.
- âge > 60 ans.
- obésité (IMC > 30 kg/m²).
- maladie cardio-vasculaire athéromateuse.
- insuffisance cardiaque.
- Tabagisme
- maladie de système ou auto-immune (lupus, vascularite, polyarthrite rhumatoïde,...).
- affection urologique (uropathie obstructive, infections urinaires récidivantes, etc.).
- antécédents familiaux de maladie rénale ayant évolué au stade d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT).
- antécédents de néphropathie aiguë.
- exposition à des toxiques professionnels (plomb, cadmium, mercure).
- traitement néphrotoxique antérieur (médicaments néphrotoxiques en particulier les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Exposition aux produits de contraste iodés, chimiothérapie, radiothérapie, etc.) [62].

2. Étiologie de l'insuffisance rénale chronique :

Les principales causes de MRC restent :

- néphropathies diabétiques. (Le diabète de type 2 étant le plus souvent en cause).
- les néphropathies hypertensives et vasculaires.
- les néphropathies glomérulaires, héréditaires et interstitielles chroniques.

- des Malades rénaux chroniques atteignant le stade terminal sont de cause indéterminée.
- Chez l'enfant, la fréquence des uropathies malformatives ou des néphropathies héréditaires est plus élevée.
- Chez le sujet âgé, les néphropathies diabétiques et hypertensives deviennent une cause prépondérante d'insuffisance rénale terminale et la proportion des insuffisances rénales de cause indéterminée augmente [26].

Tableau 2 : Classification schématique des néphropathies parenchymateuses [46].

Néphropathies glomérulaires	Néphropathies tubulaires	Néphropathies interstitielles	Néphropathies vasculaires
<ul style="list-style-type: none"> - GN aiguë - GN rapidement progressive - GN chronique 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécrose tubulaire aiguë - Tubulopathie chronique 	<ul style="list-style-type: none"> - Néphrite interstitielle aiguë - Néphrite interstitielle chronique 	<ul style="list-style-type: none"> - Néphroangio-sclérose - Vascularites - Emboles

GN: glomérulonéphrite.

3. Diagnostic de la maladie rénale chronique :

Il est important de dépister l'altération de la fonction rénale le plus précocement possible afin de pouvoir mettre en œuvre une stratégie de néphro-protection susceptible de stabiliser ou de ralentir la progression de l'insuffisance rénale dans un très grand nombre de cas [60] .

Le diagnostic de la maladie rénale se fait par la recherche de marqueurs d'atteinte rénale et par l'évaluation du DFG. Ce dernier, peut-être soit mesuré à partir de la clairance d'un marqueur exogène ni sécrété ni réabsorbé par les tubules rénaux, soit estimé, à l'aide de différentes équations, à partir du dosage de la créatininémie [47].

3.1. Les marqueurs de l'atteinte rénale :

Les marqueurs de l'atteinte rénale peuvent être les suivants :

- micro-albuminurie: 20-200 μ g/min ou 30-300 μ g/24h ou rapport albuminurie/créatininurie >2 mg/mmol.
- protéinurie : > 300 mg/24 h ou rapport protéinurie/ créatininurie > 200 mg/24 h.
- hématurie pathologique : globules rouges $> 10/mm^3$ ou 10 000/mL.
- leucocyturie pathologique : globules blancs $> 10/mm^3$ ou 10 000/mL.
- anomalies morphologiques à l'échographie rénale : asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petite taille ou gros reins polykystiques [73].
- Les anomalies histologiques sont décrites par la ponction biopsie rénale.

Pour affirmer le caractère chronique de la maladie rénale, les marqueurs d'atteinte rénale ou l'insuffisance rénale, doivent être présents depuis plus de trois mois. Il n'est pas toujours aisé d'attester la chronicité. Certains critères peuvent être recherchés pour s'aider :

- L'échographie rénale peut montrer une diminution de la taille des reins, une diminution de la différenciation corticomédullaire, ou une diminution de l'épaisseur du parenchyme.
- Les signes biologiques de chronicité sont la présence d'une hypocalcémie, d'une anémie arégénérative normocytaire, une créatinine antérieure anormale [5].

3.2. Mesure de débit de filtration glomérulaire :

3.2.1. Par marqueur exogène :

Des marqueurs exogènes tels que l'inuline, l'iohexol ou des radiopharmaceutiques sont utilisés. Ces substances n'étant ni métabolisées, ni sécrétées, ni réabsorbées par les tubules, leur clairance rénale est égale au DFG. La mesure du DFG par ces techniques lourdes est réservée à des situations cliniques qui imposent une évaluation précise du DFG [47].

3.2.2. Par marqueur endogène :

➤ Créatinine

La créatinine est une petite molécule (poids moléculaire 113 Da) issue du catabolisme musculaire. Elle circule librement dans le sérum et est filtrée par le glomérule et sécrétée et

réabsorbée au niveau tubulaire, Si sa sécrétion tubulaire est négligeable en situation physiologique, elle augmente en cas d'insuffisance rénale, ou de prise de certains médicaments [79].

Il existe deux techniques de dosage : la méthode colorimétrique de Jaffé et la méthode enzymatique.

La méthode de Jaffé peut être biaisée par des interférences avec des substances « pseudo chromogènes » (protéines, corps cétoniques, bilirubine) alors que La méthode enzymatique est plus spécifique, surtout pour les valeurs basses et normales [79].

Quelle que soit la méthode, l'absence de calibration entraîne des biais de mesure d'un laboratoire à l'autre .Il est donc recommandé d'étalonner le dosage de manière standardisée par spectrométrie de masse par dilution isotopique (IDMS).

Enfin, les recommandations internationales préconisent le dosage de la créatinine enzymatique calibré par IDMS [79].

3.3. Estimation du débit de filtration glomérulaire :

En pratique clinique courante et en situation de dépistage ou de diagnostic précoce, la fonction rénale est évaluée à partir de la créatininémie à l'aide d'équations permettant d'estimer le DFG ou la clairance de la créatinine.

Chez l'adulte, différentes équations ont été conçues. Les plus utilisées sont les équations de Cockcroft et Gault, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study Group), et plus récemment l'équation CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration) [47].

En population générale, la formule de Cockcroft a des performances très inférieures à celles de MDRD et CKD-EPI, La seule population dans laquelle la formule de Cockcroft démontre des performances supérieures à celles de MDRD et CKD-EPI est la population à faible IMC (indice de masse corporelle) ($< 18 \text{ kg/m}^2$). Les recommandations internationales (KDIGO) ont fait le choix de ne plus proposer la formule de Cockcroft comme outil de diagnostic ni la classification de la MRC. La formule CKD-EPI, démontrant les meilleures performances sur l'ensemble du spectre du DFG [34].

Tableau 3 : Formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) [34].

Dénomination	Équation
Cockcroft	$(140 - \hat{\text{Age}} \times \text{Poids}) / [\text{Creat P} \times 0,96 \text{ (si femme)} \times 0,814 \text{ (si homme)}]$
MDRD	$A \times (\text{Creat}/88,5)^{-1,154} \times \hat{\text{Age}} - 0,203 \times 0,742 \text{ (si femme)} \times 1,212 \text{ (si Afro-Américain)}$ Âge en années, Creat en $\mu\text{mol/L}$ A = 186 si Creat non IDMS A = 175 si Creat IDMS
CKD-EPI	$141 \times \min[(\text{Creat}/88,5)/\kappa, 1]^\alpha \times \max[(\text{Creat}/88,5)/\kappa, 1]^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}} \times 1,018 \text{ [si femme]} \times 1,159 \text{ [si Afro-Américain]}$ Âge en années, Creat en $\mu\text{mol/L}$ $\kappa = 0,7$ si femme et $0,9$ si homme $\alpha = -0,329$ si femme et $-0,411$ si homme min = minimum de $[(\text{Creat}/88,5)/\kappa]$ ou 1 max = maximum de $[(\text{Creat}/88,5)/\kappa]$ ou 1
CKD-EPI mix	$135 \times \min[(\text{Creat}/88,5)/\kappa, 1]^\alpha \times \max[(\text{Creat}/88,5)/\kappa, 1]^{-0,601} \times \min(\text{Cys}/0,8, 1)^{-0,375} \times \max(\text{Cys}/0,8, 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Age}} \times 0,969 \text{ [si femme]} \times 1,08 \text{ [si Afro-Américain]}$ Âge en années, Creat en $\mu\text{mol/L}$ $\kappa = 0,7$ si femme et $0,9$ si homme $\alpha = -0,248$ si femme et $-0,207$ si homme min = minimum de $[(\text{Creat}/88,5)/\kappa]$ ou de $[\text{Cys}/0,8]$ vs 1 max = maximum de $[(\text{Creat}/88,5)/\kappa]$ ou de $[\text{Cys}/0,8]$ vs 1

Creat : créatinine plasmatique Cys : Cystatine C plasmatique,

Le diagnostic précoce et le suivi de l'IRC ne doit pas reposer sur une valeur de la créatininémie mais sur celle du DFG [60].

4. Les complications de la maladie rénale chronique :

La prévalence des complications métaboliques, endocriniennes et osseuses augmente avec la réduction du DFG. Elles surviennent pour des valeurs de DFG variables selon les individus, dès le stade 3 de la MRC, plus précocement chez le diabétique [38].

4.1. Complications phosphocalciques et osseuses :

- l'augmentation de l'hormone phosphaturiante, le fibroblast growth factor-23 (FGF-23), pour un DFG autour de 60 ml/min/1,73m².
- L'hypocalcémie et l'augmentation de la phosphorémie.
- l'ostéomalacie liée à la non-synthèse de vitamine D.
- ostéodystrophie rénale due à l'hyperdestruction osseuse générée par une hyperparathyroïdie secondaire [38].

4.2. L'hyperkaliémie

C'est la complication métabolique la plus menaçante à court terme, très fréquente chez le diabétique. Elle est favorisée par les bloqueurs de l'angiotensine et l'acidose Métabolique [5].

4.3. L'anémie :

Elle est fréquente chez les patients ayant une MRC, elle est proportionnelle au degré de celle-ci. Son installation est très progressive, Elle entraîne en effet une asthénie chronique, une dyspnée d'effort, une hypertrophie ventriculaire gauche, parfois des manifestations coronariennes ou vasculaires périphériques, notamment chez les sujets âgés. L'anémie et la rétention de certains pigments confèrent aux insuffisants rénaux chroniques un teint particulier, pâle et légèrement jaunâtre [26].

4.4. L'acidose métabolique :

La principale expression biologique est une diminution modérée des bicarbonates plasmatiques entre 16 et 22 mmol/l. L'acidose métabolique chronique est associée à de nombreuses complications cliniques comme le ralentissement de la croissance chez l'enfant, la perte de masse osseuse et musculaire, une balance azotée négative, facteur aggravant de dénutrition [59].

4.5. Complications cardiovasculaires :

Les principales complications cardiovasculaires sont :

- L'atteinte vasculaire périphérique, l'athérosclérose accélérée, des calcifications coronaires, valvulaires cardiaques et aortiques,
- péricardite, athérome plus des calcifications extra osseuses [32, 78].
- augmentation des triglycérides et une baisse des HDL sans modification majeure du taux de LDL

Les risques de mortalité et d'événements cardiovasculaires augmentent dès que le DFG s'abaisse entre 45 et 60 mL/min/1,73 m², puis continuent d'augmenter de façon exponentielle avec la poursuite de la dégradation de la fonction rénale [32].

4.6. Autres :

Un état inflammatoire chronique entraîne une dénutrition, par un effet anorexigène, une malabsorption et un catabolisme en particulier musculaire [32].

5. Traitement de la maladie rénale chronique :

5.1. Stratégies pour ralentir la progression (néphroprotection)

La plupart des maladies rénales sont progressives, quoique la vitesse d'évolution soit extrêmement variable d'une néphropathie à l'autre et, pour une même néphropathie, d'un individu à l'autre. Freiner la progression peut être obtenu de deux façons complémentaires et non exclusives :

- en assurant le diagnostic étiologique et en optimisant les traitements spécifiques des néphropathies (par exemple corticoïdes et immunosuppresseurs d'une néphropathie lupique)
- en mettant en place un traitement néphroprotecteur non spécifique, antihypertenseur et antiprotéinurique [59].

5.1.1. Traitement étiologique :

Une fois la maladie rénale dépistée, le diagnostic étiologique est important, notamment en cas de réversibilité de l'atteinte rénale. L'enquête étiologique est parfois évidente comme lors d'une insuffisance rénale obstructive, mais nécessite souvent une consultation

spécialisée. Le traitement étiologique de la maladie rénale est déterminant sur l'évolution de la MRC [5].

5.1.2. Traitement antihypertenseur :

De nombreuses études et méta-analyses ont montré le bénéfice de la réduction de la pression artérielle sur la progression rénale (rendant compte de 50 % de la variance de la baisse de la filtration glomérulaire). Ces patients hypertendus avec une insuffisance rénale sont, pour la plupart, à haut risque cardiovasculaire, et doivent bénéficier de toute façon d'un traitement antihypertenseur [59].

Le traitement dit « néphroprotecteur » repose sur la prescription d'un bloqueur de l'angiotensine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2). En addition de leur effet antihypertenseur systémique et intraglomérulaire, ils réduisent le débit de protéinurie. L'effet antiprotéinurique est équivalent entre IEC et ARA2 mais dose-dépendant. Ils doivent être augmentés progressivement jusqu'à la dose maximale tolérée, en surveillant l'apparition d'effets indésirables (hypotension, hyperkaliémie [5]).

Les bloqueurs du système rénine-angiotensine (BSRA) sont indiqués en première intention chez les sujets diabétiques et/ou atteints de néphropathie [59].

En revanche, leur bénéfice est moins clair au cours de la néphroangiosclérose et de la polykystose rénale. Toutefois, compte tenu d'un bénéfice sur la prévention des complications cardiovasculaires chez ces patients aux lourdes comorbidités, les recommandations préconisent leur administration chez tous les patients ayant une MRC [5].

Schématiquement, le blocage du système rénine-angiotensine, comparé aux autres médicaments antihypertenseurs, ralentit la vitesse de progression en moyenne de 30 % à 40 % [59].

5.2. Dépister et traiter les complications de la maladie rénale chronique :

5.2.1. Anomalies phosphocalciques et hyperparathyroïdie :

Les recommandations actuelles de traitement des désordres phosphocalciques associés à l'IRC de stade 3 à 5 sont de maintenir les valeurs de calcémie, de phosphatémie et de PTH dans les normes du laboratoire effectuant l'analyse [59].

En cas d'hyperphosphatémie, il faut commencer par limiter l'apport alimentaire en phosphore. Lorsque cela ne suffit pas à normaliser la phosphatémie, on peut utiliser des chélateurs du phosphore dont on distingue essentiellement deux types, ceux à base de calcium (acétate ou carbonate de calcium) et ceux sans calcium (sevelamer, carbonate de Lanthane, sels d'aluminium). Les sels d'aluminium ne sont plus recommandés au long cours en raison du risque d'intoxication aluminique. Les chélateurs à base de calcium sont à éviter en cas d'hypercalcémie, de PTH basse, de calcifications artérielles ou d'os adynamique. Ils sont en revanche à privilégier lorsqu'il existe une hypocalcémie [59].

Lorsque la PTH est élevée, il convient de rechercher et de corriger une hypocalcémie, une hyperphosphatémie et/ou une carence en vitamine D native. Les suppléments calciques sont alors à utiliser avec prudence en raison du risque de calcifications coronaires et ne doivent être employés que pour corriger une hypocalcémie. Si l'élévation de la PTH persiste, il faut alors prescrire de la vitamine D 1 alpha-hydroxylée (calcitriol ou alfacalcidol), en s'assurant que cela n'induit pas d'hypercalcémie ou d'hyperphosphatémie [59].

La découverte de l'expression du récepteur sensible au calcium (CaSR) dans les cellules parathyroïdiennes et le développement d'agents pharmacologiques capables d'activer ce récepteur (agonistes du CaSR appelés calcimimétiques) ont ouvert une nouvelle voie dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale. Le cinacalcet hydrochloride (Mimpara®) et l'ételcalcétide ont été approuvés pour cette indication chez les patients traités par dialyse itérative. Le cinacalcet est pris par voie orale, alors que l'ételcalcétide est administré par voie intraveineuse, trois fois par semaine à la fin de chaque séance d'hémodialyse. Des essais cliniques prospectifs en double insu ont montré que l'utilisation de ces deux médicaments permettait d'atteindre les valeurs cibles de la

PTH chez plus de 50 % des patients, contre seulement 10 % des patients témoins recevant un traitement standard. Ils n'abaissent non seulement la PTH mais aussi le calcium et le phosphate sérique [33].

5.2.2. Hyperkaliémie :

L'hyperkaliémie est favorisée par les bloqueurs de l'angiotensine et l'acidose métabolique. Des conseils diététiques sont toujours délivrés aux patients ayant une MRC. Les diurétiques de l'anse de Henlé et les thiazidiques ont un effet hypokaliémiant. Si ces mesures sont insuffisantes, un chélateur de potassium doit être prescrit. Deux molécules sont disponibles : le polystyrène sulfonate de sodium et de calcium. Ce dernier a l'avantage d'apporter une moindre quantité de sodium [5].

5.2.3. Traitement de l'anémie :

Dans l'insuffisance rénale chronique, l'administration d'érythropoïétine doit être proposée car elle est efficace et sans contre-indication liée à l'âge. Ce traitement doit être instauré si l'hémoglobine est inférieure à 10 g/dL, avec un objectif d'hémoglobine entre 11 et 12 g/dL. Les agents stimulant l'érythropoïétine ne peuvent être utilisés qu'à l'issue d'une première prescription hospitalière et toujours après vérification de la correction d'une éventuelle carence martiale [6].

5.2.4. L'acidose métabolique :

La recommandation est de maintenir des bicarbonates de 23 mmol/l et plus par un apport de bicarbonate de sodium en préparation magistrale ou par des eaux minérales riches en bicarbonate sous réserve d'un bon contrôle des apports sodés [5].

5.2.5. Prévention du risque cardiovasculaire :

➤ Hypolipémiants :

L'étude Heart Prevention Study (HPS) a confirmé l'intérêt d'un traitement par SIMVASTAMINE sur la réduction de la morbidité cardiovasculaire de patients

sélectionnés sur un risque cardiovasculaire élevé et cela, quelles que soient les valeurs initiales de cholestérol total ou de LDL-cholestérol [59].

➤ **Antiagrégants plaquettaires :**

Sur la base des essais disponibles, pour les NICE Guidelines 2008, un traitement antiagrégant peut être proposé aux patients avec une IRC en situation de prévention secondaire. L'IRC ne représente pas en soi une contre-indication aux faibles doses d'aspirine (75 mg/j), mais les prescripteurs doivent être alertés d'une faible augmentation du risque de saignement, en particulier chez les patients IRC recevant des combinaisons d'antiagrégants [59].

5.3. Traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique terminale :

5.3.1. La dialyse :

Le terme « dialyse » est un terme générique qui englobe l'ensemble des méthodes d'épuration extrarénale (EER) capables d'épurer les toxines urémiques et de corriger les désordres hydro-électrolytiques, phosphocalciques et acido-basiques, résultant de la défaillance des fonctions excrétrices rénales [17].

La dialyse est définie comme la diffusion de molécules en solution à travers une membrane semi-perméable. Ceci est accompli par le transport de solutés tels que l'urée du sang dans le dialysat et par le transport de solutés tels que le bicarbonate du dialysat dans le sang [49].

De nombreuses méthodes d'EER ont été développées pour répondre aux besoins spécifiques de chaque patient. De façon schématique, elles sont classées en deux catégories :

les méthodes extracorporelles, représentées par l'hémodialyse (HD) et ses formes dérivées ;

les méthodes intracorporelles, représentées par la dialyse péritonéale (DP) et ses dérivées [17].

5.3.1.1. Préparation à la dialyse :**➤ Vaccination anti-hépatite B :**

La vaccination antivirale B doit être précoce car son succès décroît avec l'âge et le degré d'IRC. Un protocole «renforcé» de primo-vaccination est recommandé lorsque l'IRC est avancée : 3 injections de HBVAXPRO 40 µg (M0, M1, M6) ou ENGERIX B 20 µg (2 doses à M0, M1, M2, M6). Un titrage des anticorps anti-HBs vérifie qu'un taux protecteur est apparu (> 10 mUI/mL) [71].

➤ Création d'un abord pour la dialyse :

Selon la technique d'épuration extrarénale choisie il s'agira d'un abord vasculaire pour hémodialyse (type fistule artérioveineuse), ou de la mise en place d'un cathéter de dialyse péritonéale. Dans les deux cas, l'intervention chirurgicale est effectuée lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 10 et 15 mL/min, de façon à ce qu'au moins quelques semaines de maturation se soient écoulées avant que le montage soit utilisé (2 semaines pour le cathéter de dialyse péritonéale, 4 semaines au moins pour la fistule artérioveineuse) [71].

5.3.1.2. Indications formelles à débiter la dialyse :**➤ Indications de principe :**

DFG estimé :

- ≤ 5 mL/min chez un patient non diabétique
- ≤ 10 mL/min chez un patient diabétique [71]

➤ Indications de nécessité :

Trouble(s) clinique(s) ou biologique(s) sévère(s) imputable(s) à l'IRC, non contrôlé(s) par le traitement conservateur mais corrigé(s) par la dialyse :

- syndrome urémique: dénutrition, vomissements fréquents, asthénie marquée, prurit.
- surcharge hydrosodée réfractaire

- HTA réfractaire.
- hyperkaliémie ou acidose incontrôlables.
- neuropathie urémique clinique.
- péricardite.
- encéphalopathie. [71]

5.3.2. La transplantation rénale :

La transplantation rénale est la meilleure méthode de suppléance de la fonction rénale lorsqu'elle est possible, elle permet à la fois d'améliorer la qualité et l'espérance de vie et de diminuer la morbidité cardiovasculaire. D'un point de vue économique, elle réduit également de façon importante les coûts, comparée aux techniques de dialyse [81].

L'histoire de la transplantation rénale est fascinante, elle prend ses sources auprès des pionniers de la chirurgie vasculaire au début du 20ème siècle qui ont développé les techniques d'anastomoses vasculaires, puis réalisé les premières transplantations sur l'animal. Les progrès en termes d'immunosuppression et de conservation des organes permirent d'entrer dans l'ère moderne de la transplantation au début des années 1980 [81].

5.3.2.1. Donneur

La transplantation rénale nécessite au préalable le prélèvement d'un rein, qui peut provenir d'un donneur vivant ou d'un donneur décédé soit après mort encéphalique, soit après arrêt cardiaque [11].

➤ Donneur décédé :

- Décédé après mort encéphalique :

Le diagnostic clinique de mort encéphalique doit être confirmé par des examens complémentaires exigés par la loi qui peuvent être soit deux électroencéphalogrammes (EEG) nuls et non réactifs pendant 30 minutes et effectués à quatre heures d'intervalle, soit une angiographie cérébrale objectivant l'arrêt de perfusion des quatre axes [11].

- Décédé après arrêt cardiaque :

Depuis le début des années 1990, plusieurs pays européens et les États-Unis développent des programmes de transplantation à partir de donneurs à cœur arrêté. Ces greffons proviennent de donneurs prélevés selon les critères établis par la classification internationale dite « de Maastricht » (tableau 5) [11].

Tableau 4 : Classification des donneurs à cœur arrêté, dite « de Maastricht » [11].

Catégories	Critères
I	Arrêt cardiaque constaté en dehors de tout secours médical ou paramédical et s'avérant immédiatement ou secondairement irréversible
II	Arrêt cardiaque survenu en présence de secours, dont la réanimation après massage cardiaque et respiration artificielle s'avère vouée à l'échec
III	Arrêt cardiaque irréversible survenu après arrêt programmé des soins
IV	Arrêt cardiaque irréversible survenu au cours d'un état de mort encéphalique primitive, pendant sa prise en charge en réanimation
V	Équivalent du groupe II mais survenant en intra-hospitalier

➤ Donneur vivant :

La réalisation d'une transplantation avec un rein prélevé chez un donneur vivant offre actuellement au receveur la meilleure garantie de recevoir un organe d'excellente qualité, un des gages de succès de la transplantation. Ces considérations sont à mettre en regard des conséquences de ces néphrectomies pour les donneurs. Les aspects somatiques sont désormais bien connus : la mortalité périopératoire et la morbidité sévère précoces associées au don de rein sont faibles, respectivement 0,03 % et entre 0,3 % et 1 %, et les complications à long terme rares, malgré un risque théorique d'hypertension artérielle qui pourrait être majoré en cas de facteurs prédisposants. La néphrectomie en vue de don est donc admise dans la majorité des pays qui pratiquent la transplantation comme un acte chirurgical acceptable, pour des sujets informés, conscients des risques, mais désireux de donner [64].

5.3.2.2. Receveur :**➤ Bilan prétransplantation :**

Avant d'être transplanté, chaque patient doit avoir un certain nombre d'examen, constituant le bilan prétransplantation. Celui-ci varie en fonction de l'âge et des comorbidités associées [11].

➤ Immunosuppression :

La prévention repose sur un traitement immunosuppresseur, adapté principalement au risque immunologique (antécédents d'immunisations par transfusion, précédentes transplantations, etc.) du receveur. Ce traitement immunosuppresseur comprend l'association de plusieurs molécules de mécanismes d'action différents. Pour renforcer le niveau global de l'immunosuppression, un traitement d'induction peut être mis en place au début [11]

5.3.2.3. Indications de la transplantation rénale :

La transplantation rénale peut être envisagée chez tous les patients présentant une MRC au stade 5, qu'ils bénéficient déjà d'une dialyse ou que celle-ci soit imminente (la greffe est alors dite "préemptive"). Certaines conditions sont toutefois requises : il faut que le patient en exprime la volonté, que les risques encourus n'excèdent pas les bénéfices escomptés et qu'il n'y ait pas de contre-indication [73].

5.3.2.4. Contres indication de la transplantation rénale :

La seule contre-indication absolue est l'existence d'un cancer métastasé. Les contre-indications temporaires sont les infections non guéries et les antécédents de cancer. L'existence d'une sérologie positive pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ne constitue plus, depuis peu, un obstacle car les résultats observés, en particulier en France, sont excellents. Il reste néanmoins quelques contre-indications relatives : l'insuffisance cardiaque sévère, une coronopathie ou une maladie psychiatrique non stabilisée [73].

CHAPITRE III :
L'HÉMODIALYSE

1. Historique de l'hémodialyse :

Il y a cinquante ans, Belding Scribner et ses collègues de l'Université de Washington ont mis au point un dispositif d'accès au sang à l'aide de tubes en plastique enduits de téflon qui a facilité l'utilisation de l'hémodialyse répétée comme traitement de survie pour les patients atteints d'urémie [49].

L'introduction du shunt de Scribner, comme on l'a connu, a rapidement conduit au développement d'une variété de techniques chirurgicales pour la création de fistules artérioveineuses et de greffes. Par conséquent, l'hémodialyse a permis la survie de plus d'un million de personnes dans le monde qui ont une maladie rénale terminale avec une fonction rénale limitée ou nulle. L'expansion de la dialyse en une forme de thérapie de remplacement rénal à long terme a transformé le domaine de la néphrologie et a également créé un nouveau domaine de la science médicale, qui a été appelé la physiologie du rein artificiel [49].

2. Définition de l'hémodialyse :

L'hémodialyse repose sur la diffusion à travers une membrane artificielle semi-perméable, tandis que la dialyse péritonéale apporte le sang et la solution de dialysat en contact à travers une membrane biologique naturelle. La diffusion de solutés le long de leurs gradients de concentration respectifs à travers une membrane semi-perméable élimine les déchets azotés et corrige les déséquilibres de potassium, de calcium, de magnésium, de phosphore et d'acide [25].

La concentration en solutés et la masse moléculaire sont les principaux déterminants des taux de diffusion. Les petites molécules, comme l'urée, diffusent rapidement, tandis que les molécules compartimentées et plus grosses, comme le phosphate, la β_2 -microglobuline et l'albumine, et les solutés protéinés, comme le p-crésol, diffusent beaucoup plus lentement.

En plus de la diffusion, les solutés peuvent traverser les pores de la membrane au moyen d'un processus convectif entraîné par des gradients de pression hydrostatiques ou osmotiques ; un processus appelé ultrafiltration. Pendant l'ultrafiltration, il n'y a aucun changement dans les concentrations de solutés [49].

Les concentrations d'électrolytes dans la solution de dialysat ne sont pas nécessairement physiologiques, mais varient intentionnellement par rapport à leurs concentrations de potassium, de calcium, de magnésium et de bicarbonate pour favoriser la correction du plasma vers un état physiologique plus normal [25].

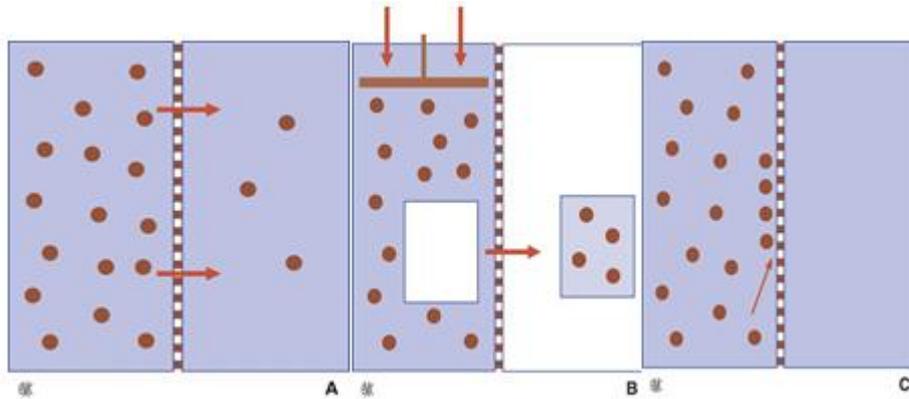


Figure 12 : Principes physiques impliqués dans les transferts de solutés en dialyse[15].

A. Diffusion/dialyse : gradient de concentration. B. Ultrafiltration/convection : gradient de pression. C. Adsorption membranaire : gradient affinité.

3. Indication de l'hémodialyse :

3.1. Dans l'insuffisance rénale chronique :

L'hémodialyse représente dans près de 90 % des cas le traitement de première intention de l'IRC ultime. Elle permet en effet une prise en charge immédiate et efficace de l'urémie. L'hémodialyse est également la plaque tournante du traitement de l'insuffisance rénale et en facilite la gestion. Elle s'inscrit à toutes les étapes du parcours de soins du patient urémique. Elle permet d'attendre la transplantation rénale dans de bonnes conditions. Elle facilite le repli des patients en échec de dialyse péritonéale ou de transplantation rénale. Elle assure enfin le traitement au long cours de patients qui sont en contre-indications temporaires ou définitives de transplantation rénale [15].

Quand débiter l'hémodialyse ?

Les guides de bonne pratique suggèrent de débiter l'hémodialyse dès lors que l'IRC a atteint un stade critique. En d'autres termes, cela sous-entend que le débit de filtration

glomérulaire (DFG) a chuté de façon notable et prolongée sous la barre des 10 ml/min/1,73m² et s'accompagne de signes de maltolérance urémique (perte d'appétit, fatigue permanente, nausées et/ou vomissements, impatience des membres inférieurs, prurit, insomnie, etc.) ou de signes de surcharge sodée avec hypertension artérielle réfractaire à un traitement optimal, Il s'agit là d'une prise en charge en dialyse idéale et programmée chez un patient bénéficiant d'un suivi néphrologique et chez lequel une fistule artérioveineuse aura pu être confectionnée préalablement [15].

L'hémodialyse chronique classique consiste habituellement en trois séances hebdomadaires de 4 heures chacune [54].

Elle est généralement offerte dans une unité de dialyse externe. Les mesures utilisées pour déterminer l'adéquation du traitement sont fondées sur la clairance de l'urée [25].

3.2. Dans l'insuffisance rénale aigüe :

Une technique d'épuration extrarénale intermittente (hémodialyse essentiellement, hémofiltration et hémodiafiltration) ou continue (principalement l'hémofiltration veineuse continue ou HVVC) fait l'objet de suppléer temporairement la fonction excrétrice des reins lorsqu'un traitement symptomatique est insuffisant pour maintenir une homéostasie, corriger ou prévenir les manifestations du syndrome urémique et de ses complications.

Le traitement par dialyse d'une IRA peut avoir un caractère :

3.2.1. D'extrême urgence,

s'il s'agit :

- d'une hyperkaliémie sévère (> 6,5 mmol/L) asymptomatique ou objectivée par des anomalies du tracé de l'ECG, une faiblesse musculaire,
- d'une acidose décompensée (l'objectif est de maintenir un pH et une réserve alcaline physiologiques),
- d'un hypercatabolisme,
- d'une surcharge hydrosodée qui reflète une hyperhydratation extracellulaire ou globale avec œdème viscéral (surtout œdème aigu pulmonaire),

- d'une hypertension maligne,
- d'une intoxication (à condition que le toxique responsable soit dialysable) .

3.2.2. D'urgence différée

Lorsqu'un syndrome urémique se manifeste par des anomalies biologiques et/ou cliniques (troubles de la conscience, troubles digestifs, signes hémorragiques, péricardite).

3.2.3. D'urgence programmée

En cas d'IRA prolongée pour assurer une élimination de l'eau et maintenir les principales constantes biologiques à des niveaux acceptables :

- taux d'urémie < 30-35 mmol/L ;
- créatininémie > 400 mmol/L ;
- kaliémie comprise entre 3,5 et 5,5 mmol/L ;
- taux de bicarbonates plasmatiques > 18 mmol/L.

Dans le cas d'une épuration discontinue, la dialyse doit être efficace et programmée pour prévenir la récurrence de signes cliniques [50].

4. Critères de l'hémodialyse :

Assurer de façon régulière l'efficacité du programme de dialyse est l'objectif essentiel du traitement de suppléance extrarénal. L'efficacité du programme est jugée sur une série de critères cliniques, biologiques et bien souvent d'imagerie qui évaluent le degré de correction des principaux désordres métaboliques du patient dialysé [17].

Les critères d'efficacité du programme de suppléance rénale sont résumés sous forme d'une check-list d'indicateurs et de leurs valeurs cibles dans le tableau, Il n'est pas tenu compte du traitement médical annexe et de la composition du dialysat. L'obtention de ces cibles par un programme thérapeutique adapté et personnalisé permet de réduire de façon significative la morbidité et la mortalité des patients dialysés [15].

Tableau 5: Check-list et valeurs cibles souhaitées pour obtenir un programme de dialyse efficace. Ces éléments sont donnés à titre indicatif et correspondent au programme

minimum ne tenant pas compte du traitement médical annexe et de la composition du dialysat

Tableau 5 : Check-list et valeurs cibles souhaitées pour obtenir un programme de dialyse efficace. Ces éléments sont donnés à titre indicatif et correspondent au programme minimum ne tenant pas compte du traitement médical annexe et de la composition du dialysat

Programme hémodialyse	> 4 h × 3 par semaine	✓
Accès vasculaire	Fistule artérioveineuse	✓
Débit sanguin – recirculation	> 300 ml/mn – < 10 %	✓
Signes fonctionnels ou plaintes	Absence	✓
Delta poids sec estimé - poids atteint	< 0,3 kg	✓
Gain poids interdialytique	< 3 % poids	✓
Pression artérielle (pré-/post-dialyse)	< 150/90 – <140/80	✓
Dose de dialyse administrée (eKt/V)	eKt/V > 1,4	✓
HCO ³⁻ – K (pré-/post-dialyse)	22 / 30 – 6,0/3,5	✓
PO ⁴⁻ , Ca, PTH	1,2–1,5 – 2,2–2,40 – 150–300	✓
Hb – CST – Ferritine	11–12 – >30 % – 150–300	✓
Albumine	> 38 g/l	✓
nPNA-PCR	> 1,1 g/kg/j	✓
Apports diététiques (calories – protides)	> 30 kcal/Kg/j – >1,2 g/kg/j	✓
CRP	< 6,0 mg/l	✓

PTH : parathormone ; Hb : hémoglobine ; CST : coefficient de saturation de la transferrine ; nPNA : taux d'apparition de l'urée normalisée ; nPCR : taux de catabolisme protéique normalisé ; CRP : protéine C réactive

5. Condition de l'hémodialyse :

5.1. Salle de traitement de l'eau :

La préparation du dialysat demande une production continue d'eau en ligne qui constitue l'un des paramètres importants à maîtriser pour améliorer la tolérance de l'épuration. En effet, la qualité de l'eau produite est un élément important de la tolérance des séances, en particulier l'absence de micro-organismes ou d'endotoxines, car le passage de fragments microbiens dans le secteur vasculaire est toujours possible. À partir de l'eau du réseau, les substances inorganiques (ions, nitrates, sulfates, métaux lourds, etc.), organiques (chloramine) et agents microbiens doivent être éliminés afin d'obtenir une eau dite « pure » [75].

À partir d'une eau potable, les étapes successives nécessaires pour obtenir une eau pour hémodialyse dont la qualité physico-chimique doit notamment être supérieure à celle d'une eau pour préparation injectable (eau PPI) sont schématiquement les suivantes :

- adoucissement par une résine échangeuse de cations (échange d'ions calcium contre des ions sodium. Une eau adoucie est donc d'autant plus riche en sodium que l'eau du réseau est « dure ») ;
- filtration sur charbon actif pour éliminer notamment les produits chlorés et protéger les membranes d'osmose ;
- déminéralisation par un procédé de double osmose inverse [50].

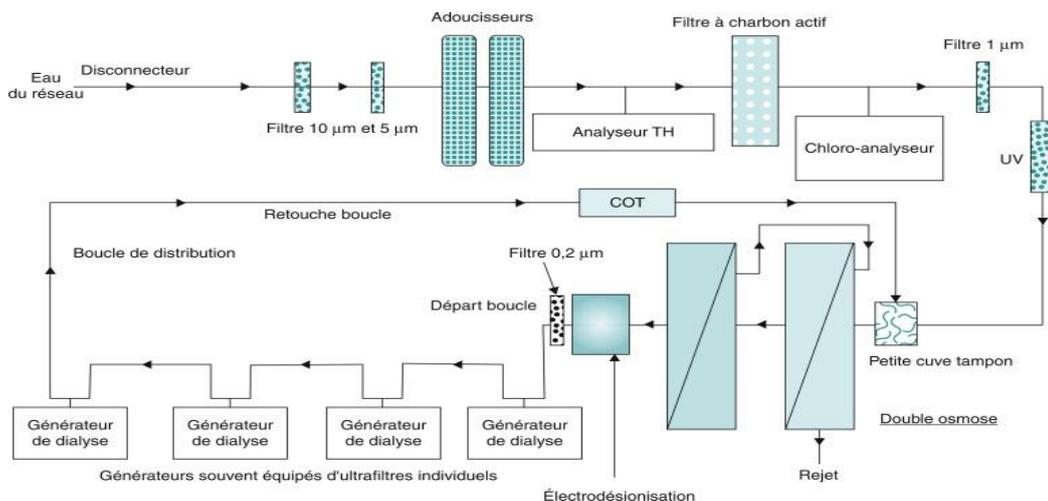


Figure 13 : la chaîne de traitement d'eau (un exemple des techniques de traitement et de contrôles. [50].

Le tableau 6 donne à titre indicatif les valeurs maximales admissibles de plusieurs indicateurs de la qualité de l'eau pour hémodialyse selon la Pharmacopée européenne 9^e édition 2017 et la norme internationale ISO 23 500 publiée en 2015

Tableau 6 : Qualité de l'eau pour hémodialyse selon la Pharmacopée européenne 9^e édition 2017 et la norme internationale ISO 23 500 publiée en 2015

UFC : unité formant colonie

Paramètres	Pharmacopée européenne (9 ^e édition 2017)	Norme internationale ISO 23500 (2015)
Contaminants dont la toxicité est reconnue pour l'hémodialyse		
Aluminium (mg/L)	0,01	0,01
Chloramines (mg/L)		0,1
Chlore libre (mg/L)	0,1	0,5
Cuivre (mg/L)		0,1
Fluorures (mg/L)	0,2	0,2
Plomb (mg/L)	0,1	0,005
Nitrates (mg/L)	2	2
Sulfates (mg/L)	50	100
Zinc (mg/L)	0,1	0,1
Électrolytes normalement présents dans les solutions pour hémodialyse		
Calcium (mg/L)	2	2
Chlorures (mg/L)	50	
Magnésium (mg/L)	2	4
Potassium (mg/L)	2	8
Sodium (mg/L)	50	70
Autres contaminants		
Bactériologie (UFC /mL)	<100	<200
Endotoxines (UI/mL)	<0,25	<0,25

5.2. L'abord vasculaire

La mise en application de la circulation extracorporelle avec les générateurs d'hémodialyse nécessite un double accès vasculaire veineux. Il existe ainsi une voie amenant le sang vers l'hémodialyseur, appelée conventionnellement voie artérielle, et une voie veineuse ramenant le sang épuré vers le patient. L'utilisation d'une seule voie veineuse par un système de pompes alternatives n'est pas recommandée ; en effet, la recirculation est très importante dans cette situation et diminue ainsi l'efficacité de l'épuration [75] d'où la nécessité de la création d'un accès vasculaire (AV). Il peut s'agir d'un abord artérioveineux (AAV) ou veineux. Les AAV comprennent les fistules artérioveineuses (FAV) autologues et les pontages artérioveineux (PAV), le plus souvent prothétiques. Les abords veineux sont essentiellement représentés par les cathéters veineux centraux (CVC). Les dispositifs implantables sous-cutanés sont moins souvent utilisés. Les PAV, qui exposent à un risque accru de thrombose et d'infection, ne sont jamais proposés en première intention mais seulement lorsque toutes les possibilités de FAV ont été épuisées aux deux membres supérieurs. Les CVC exposent eux aussi au risque de thrombose de la lumière du cathéter ou de la veine hôte, et d'infection. De plus, ils favorisent la survenue de sténoses veineuses proximales sur le trajet du cathéter (veine jugulaire, tronc veineux brachio-céphalique, voire veine cave supérieure).

Les FAV constituent donc la modalité d'accès vasculaire de première intention unanimement recommandée qui devrait concerner la grande majorité des patients dialysés [3].

5.3. Machine d'hémodialyse :

Les machines d'hémodialyse font partie d'un système de traitement composé de, dialysat (une solution vectrice des solutés), hémodialyseur (module d'échange), de circuit extracorporel et d'un appareil de dialyse (Moniteur-générateur) [15,76].

Le sang est prélevé à partir de l'accès artériel du sang, distribué par le dialyseur et renvoyé à l'accès veineux du sang. Dans le dialyseur, le sang est exposé au liquide de dialyse (également appelé dialysat) et le liquide est prélevé du sang par ultrafiltration (UF) [76].

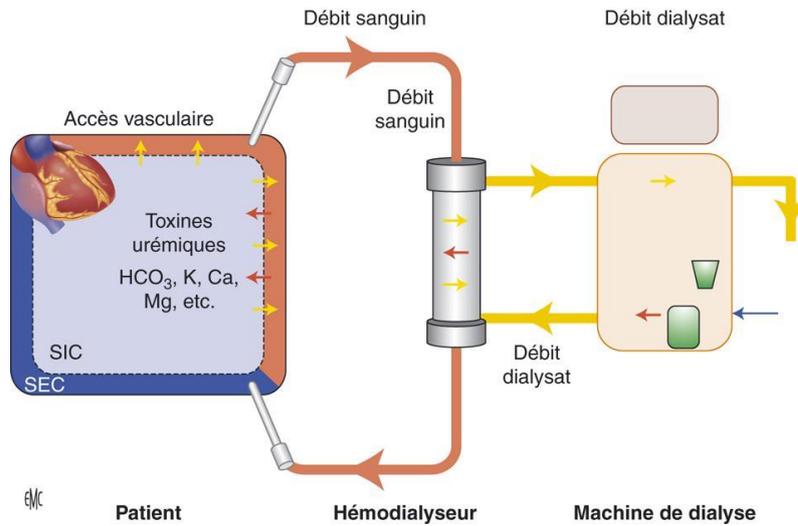


Figure 14 : Principe des échanges survenant au cours d'une séance d'hémodialyse dans le système patient/dialyse. [15].

SIC : secteur intracellulaire ; SEC : secteur extracellulaire

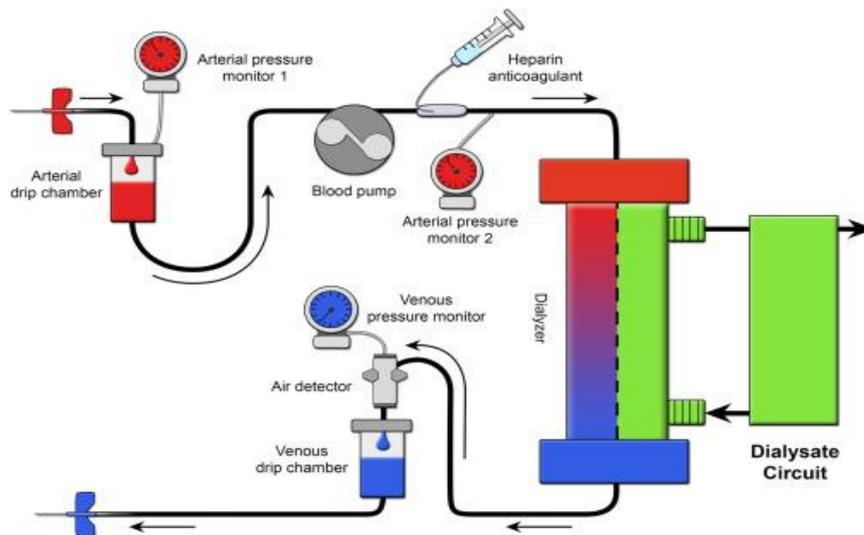


Figure 15 : Schéma d'un circuit d'hémodialyse.

Le sang est aspiré dans la ligne artérielle par une pompe à sang. Il passe ensuite par le cœur de la machine de dialyse, le dialyseur, il retourne après au patient par un membre veineux. Les moniteurs de pression détectent des pressions anormalement élevées ou basses dans les membres veineux et artériels, respectivement [15].

5.4. L'anticoagulant :

La circulation extracorporelle du circuit d'hémodialyse conduit à l'interaction du sang avec divers biomatériaux aboutissant à l'activation de coagulation. Il est nécessaire par conséquent d'assurer le maintien de la perméabilité du circuit par l'utilisation d'anticoagulant. L'héparine reste historiquement l'anticoagulant le plus employé mais conduit à une anticoagulation systémique avec un risque hémorragique inhérent. Cependant, les débits sanguins habituellement élevés et la courte durée des séances permettent de réduire la formation de caillot au sein du circuit et de n'utiliser qu'une faible dose d'héparine [75].

6. Complication de l'hémodialyse :

6.1. Complications de l'abord vasculaire :

6.1.1. Complications précoces :

6.1.1.1. Les dysfonctions :

On entend par dysfonction l'impossibilité d'obtenir un débit suffisant pour effectuer une dialyse dans de bonnes conditions. Elles représentent la première cause technique d'ablation de cathéter.

Il peut s'agir de dysfonctions primaires qui sont en rapport avec une plicature, une mauvaise position de l'extrémité ou un trajet aberrant du cathéter, ou de dysfonctions secondaires où une hypovolémie, qui peut être quantifiée par la mesure de la pression veineuse centrale (PVC), est certainement une cause sous-estimée. Son effet est aggravé par une position défavorable de l'extrémité du cathéter [39].

6.1.1.2. Autres complications :

Tableau 7: les différentes complications de cathéters [16].

Complications mineures	Complications majeures
<ul style="list-style-type: none"> – Difficultés d’insertion (anomalies anatomiques, thrombose ou sténose antérieure de la veine) – Douleurs persistantes (cervicalgie, scapulalgie, cruralgie) – Hémorragies, hématomes locaux – Inflammation ou infection de l’orifice cutané –Dysfonctionnement précoce (malposition, plicature) 	<ul style="list-style-type: none"> – Traumatiques (pneumothorax, hémothorax, hémopneumothorax, hémomédiastin et hématome rétropéritonéal) – Réactions anaphylactoïdes (allergie au matériel ou au désinfectant) – Troubles du rythme (extrasystolie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire) – Embolie gazeuse – Perforation d’une structure anatomique (oreillette, tronc veineux innominé, veine cave inférieure) –Infection aiguë (contamination du cathéter, faute d’asepsie...)

6.1.2. Complication tardives :

➤ **Les infections locales :**

On distingue les infections de l’orifice de sortie et les tunnelites (figure16).

Elles sont rapportées avec une fréquence variant de 6 à 63 % et une incidence

De 1 à 5/1 000 jours/cathéter. Le diagnostic bactériologique nécessite un écouvillonnage

De l’orifice cutané. S’il n’y a pas de signes généraux, les hémocultures sont en général stériles. Une tunnelite peut être le point de départ d’une bactériémie et donner alors des signes généraux.

Les infections représentent un tiers des causes d’ablation de cathéter. Selon un récent rapport américain de l’United States Renal Data System (USRDS), l’infection est la seconde cause de mortalité en dialyse [39].



Figure 16 : Tunnelite avec suppuration autour d'un double cathéter jugulaire.

6.2. Complications cliniques durant la séance d'hémodialyse

6.2.1. L'hypotension artérielle :

Elle se manifeste souvent par des bâillements répétés ou par un flux sanguin réduit à travers la prothèse vasculaire et donc par le déclenchement de l'alarme à l'écran de contrôle de la pression négative artérielle. La chute provoque une sensation d'angoisse sans autre origine, nausées, pâleur. Des vomissements peuvent apparaître, surtout alimentaires, et tout de suite après, la pression du patient peut retourner à des niveaux normaux. Le patient éprouve encore une sensation d'évanouissement, obscurcissement de la vue, éreintement, sudation, tachycardie, allant même jusqu'à perdre conscience dans les cas les plus marqués d'hypotension. L'association de crampes musculaires au niveau des membres, inférieurs surtout, n'est pas rare. Dans les cas les plus graves, de véritables convulsions peuvent apparaître, avec perte de selles et d'urines (si le patient n'est pas anurique), en raison de la grave hypoxie cérébrale.

L'apparition d'hypotension artérielle au cours de la séance de dialyse est presque toujours due à une ultrafiltration excessive ou trop rapide, avec réduction du volume sanguin circulant, et incapacité d'adaptation du système cardio-vasculaire [19].

6.2.2.Épuration insuffisante :

Une épuration insuffisante peut amener à la non-disparition ou à la réapparition des symptômes d'urémie chronique (fatigue, nausée, vomissement, inappétence, dénutrition, impatience des membres inférieurs, anémie), à une hypertension artérielle non contrôlée ou de révélation brutale, à une hyperkaliémie, un œdème aigu du poumon ou une péricardite [66].

CHAPITRE IV :

TROUBLES PHOSPHOCALCIQUES EN

HÉMODIALYSE

1. Métabolisme phosphocalcique :

Le calcium et le phosphore sont des éléments minéraux majeurs de l'organisme, retrouvés principalement dans le tissu osseux dont ils assurent la minéralisation [38].

Le métabolisme phosphocalcique implique de nombreux organes (tube digestif, rein, squelette, glandes parathyroïdes), ainsi que diverses hormones et protéines (PTH, calcitonine, vitamine D, phosphatonines.) [65].

1.1. Métabolisme du calcium :

1.1.1. Distribution et fonctions dans l'organisme :

1.1.1.1. Distribution :

Dans l'organisme, les réserves en calcium sont d'environ 1000 g ; 99 % du calcium est présent dans la masse osseuse, 0,9 % est intracellulaire et 0,1 % est extracellulaire [55].

➤ Le calcium osseux :

99% du calcium total de l'organisme (1 kg) est contenu dans l'os sous la forme de cristal d'hydroxyapatite (calcium, phosphore, H₂O).

- L'os est un tissu en perpétuel renouvellement avec un équilibre entre ostéoformation et résorption osseuse. Chaque jour, 500 mg de calcium sont échangés entre l'os et le milieu extracellulaire.
- L'ostéoformation est due aux ostéoblastes qui synthétisent la trame protéique de l'os (tissu ostéoïde), matrice qui est ensuite minéralisée. Cette minéralisation dépend du produit phosphocalcique sérique.
- La résorption osseuse est due à l'action des ostéoclastes [74].

➤ Le calcium extracellulaire :

Le calcium extracellulaire représente seulement 0,1 % du calcium de l'organisme [87], il est mesuré en tant que calcémie totale qui se répartit en une fraction liée aux protéines plasmatiques (de l'ordre de 40 %) et une fraction non liée aux protéines ou diffusible (de l'ordre de 60 %), principalement composée de calcium ionisé représentant

approximativement 50 % du calcium total. La concentration physiologique de calcium ionisé dans le sang circulant est comprise entre 1,1 et 1,35 mmol/L. Seule cette fraction représente le calcium « biologiquement actif ». Chaque jour, des mouvements calciques ont lieu entre les compartiments extracellulaires et les tissus permettant ; d'absorber (l'intestin), d'éliminer (le rein) ou de stocker (le tissu osseux) [55].

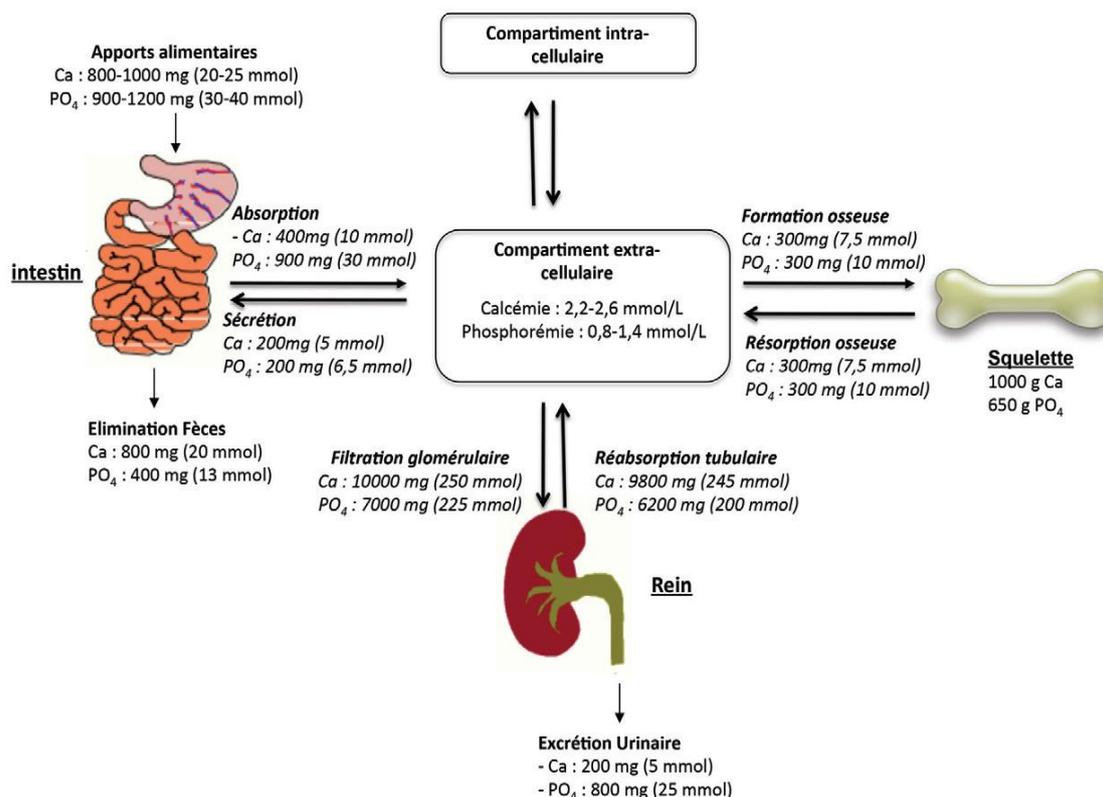


Figure 17 : Mouvements de calcium (mg/jour) vers et à partir des liquides extracellulaires. [58].

➤ **Le calcium intracellulaire :**

La forme libre ($\approx 2,9$ mmol/l) est largement prédominante dans le liquide interstitiel du fait de la faible concentration en protéines. Dans le cytoplasme, donc à l'intérieur de la cellule, la concentration est beaucoup plus faible ($\approx 0.1-0.01$ $\mu\text{mol/l}$) ; ceci est la conséquence du transport actif qui rejette en permanence le Ca^{2+} passif hors de la cellule [82].

1.1.1.2.Fonctions :

Le calcium joue un rôle majeur dans l'organisme, il :

- contribue aux processus de communication intercellulaires et au fonctionnement de nombreux systèmes ;
- apparaît nécessaire pour la libération des neurotransmetteurs dans les synapses interneuronales et neuromusculaires ;
- permet la contraction musculaire par une interaction entre la myosine et l'actine
- participe à la régulation de la pression artérielle en agissant au niveau des cellules musculaires lisses artérielles et en facilitant la sécrétion des facteurs de régulation tensionnelle.
- participe au contrôle de la coagulation sanguine
- intervient sur les voies de signalisation comme second messager (adénylate cyclase) et constitue le cofacteur de diverses enzymes [90].

1.1.2. Apports alimentaires et Absorption intestinale :

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

ingérée est absorbé [31].

L'absorption du calcium alimentaire se fait principalement dans le duodénum. Elle est régulée par la vitamine D3 qui stimule la synthèse d'une protéine de transport, la calcium-binding protein. Elle est facilitée par l'acidité du pH duodénal et est diminuée par précipitation du calcium en présence d'un excès d'apport alimentaire en phytates (céréales complètes riches en hémicellulose), en oxalates (haricots verts, amandes, thé, cacao...) ou en cas d'excès de phosphore. Le rendement net de l'absorption calcique n'est que de 20 à 30 %, le solde étant éliminé dans les fèces. Le rendement est augmenté durant la grossesse par un effet positif des œstrogènes. Il existe aussi un mécanisme d'absorption passif non régulé qui joue un rôle mineur dans l'absorption calcique [90].

1.1.3. Turn-over osseux :

Le remodelage osseux joue aussi rôle permanent dans l'homéostasie minérale. Chez le sujet adulte sain, environ 500 mg de calcium est mobilisé chaque jour via la solubilisation de l'hydroxyapatite dans les zones de résorption osseuse. Parallèlement,

chez l'adulte jeune, la même quantité de calcium se dépose au sein de la phase minérale des zones d'accrétion. La rupture de cet équilibre survient physiologiquement aux âges extrêmes de la vie. En phase de croissance, le bilan minéral osseux est positif sous réserve d'un apport alimentaire suffisant et d'une imprégnation adaptée en vitamine D [87].

1.1.4. Excrétion rénale :

Le rein joue un rôle majeur dans l'homéostasie calcique en modulant l'élimination de calcium dans les urines grâce à la conversion de la vitamine D inactive en calcitriol [22].

- Le calcium ionisé est ultrafiltré par le glomérule rénal (11 à 15 g/j).
- 99 % du calcium filtré sont réabsorbés par les différents segments du tubule rénal :
- La réabsorption tubulaire proximale passive para cellulaire (2/3 du calcium réabsorbé) est iso-osmotique et suit celle du sodium, elle est également modulée par les récepteurs calciques (CaSR) localisés sur les membranes basales [22,74].
- La réabsorption distale, indépendante de celle du sodium, s'effectue par un processus actif.

La calciurie moyenne est d'environ 150-200 mg/jour (3,75 — 5 mmol/jour). En fait, les mécanismes homéostatiques adaptent la calciurie à la quantité de calcium absorbé qui est très variable.

La calciurie physiologique est donc très variable : 2,5 à 7 mmol/24 heures [74].

1.2. Métabolisme du phosphore :**1.2.1. Distribution et fonction dans l'organisme :**

Le phosphore est un constituant essentiel de l'os et l'anion intracellulaire le plus important, il existe sous deux formes : organiques et inorganiques (c'est le phosphate). Les

formes organiques sont des composés liés aux protéines ou aux lipides (phosphoprotéines, acides nucléiques et phospholipides). Les phosphates sont soit liés à des protéines, soit sous forme complexée à d'autres ions tels que le calcium (CaHPO_4) le magnésium (MgHPO_4) ou encore sous forme libre d'orthophosphates (H_3PO_4 , H_2PO_4^- , HPO_4^{2-}).

Un adulte de 70 kg présente un pool global de phosphore d'environ 600 à 800 g, 85 % (500-600 g) se répartit dans les os sous forme liée au calcium d'hydroxyapatite. Les 15 % restants sont essentiellement présents en intracellulaire dans les tissus mous, sous forme de composés organiques lipidiques, protéiques ou d'acides nucléiques. Le secteur extracellulaire représente moins de 1 % du pool global de phosphore [52].

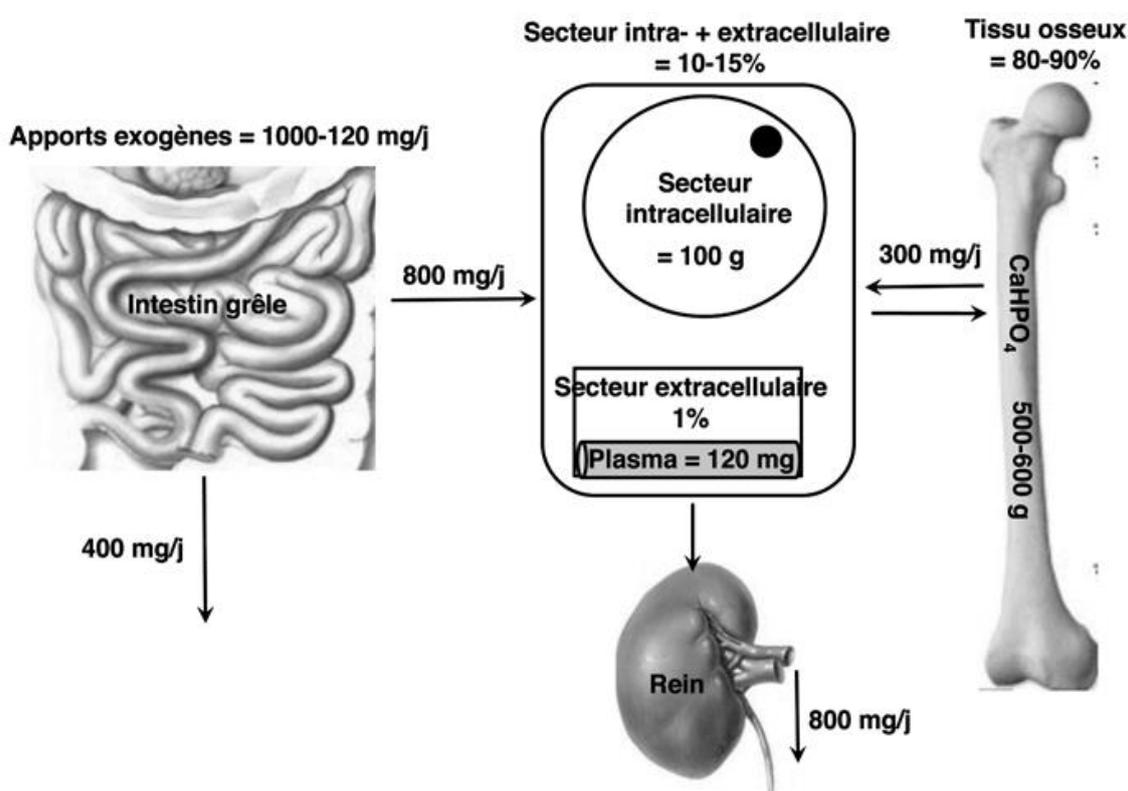


Figure 18 : La balance phosphorée de l'organisme chez un adulte sain.

1.2.2. Apports alimentaire et Absorption intestinale :

L'absorption du phosphore alimentaire se fait dans le jéjunum et l'iléon par un mécanisme actif transcellulaire et un mécanisme paracellulaire. Elle dépend de la vitamine D3 mais cette régulation est moins marquée que pour le calcium. L'absorption transcellulaire est stimulée par des apports alimentaires faibles en phosphore. Un apport important en calcium, magnésium ou sels d'alumine réduit le transport intestinal du fait de

formation de complexes peu absorbables. Un bon équilibre entre calcium et phosphore alimentaires, tel qu'il est observé dans le lait, est souhaitable [90].

1.2.3. Excrétion rénale :

Au niveau rénal, le phosphore est filtré par les glomérules, 70 à 80 % sont réabsorbés par le Co-transporteur (NPT2a) des tubules proximaux, 20 à 30 % du Pi filtré sont réabsorbés au niveau des tubes distaux. Cette réabsorption dépend de la phosphatémie et elle est aussi régulée par la PTH et le FGF-23 [55].

2. Régulation de l'homéostasie phosphocalcique :

2.1. Régulation hormonale :

2.1.1. Le calcitriol ou 1,25 (OH)₂ vitamine D₃ :

C'est le métabolite actif de la vitamine D₃ formé après :

- Transformation hépatique (25 hydroxylase) de la vitamine D₃ en 25 OH vitamine D₃.
- Transformation rénale (1 α-hydroxylase) du 25 OH vitamine D₃ en calcitriol. Le 1 α-hydroxylase est stimulée par la PTH et par l'hypocalcémie.

Le calcitriol a des effets principalement hypercalcémiant par ses actions :

- sur ses récepteurs (VDR) présents dans :

Le tube digestif par stimulation de l'absorption intestinale active du calcium, et l'os (à un moindre degré) par stimulation de la résorption osseuse ostéoclastique.

Néanmoins le calcitriol joue un rôle favorisant dans la minéralisation osseuse

- sur le canal épithélial calcique (ECaC) présent dans les reins, en augmentant la réabsorption tubulaire du calcium [58,74].

La vitamine D a un effet hyperphosphatémiant direct (stimulation de l'absorption intestinale) et indirect (inhibition de la synthèse de PTH) [1].

2.1.2. Parathormone PTH :

La PTH est synthétisée dans les glandes parathyroïdiennes sous la forme d'un peptide de 115 acides aminés, rapidement clivé en un polypeptide de 84 acides aminés dit PTH intacte qui est l'hormone biologiquement active [58]. Elle est sécrétée en réponse immédiate à l'hypocalcémie, mais aussi à plus long terme à la carence en calcitriol, à l'hyperphosphatémie et peut-être à la résistance au FGF-23 [56].

La PTH est une hormone hypercalcémiant par trois mécanismes :

- dans le tubule distal rénal, elle augmente la réabsorption tubulaire rénale du calcium.
- dans le tubule rénal proximal, elle active l'expression de la 1α hydroxylase,
- sécrétée en excès, la PTH stimule la résorption ostéoclastique et la libération de calcium à partir du squelette.

La PTH est hypophosphatémiant en limitant l'expression de NPT-2a et NPT-2c et la réabsorption tubulaire rénale du phosphate [63].

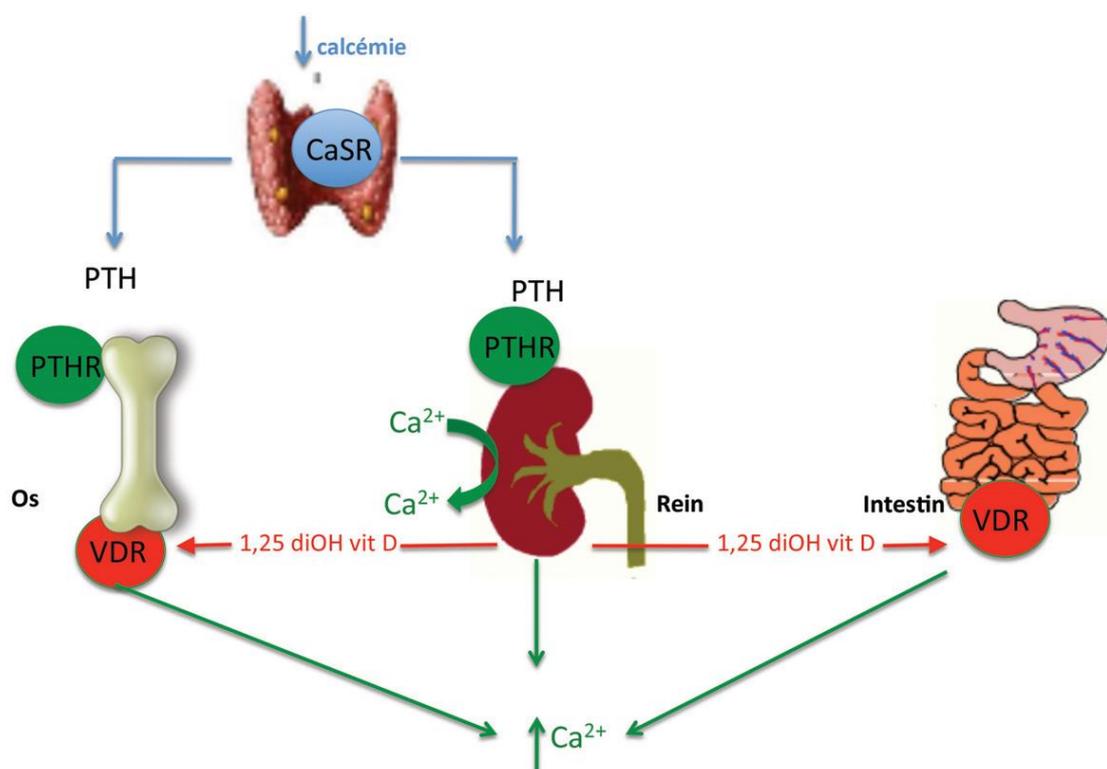


Figure 19 : Schéma résumant la régulation hormonale de la calcémie [58].

2.1.3. Calcitonine :

Une hormone peptidique synthétisée sous forme de pro-hormone par les cellules C parafolliculaires de la thyroïde. Elle exerce un effet hypocalcémiant dose-dépendant. En effet, à court terme, la calcitonine freine le transfert de calcium du liquide osseux contenu dans les canalicules vers le sang alors qu'à long terme, elle freine la résorption osseuse en réduisant l'activité des ostéoclastes. La réduction de la résorption osseuse entraîne une diminution de la concentration plasmatique en phosphore en même temps que celle du calcium. Enfin, elle réduit la réabsorption rénale de calcium favorisée par la vitamine D [38].

2.1.4. Fibroblast growth factor-23(FGF23) :

Depuis sa découverte au début des années 2000 comme étant une « phosphatonine » ou un agent phosphaturiant le Fibroblast Growth Factor-23(FGF23) s'est rapidement imposé comme le troisième acteur majeur du métabolisme phosphocalcique avec la vitamine D et la PTH au centre de l'axe os/ rein .

Le FGF23 est une hormone synthétisée par les ostéocytes et les ostéoblastes qui a deux actions principales au niveau de la cellule tubulaire proximale rénale : inhibition de la 1-alpha-hydroxylase et inhibition de l'expression membranaire apicale des cotransporteurs sodium/phosphore NPT2a/ NPT2c, ce qui entraîne une diminution de la 1,25 (OH)₂ vitamine D₃ et une diminution de la réabsorption tubulaire des phosphates. Le FGF23 agit également au niveau de la parathyroïde (inhibition de la synthèse de parathormone) et au niveau de l'os [1].

2.1.5. Autres hormones :**➤ Insulin-like Growth Factor-1 (l'IGF-1):**

L'IGF-1 stimule l'absorption intestinale des phosphates et du calcium de façon calcitriol-dépendante. Parallèlement, l'IGF-1 stimule nettement et de façon durable la réabsorption tubulaire proximale des phosphates filtrés ce qui augmente la phosphatémie, l'IGF-1 n'exerce pas d'effet notable sur la réabsorption tubulaire du calcium [87].

➤ **Les hormones thyroïdiennes,**

En coopération avec la vitamine D, favorisent l'absorption du calcium au niveau intestinal et la résorption osseuse aboutissant à un effet hypercalcémiant.

Les hormones thyroïdiennes sont aussi responsables d'hyperphosphatémie en stimulant la réabsorption tubulaire rénale proximale de phosphate secondaire à une élévation transcriptionnelle du nombre des cotransporteurs NPT2a [22].

➤ **Les œstrogènes :**

Les œstrogènes favorisent la synthèse de la vitamine D3 et, de ce fait, l'absorption calcique. Ils permettent la fixation du calcium sur les os et améliorent le confort articulaire et contribuent à l'équilibre entre l'ostéogenèse et l'ostéolyse [2,90].

2.2. Régulation non hormonale :

2.2.1. Les troubles acido-basiques métaboliques :

- L'acidose métabolique chronique augmente l'excrétion urinaire de calcium en inhibant sa réabsorption proximale et distale. Par contre, l'alcalose métabolique chronique stimule la réabsorption de calcium et en diminue l'excrétion urinaire.
- L'hypercapnie aiguë et l'acidose métabolique chronique, avec leur pH diminué, augmentent l'excrétion urinaire de phosphate en inhibant sa réabsorption tubulaire proximale [42].

2.2.2. Les médicaments :

- L'acétazolamide (inhibiteur de l'anhydrase carbonique) diminue la réabsorption proximale et stimule le transport distal de calcium; le résultat est une faible augmentation de l'excrétion de calcium.
- Le furosémide (diurétique de la Hanse) augmente l'excrétion urinaire de calcium.
- Les thiazidiques augmentent le transport distal de calcium.
- La plupart des diurétiques augmentent l'excrétion urinaire de phosphate [42,89].

3. Troubles phosphocalciques en hémodialyse :

Dans l'insuffisance rénale chronique, dès que la filtration glomérulaire est inférieure à 60–80 ml/min, on observe une hypocalcémie, une hyperphosphatémie, un déficit en 1,25(OH)₂VIT D₃ et, à un moindre degré, une acidose. Ces quatre facteurs, et principalement l'hyperphosphatémie, sont responsables d'une hyperparathyroïdie secondaire par hyperplasie des glandes parathyroïdes. En outre, il existe une diminution de la dégradation rénale de la PTH et une résistance progressive du squelette à l'action de la PTH, ce qui contribue à la pérennisation de l'hyperparathyroïdie [83].

3.1. Variations de la calcémie :

Les limites des valeurs normales de la calcémie peuvent légèrement varier selon les techniques de dosage et les normales du laboratoire.

Le plus souvent, les normales sont : 2,2 à 2,6 mmol/l (88 — 104 mg/l) [90].

Dans certains cas, on est amené à faire le dosage du calcium ionisé : les valeurs normales sont de 1,15 à 1,35 mmol/l.

Une hypoalbuminémie entraîne une baisse de la calcémie mesurée mais ne modifie pas le calcium ionisé. Il faut calculer la calcémie corrigée :

calcémie corrigée (mmol/l) = calcémie mesurée (mmol/l) + [(40 - albuminémie en g/l) x 0,025] [74].

3.1.1. Hypocalcémie :

L'hypocalcémie est une anomalie métabolique fréquente, définie par une calcémie totale inférieure à 2,2 mmol/l (soit 88 mg/l) ou une calcémie ionisée inférieure à 1,15 mmol/l [8].

L'hypocalcémie est fréquente en cas d'IRC et l'augmentation de la réabsorption fractionnelle du calcium entraîne une hypocalciurie.

L'hyperparathyroïdie secondaire à l'IRC est l'un des mécanismes mis en jeu pour maintenir la calcémie [26].

➤ **Les causes:**

Les causes qui peuvent être à l'origine d'une hypocalcémie sont :

- La diminution de l'élimination rénale du phosphore qui abaisse la calcémie en se complexant au calcium, stimule la production de PTH et de FGF23, qui inhibe lui-même la 1- α hydroxylase.
- Baisse de la synthèse de calcitriol, secondaire à la réduction néphronique et à l'inhibition de la 1- α hydroxylase par l'hyperphosphatémie et le FGF23. En conséquence, l'absorption intestinale du calcium est réduite.
- Dérégulation du récepteur à la vitamine D et résistance tissulaire à l'effet de la PTH.
- Moindre réponse rénale à la PTH qui, normalement, stimule l'élimination du phosphore et l'absorption du calcium, et au FGF23 qui est également une hormone Phosphaturiante.
- utilisation de calcimimétiques ou de bisphosphonates.
- la baisse des apports en calcium élément spontanée ou du fait de régimes trop restrictifs [26, 55, 59]

➤ **Les manifestations cliniques :**

Une hypocalcémie, quelle qu'en soit la cause peut être symptomatique :

- asthénie,
- spasmes musculaires
- favoriser les troubles de la minéralisation osseuse (ostéomalacie) [56].

3.1.2. Hypercalcémie :

On parle d'hypercalcémie lorsque la valeur de la calcémie soit supérieure à 104mg/l ou 2.6 mmol/l [88].

L'hypercalcémie sévère est définie par une augmentation de la calcémie totale au-delà de 3.5 mmol/l et de la calcémie ionisée au-dessus de 1.6mmol/L [44].

L'hypercalcémie est une complication connue de l'insuffisance rénale chronique dialysée. L'étiologie la plus connue est l'hyperparathyroïdie [7].

Une hypercalcémie, quelle qu'en soit la cause : excès d'apport de calcium et de vitamine D, cause osseuse : métastases, myélome, immobilisation, etc, hyperparathyroïdie primaire ou tertiaire, favorise les calcifications extraosseuses et doit être corrigée avant de devenir symptomatique (asthénie, troubles digestifs, rénaux et neurologiques) et d'engager le pronostic vital [55].

3.2. Variations de la phosphatémie :

Les valeurs de référence habituelles pour la phosphatémie sont : 0,80-1,45 mmol/l soit (25-45) mg/l [30].

3.2.1. Hyperphosphatémie:

L'hyperphosphatémie se définit chez l'adulte par une valeur supérieure à 1,43 mmol/l. (soit 45mg/l) [9].

L'hyperphosphatémie concerne surtout les patients aux stades 5 et 5D de la maladie rénale chronique [56].

Dans l'IRC, dès que la filtration glomérulaire diminue en dessous d'une clairance de la créatinine de 60 mL/min, on note, du fait de la réduction de l'excrétion du phosphore, une tendance hyperphosphatémique [28].

La rétention de phosphates est précoce, mais l'apparition d'une hyperphosphorémie est tardive (DFG < 30 mL/min) [71] car la rétention phosphatée induit précocement une hyperparathyroïdie secondaire qui, en diminuant la réabsorption tubulaire du phosphore, maintient une concentration plasmatique normale en phosphate tant que la clairance de la créatinine reste au-dessus de 20-25 ml/min. Les phosphates sont difficiles à éliminer par dialyse [18].

➤ Manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques de l'hyperphosphatémies sont :

- précipitation phosphocalcique dans les tissus mous, source de prurits (secondaires aux dépôts sous-cutanés),
- risque de calcifications extrasquelettiques.
- augmentation des concentrations circulantes du FGF-23, d'une hypocalcitrémie puis d'une hyperparathyroïdie secondaire.
- Les calcifications ectopiques intéressent la peau (nodules sous-cutanés ou dépôts diffus pouvant participer au prurit de l'insuffisant rénal), l'œil (dépôts conjonctivaux ou cornéens), le système périarticulaire (sous forme de calcinose tumorale ou de périarthrite douloureuse) et certains organes (néphrocalcinose, calcinose pulmonaire).
- Les calcifications intéressent également le système cardiovasculaire, en particulier les valves cardiaques, l'aorte, les artères coronariennes et iliaques.
- L'hypocalcémie secondaire à la précipitation de phosphates de calcium peut entraîner des crampes musculaires et tétanie.
- L'atteinte des artéioles et d'une augmentation de la rigidité artérielle [9,18].

3.2.2. Hypophosphatémie :

L'hypophosphatémie est définie par une concentration plasmatique de phosphate inférieure à 0,85 mmol /L soit 25 mg/l .Elle est considérée comme sévère pour une valeur inférieure à 0,32 mmol/l, valeur à partir de laquelle existe un risque cardiorespiratoire [84].

L'hypophosphatémie est le plus souvent en rapport avec :

- un défaut d'apports en protéines animales et en laitages.
- Excès de vitamine D active.
- Hyperparathyroïdie
- Excès de chélateurs.
- Excès de dialyse [56].

3.3. La carence en vitamine D :

Au cours de l'IRC, la carence en vitamine D est très fréquente [57].

Le taux de calcitriol s'abaisse parallèlement à la progression de l'IRC de manière nette à partir d'une filtration glomérulaire inférieure à 30 ml/mn. Cette baisse est due à :

- la réduction de la masse rénale capable de fabriquer le calcitriol,
- à l'hyperphosphoremie : la rétention de phosphate peut être au niveau des cellules du tube proximal et agit directement en supprimant la synthèse rénale de calcitriol.
- Diminution de la conversion de calcidiol 25 (OH) D3 en calcitriol 1,25 (OH)₂ D3 par les « toxines urémiques » et l'acide urique.
- mauvais ensoleillement, d'une carence lactée, de la prise d'anticonvulsivant, d'une perte de calcitriol dans les urines en cas de syndrome néphrétique [29].

Le taux sérique de la vitamine D est un bon indicateur du statut vitaminique, idéalement >30 ng/ml et <80ng/ml [90].

➤ **Manifestations cliniques :**

Le déficit en vitamine D :

- peut être à l'origine de défauts de la minéralisation osseuse.
- d'une plus grande incidence de cancers épithéliaux.
- de faiblesse musculaire,
- d'infections et d'anomalies de l'immunité
- risque d'hypocalcémie et d'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) qui constitue la cause principale d'ostéoporose secondaire.
- l'aggravation des calcifications cardiovasculaires et probablement une surmortalité.
- Le risque de chutes et de fractures, multiplié par 4 chez les dialysés de sexe féminin
- L'ostéomalacie. [14, 57,77].

3.4. Hyperparathyroïdie secondaire :

3.4.1. Les Causes :

Les principales causes de l'hyperparathyroïdie secondaire sont

- Insuffisance rénale dont le débit de filtration glomérulaire est < 60 ml/min (rétention de phosphore).
- hyperparathyroïdie secondaire à l'hypocalcémie résultante de la diminution de la synthèse rénale de calcitriol.
- La diminution du calcitriol entraînant une diminution du rétrocontrôle de la PTH explique également une augmentation de la PTH.
- Hyperparathyroïdie secondaire de l'hypercalciurie rénale [27].

Les valeurs de référence habituelles pour la PTH chez un sujet sain sont : 15–65 pg/mL [36] chez un hémodialysés chroniques sont de 2 à 9 fois la valeur supérieure [56].

3.4.2. Manifestations cliniques :

La PTH élevée de manière chronique est responsable d'une :

- hyperplasie des glandes parathyroïdiennes.
- inhibition de la synthèse de collagène,
- stimulation ostéoblastique
- d'une prolifération des cellules immatures avec accumulation de cellules fibroblastiques. Dans cette situation, l'ostéite fibrokystique est prédominante.
- l'hyperparathyroïdie secondaire (HPS) a été impliquée comme facteur causal de l'hypertension artérielle de l'IRC [27].
- l'hyperparathyroïdie a été associée avec les antécédents d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque congestive [14].

3.5. Phosphatases alcalines totales (PAL) :

Les PAL sont exprimés à la surface cellulaire des odontoblastes, des chondrocytes et des ostéoblastes. Elles jouent un rôle dans la minéralisation de la matrice extracellulaire, le taux de PAL est augmenté dans l'IRC à cause de :

Chapitre IV : Trouble phosphocalcique en Hémodialyse

- l'ostéomalacie.
- l'hyperparathyroïdie [51].

Les PAL donnent donc une information sur l'activité osseuse ostéoblastique, généralement, un taux très élevé est synonyme d'ostéite fibreuse [29].

Tableau 8 : Valeurs usuelles de PAL à jeun et au repos (technique standardisée à 37°C) [21].

Enfants	0-2 mois	135-310 U/l
	2-6 mois	107-375 U/l
	6 mois – 3 ans	135-310 U/l
	3-15 ans	120-400 U/l
adulte	Homme	40-120 U/l
	Femme 15-40 ans	40-120 U/l
	Femme > 40 ans	40-135 U/l

LA PARTIE PRATIQUE

1. Objectif :

➤ Objectif principale :

Notre objectif principal du travail est d'apprécier les troubles phosphocalciques en hémodialyse.

➤ Objectif secondaire :

Notre objectif secondaire est d'évaluer l'efficacité du traitement sur les troubles phosphocalciques en hémodialyse.

2. Méthodologie

➤ Type et la durée d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, qui porte sur une période de 12 mois ; de 1 janvier 2019 à 31 décembre 2019.

➤ Lieu de l'étude :

L'étude a été réalisée dans l'unité thérapeutique d'hémodialyse de service de néphrologie de l'EHS de TOT Blida.

➤ Population de l'étude :

82 malades hémodialysés chroniques bénéficiant de 3 séances d'hémodialyse par semaine au niveau de l'unité thérapeutique d'hémodialyse ont été incluses dans l'étude.

➤ Critères d'inclusions :

Tous les patients hémodialysés chroniques au niveau de la structure étaient inclus dans notre étude.

➤ Critères d'exclusions :

on a exclu de cette étude tous les patients dialysé en urgence.

➤ Collecte des données :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des malades à l'aide d'une fiche technique. A partir de chaque dossier ont été relevés :

- Les paramètres sociodémographiques : âge et sexe.
- Les paramètres cliniques :

Les étiologies, nombre de séance, l'ancienneté d'hémodialyse.

- Les paramètres biologiques :

Le taux de la calcémie, le taux de la Phosphorémie, le taux de la PTH, le taux de la vitamine D, le taux de la phosphatase alcaline totale.

➤ Limites du travail :

- Absences de bilans complets contenant tous les paramètres de notre étude dans l'archive de l'unité en tenant en compte que les bilans sont faits ailleurs et non pas au niveau du laboratoire de l'unité.
- Dossiers médicaux incomplets et inorganisés.
- Difficultés de communication avec les patients.

3. Résultats:

3.1. Répartition des malades selon l'âge :

L'âge moyen de la population étudiée est de 48 ans, dont les extrêmes s'étalent de 10 à 91 ans.

Tableau 9 : Répartition des malades en fonction de l'âge

l'âge	Effectif	Pourcentage%
10-20 Ans	8	9,76
21-40 Ans	18	21,95
41-60 Ans	36	43,90
61-80 Ans	17	20,73
>80 Ans	3	3,66
Total	82	100

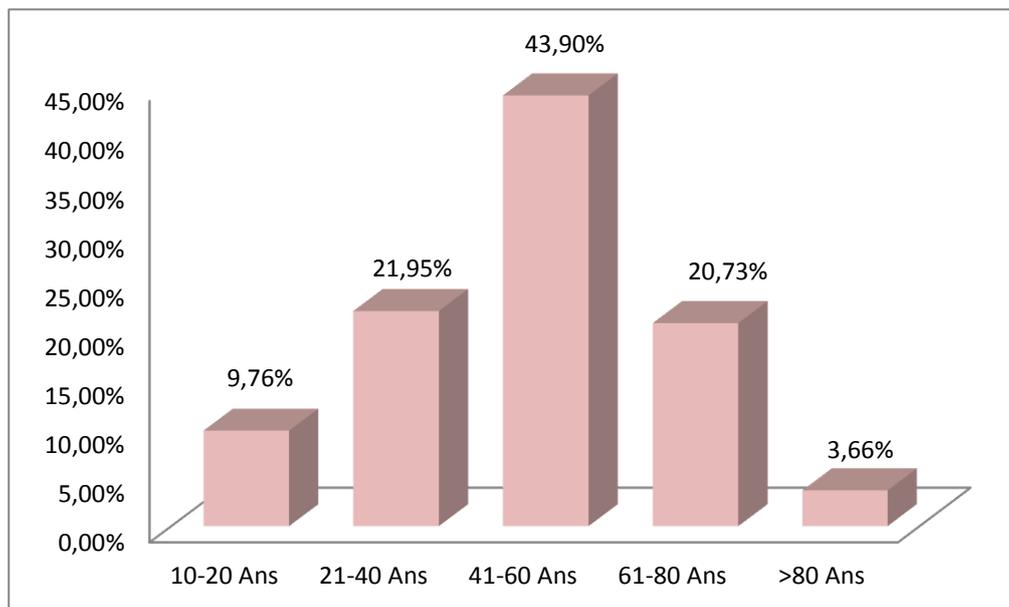


Figure 20 : Répartition des malades selon l'âge.

Notre étude a montré que la tranche d'âge la plus atteinte était celle de 41-60 ans avec une fréquence de 43,90%. Par contre les patients les plus âgés ainsi que les sujets jeunes ayant des taux bas.

3.2. Répartition des malades selon le sexe :

Notre série regroupe 82 hémodialysé dont 49 étaient de sexe masculin (soit 59,76% des patients) ; et 33 étaient de sexe féminin (soit 40,24 % des patients). Nous avons noté une prédominance masculine avec un sexe ratio (H/F) est de 1,48.

Tableau 10 : Répartition des malades selon le sexe

sexe		Effectif	Pourcentage%
homme		49	59,76
femme	total	33	40,24
	Préménopausée	15	/
	postménopausée	18	/
total		82	100

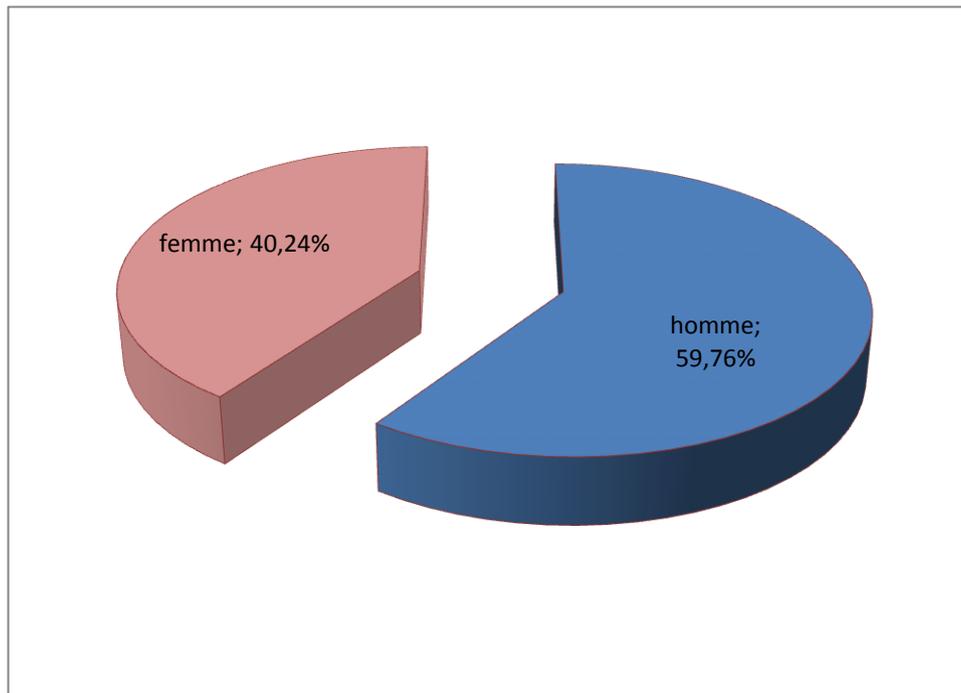


Figure 21 : Répartition des patients selon le sexe.

D'après ces résultats on note que l'insuffisance rénale terminale est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. Certains chercheurs ont postulé que la fonction rénale décline plus vite chez les hommes parce qu'ils accumulent plus de facteurs de risque classiques, et qu'ils ont un style de vie plus risqué. Par exemple, les hommes consomment plus de sel, de phosphore et de protéines, et sont plus souvent obèses et / ou hypertendus, ainsi les femmes préménopausées semblent être protégées contre la progression de la maladie rénale, en comparaison des femmes postménopausées, suggérant un effet réno-protecteur des œstrogènes [101] et une meilleure capacité de renouvellement des cellules tubulaires [2].

3.3. Réparation des malades selon l'étiologie :

Tableau 11 : répartition des hémodialysés selon l'étiologie

	EFFECTIF	%
NEPHROPATHIE DIABETIQUE	14	17,07%
NEPHROPATHIE HYPERTENSIVE	16	19,51%
NEPHROPATHIE GLOMERULAIRE	8	9,76%
NEPHROPATHIE INTERSTITIELLE	1	1,22%
HEREDITAIRE : POLYKYSTOSE	2	2,44%
MAL FORMATION	4	4,88%
INDETERMINEE	34	41,46%
AUTRES	3	3,66%
TOTAL	82	100,00%

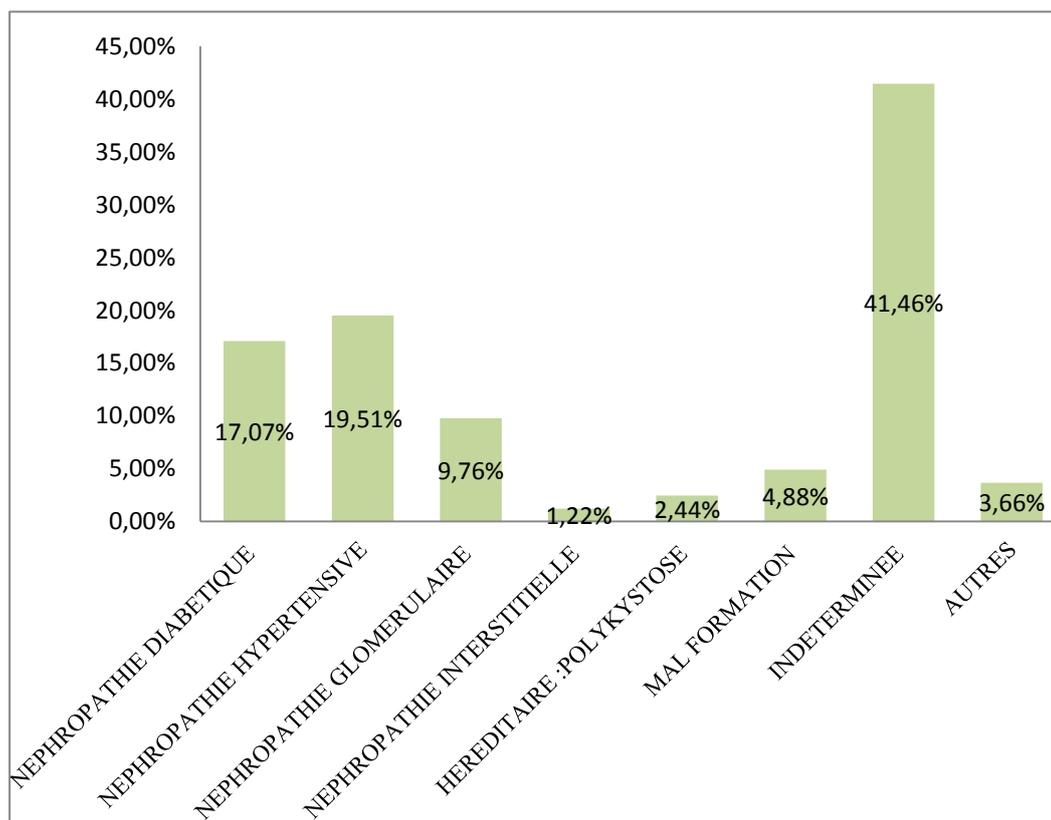


Figure 22 : Répartition des hémodialysés selon l'étiologie.

Les étiologies à l'origine de l'insuffisance rénale chronique terminale en hémodialyse étaient d'origine indéterminée dans 41.46% des cas, par ailleurs la néphropathie était

d'origine hypertensive dans 19.51 %, diabétique dans 17.07 %, glomérulaire dans 9.76 % des cas, malformative dans 4.88%,héréditaire dans 2.44% et d'origine interstitielle dans 1.22% des cas.

3.4. Répartition des malades selon l'ancienneté de l'hémodialyse :

L'ancienneté moyenne de l'hémodialyse était de 8 ans.

Tableau 12 : Répartition des malades selon l'ancienneté de 'hémodialyse

Ancienneté d'hémodialyse	l'effectif	Pourcentage %
0-5 Ans	31	37,80
6-10 Ans	13	15,85
11-15 Ans	6	7,32
16-20 Ans	9	10,98
21-25 Ans	2	2,44
26-30 Ans	1	1,22
indéterminé	20	24,39
total	82	100

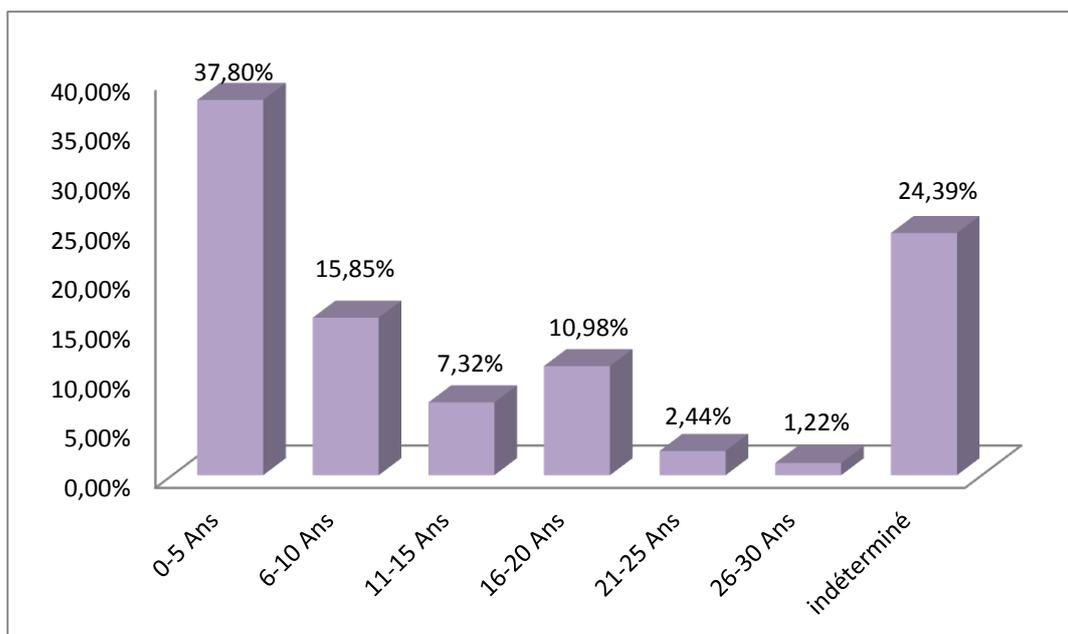


Figure 23 : Répartition des malades selon l'ancienneté d'hémodialyse.

Dans notre série 37,80 % des patients avaient une ancienneté d'hémodialyse de 0 à 5 ans ; de 6 à 10 ans pour 15,85 % des patients; entre 11 à 15 ans pour 7,32 % ; de 16 à 20 ans pour 10,98 % ; de 21 à 25ans pour 2,44% et 1,22 % des patients avaient une ancienneté d'hémodialyse entre 26 à 30 ans.

3.5. Répartition des malades selon le nombre de séances de l'hémodialyse :

Tableau 13 : Répartition des malades selon le nombre de séances de l'hémodialyse.

Nombre des séances par semaine	Effectif	Pourcentage %
1	0	0
2	0	0
3	82	100
Total des patients	82	100

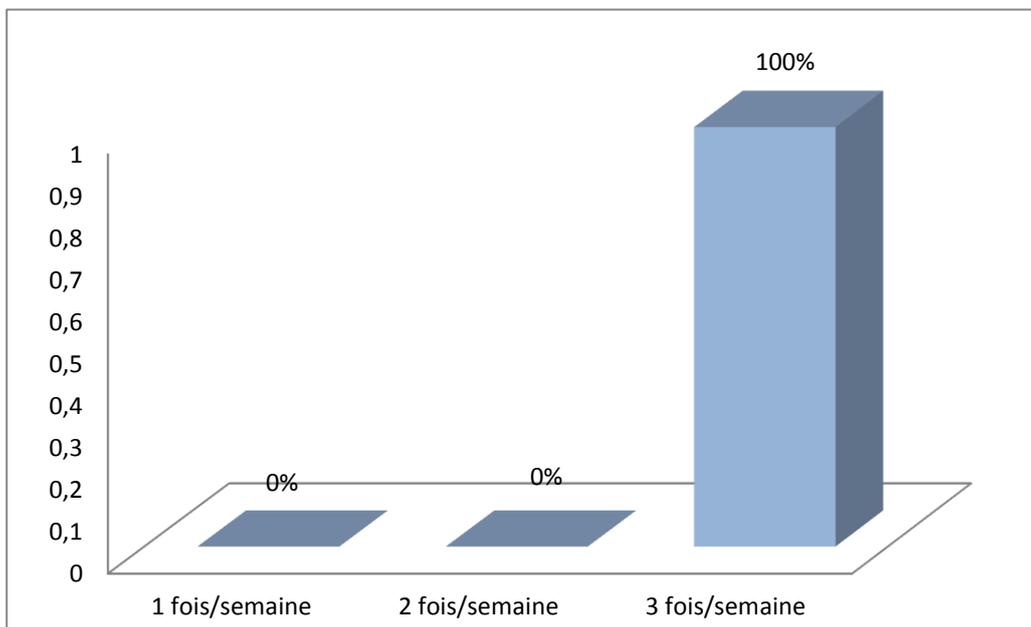


Figure 24 : répartition des malades selon les nombres des séances.

Dans notre série : 100% des patients ont fait l'hémodialyse 3 fois par semaine.

3.6. Répartition des malades selon le groupe sanguin :

Tableau 14 : répartition des malades selon le groupe sanguin.

		EFFECTIF	%
A	A ⁺	15	18,29%
	A ⁻	5	6,10%
B	B ⁺	18	21,95%
	B ⁻	1	1,22%
AB	AB ⁺	6	7,32%
	AB ⁻	0	0,00%
O	O ⁺	32	39,02%
	O ⁻	5	6,10%
TOTAL		82	100,00%

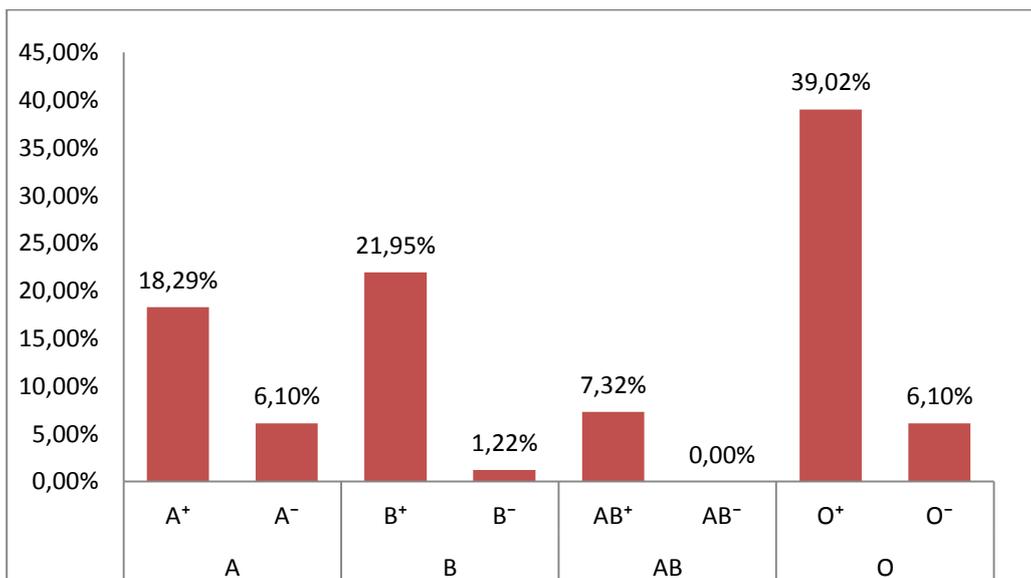


Figure 25 : répartition des malades selon le groupe sanguin.

39.02% des malades avaient un groupe sanguin O⁺ , alors que 21.95 % étaient de groupe sanguin B⁺ ,18.29% appartenaient à la catégorie A⁺ et 7.32% à la catégorie AB⁺ , 6.10% avaient un groupe A⁻ , le groupe O⁻ ayant un même pourcentage de 6.10% et 1.22 % sont de groupe B⁻ .

3.7. Répartition des malades selon le taux de la calcémie :

La moyenne du calcium calculé est de 87,55 mg/l avec un écart type de 9,5.

Tableau 15 ; Répartition des malades selon le taux de la calcémie chez les hémodialysés.

Variation de la calcémie	Effectif	Pourcentage %
Normocalcémie (88-104mg/l)	34	59,65
Hypocalcémie (<88 mg/l)	23	40,35
hypercalcémie (>104 mg/l)	0	0,00
Total	57	100

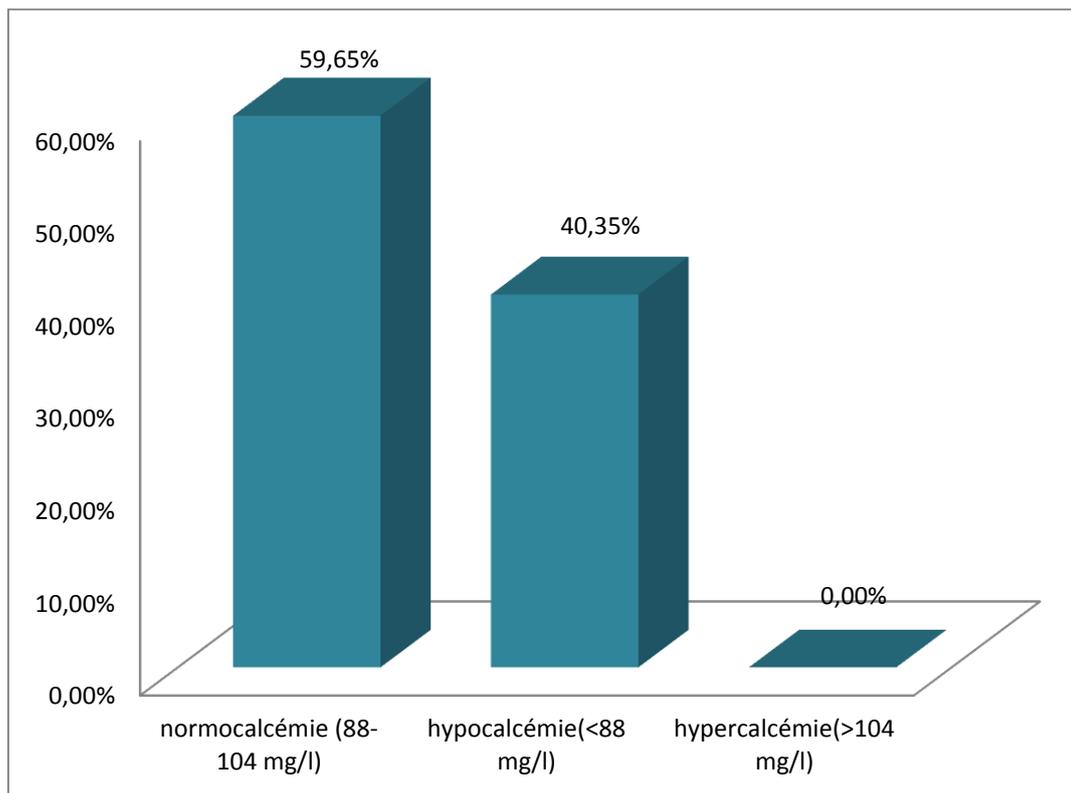


Figure 26 : Répartition des malades selon Le taux de la calcémie.

Selon les résultats, 59.65% avaient une calcémie normale, 40.35% des patients avaient une hypocalcémie, aucune hypercalcémie n'était observée.

3.8. Répartition des malades selon le taux de la Phosphorémie :

La Phosphorémie moyenne est 51,93 mg/l, avec un écart type de 2,34.

Tableau 16 : répartition des malades selon le taux de la Phosphorémie.

	EFFECTIF	%
NORMOPHOSPHOREMIE 25-45mg/L	19	32,20%
HYPOPHOSPHOREMIE <25mg/L	3	5,08%
HYPERPHOSPHOREMIE >45mg/L	37	62,71%
TOTAL	59	100,00%

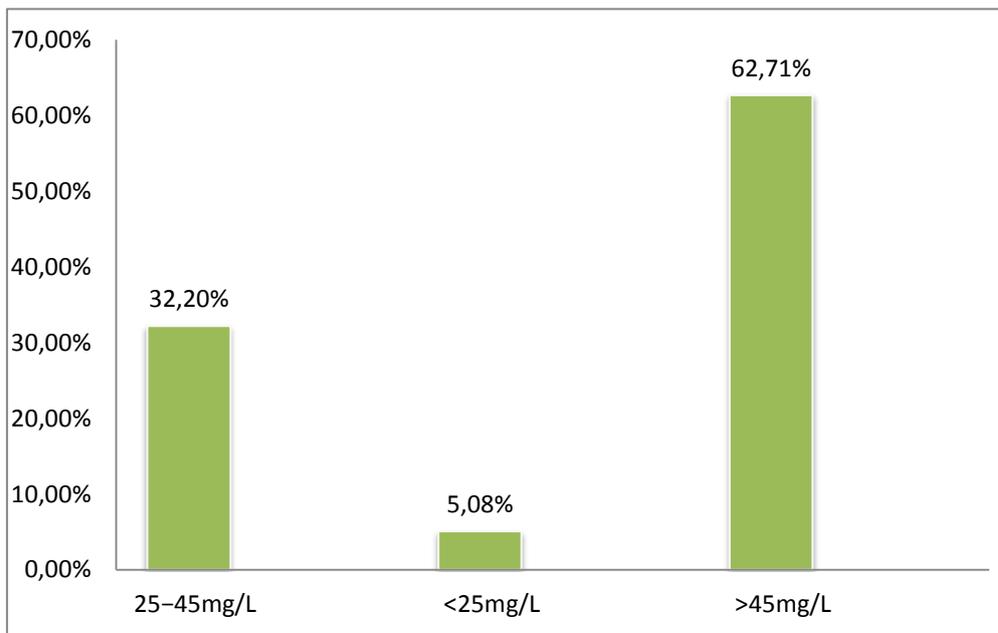


Figure 27 : répartition des malades selon le taux de la Phosphorémie.

62.71% des patients hémodialysés avaient une hyperphosphoremie alors que 32.20% étaient dans les normes et 5.08% exprimaient une hypophosphorémie.

3.9. Répartition des malades selon le taux de la PTH:

Pour la PTH : la moyenne est 619,31 pg/ml avec un écarte type de 660,22.

Tableau 17 : Répartition des malades selon le taux de la PTH.

Valeurs de la PTH (pg/ml)	Effectif	Pourcentage%
<100	16	28,07
100-300	7	12,28
300-900	19	33,33
900-1200	10	17,54
1200-2000	3	5,26
>2000	2	3,51
Total	57	100

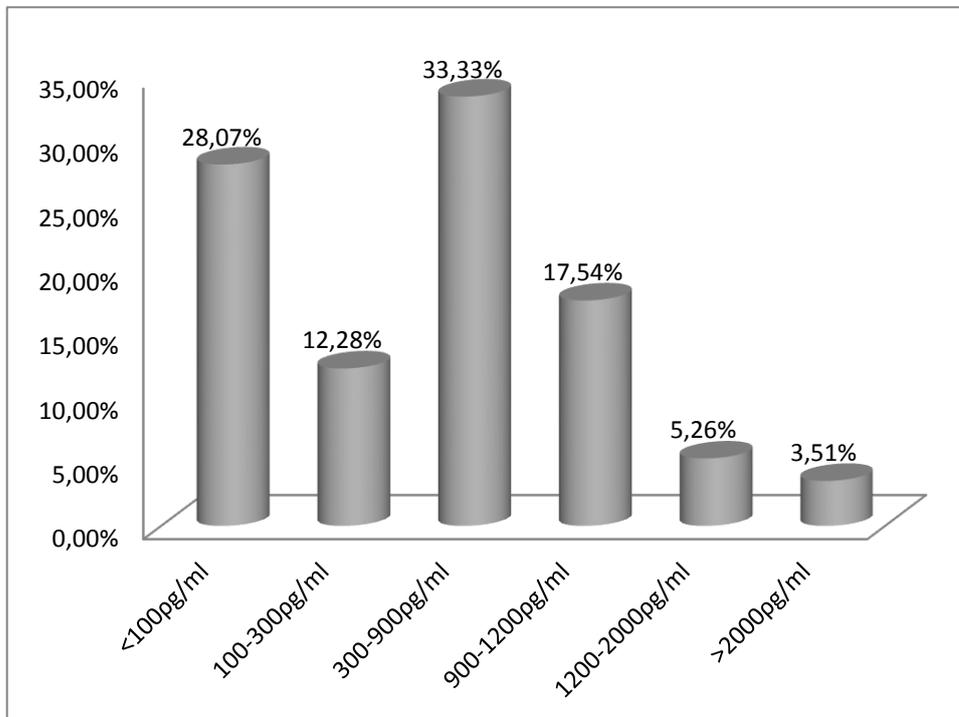


Figure 28 : Répartition des malades selon le taux de la PTH.

Selon notre étude: 28.07% des patients avaient une valeur de PTH inférieure à 100 $\mu\text{g/ml}$, 12.28% des patients avaient des valeurs de PTH étaient entre 100 à 300 $\mu\text{g/ml}$, 33.33% des patients avaient une valeur de 300 à 900 $\mu\text{g/ml}$, 17.54 % des patients avaient une valeur de 900 à 1200 $\mu\text{g/ml}$, de 1200 à 2000 $\mu\text{g/ml}$ pour 5.26% et supérieur à 20000 $\mu\text{g/ml}$ pour 3.51% .

3.10. Répartition des malades selon le taux de la vitamine D:

La moyenne de la vitamine D est de 29.69 ng/ml avec un écart type de 20.24

Tableau 18 : répartition des malades selon le taux de la vitamine D

	EFFECTIF	%
Hypovitaminose D <30ng/ml	29	58,00%
Vitamine D normale 30-80ng/ml	20	40,00%
Toxicité potentielle >80ng/ml	1	2,00%
TOTAL	50	100,00%

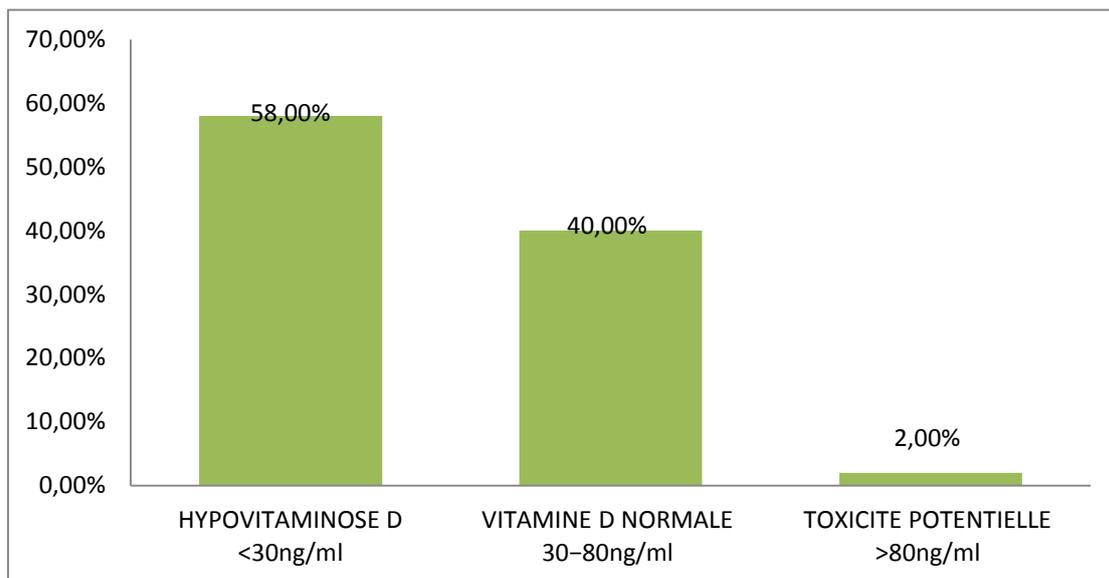


Figure 29 : répartition des malades selon le taux de la vitamine D.

Une hypovitaminose D significative était marquée chez 58% tandis que 40 % seulement avaient une vitamine D normale. Une toxicité potentielle a été marquée chez 2%.

3.11. Répartition des malades selon le taux des phosphatases alcalines :

Pour les phosphatases alcalines : la moyenne est 401,145 U/l avec un écarte type de 562,45.

Tableau 19 : Répartition des malades selon le taux des phosphatases alcalines.

Valeur de la PAL (U/l)	Effectif	Pourcentage%
PAL normal	9	29,03
Hyper PAL	20	64,52
Hypo PAL	2	6,45
Total	31	100,00

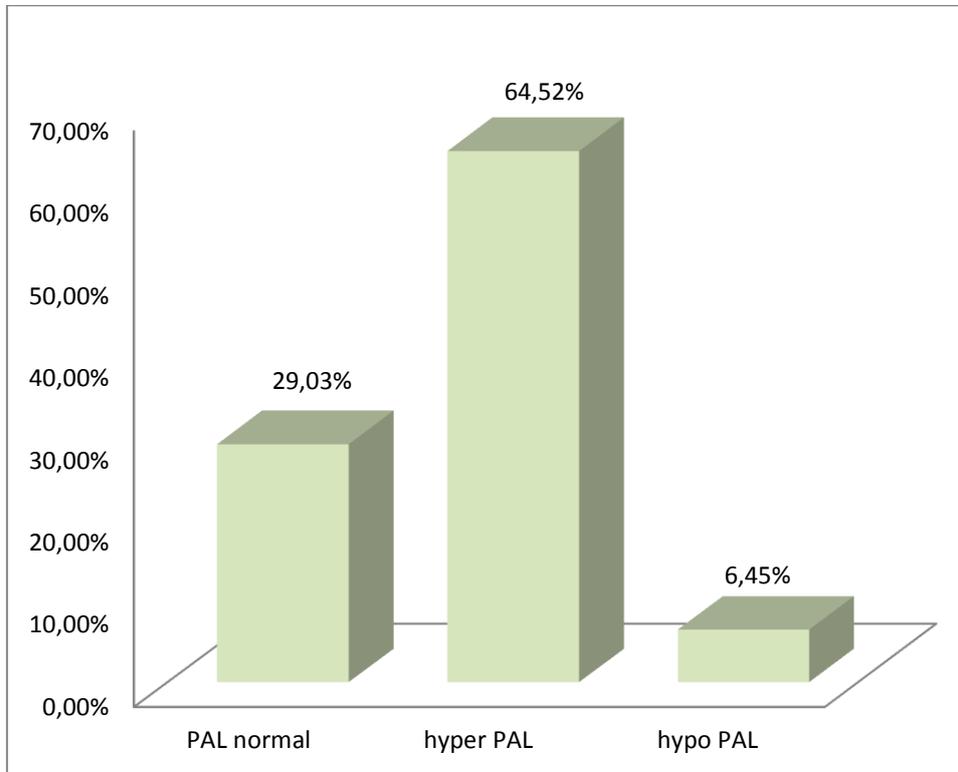


Figure 30 : Répartition des malades selon le taux de la phosphatase alcaline.

Notre étude a montré que 64.52% des patients avaient une hyper PAL ,29.03 % des patients avaient une PAL normale, 6.45% avaient une hypo PAL.

3.12. Les données évolutives :

3.12.1. Moyennes annuelles des paramètres biologiques :

Tableau 20: l'évolution des paramètres biologiques pendant l'année d'étude 2019.

La Paramètre biologique	La moyenne dans une année (2019)
Calcémie	87,55 mg/l
Phosphorémie	51,93 mg/l
parathormone	619,31 ρg/ml
Vitamine D	29,69 ng/ml
Phosphatase alcaline	401,145 UI/l

Selon notre étude, la moyenne de chaque paramètre biologique indiquant le statut phosphocalcique chez l'hémodialysé chronique était proche de la valeur normale recommandé [59], cela montre la bonne prise en charge des patients présentant un déséquilibre phosphocalcique.

3.12.2. Evolution trimestrielles des paramètres biologiques :

Tableau 21 : moyennes trimestrielles des paramètres biologiques.

Trimestres	Calcémie mg/l	Phosphorémie mg/l	PTH ρg/ml	Vitamine D ng/ml	PAL UI/l
1	86,88	58,33	594,76	20,32	424,99
2	86,04	53,33	571,69	26,35	398,255
3	88,6	51,43	580,61	33,06	388,91
4	89,07	50,95	560,57	35,77	391,41

3.12.2.1. Evolution de la calcémie :

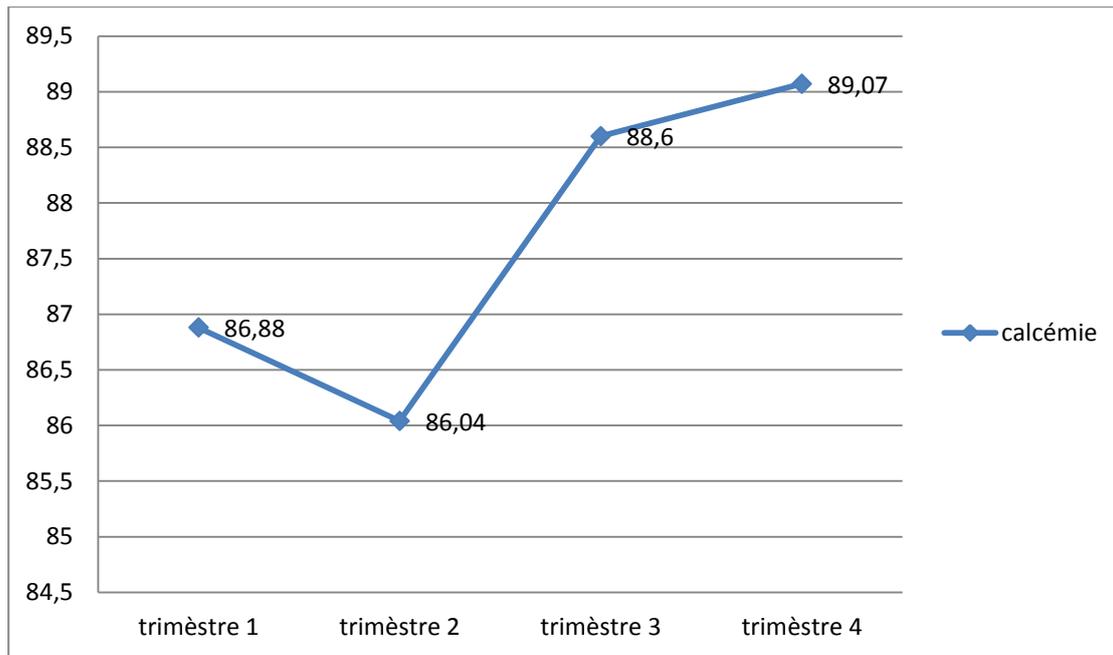


Figure 31 : évolution de la calcémie (mg/l).

Selon les résultats de notre étude , la calcémie moyenne balançait entre une hypocalcémie légère au début de l'année et une calcémie normale proche de la limite inférieure des normes recommandés , allant selon notre courbe de 86.88 mg/l à 89.09 mg/l , ce qui confirme une correction de l'hypocalcémie .

3.12.2.2. Evolution de la phosphorémie :

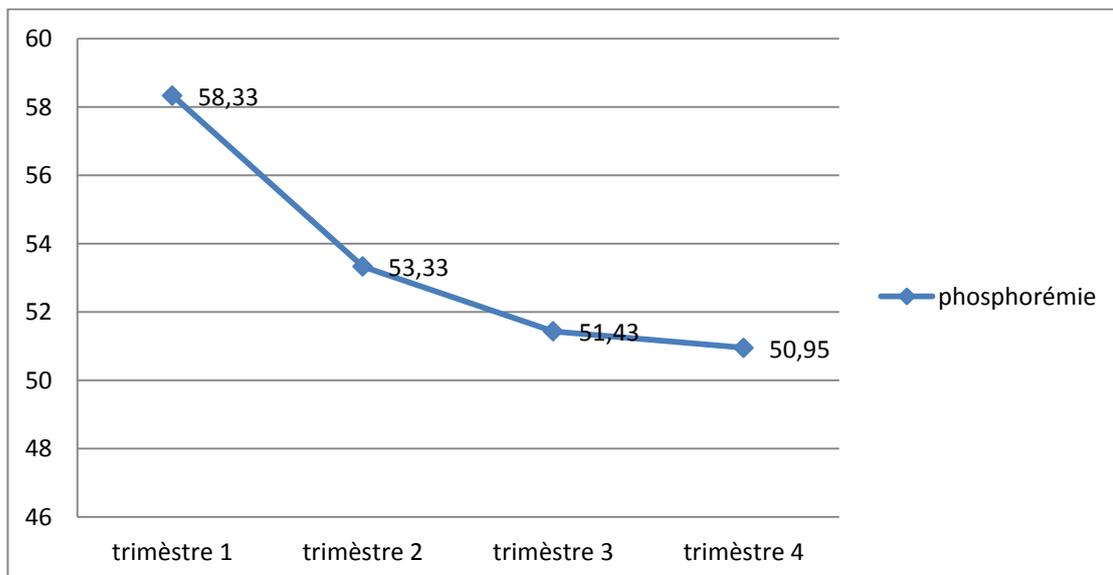


Figure 32 : évolution trimestrielle de la phosphorémie (mg/l).

Notre étude montre une diminution de taux moyen de la phosphorémie au cours d'une année, elle était élevée au premier trimestre avec un taux moyen égale à 58.33 mg/l, en atteignant 50.95 mg/l vers le dernier trimestre, cela signifie qu'une stratégie thérapeutique dans le but d'atteindre la valeur souhaitable de phosphorémie s'est installée, et est réussie.

3.12.2.3. Evolution de la PTH

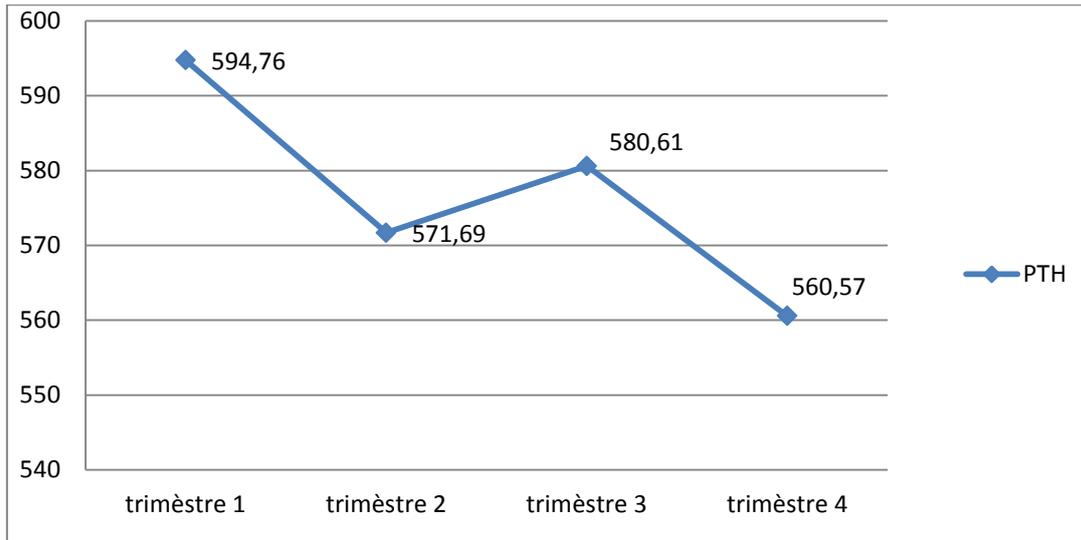


Figure 33 : évolution de la PTH (pg/ml).

L'évolution de la PTH chez nos patients au cours de l'année de notre étude était en faveur d'une diminution, allant de 594,76 pg/ml au premier trimestre, jusqu'au 560,57 pg/ml vers le dernier trimestre, ce qui confirme l'efficacité de la stratégie adoptée contre l'élévation de la PTH.

3.12.2.4. Evolution de la vitamine D :

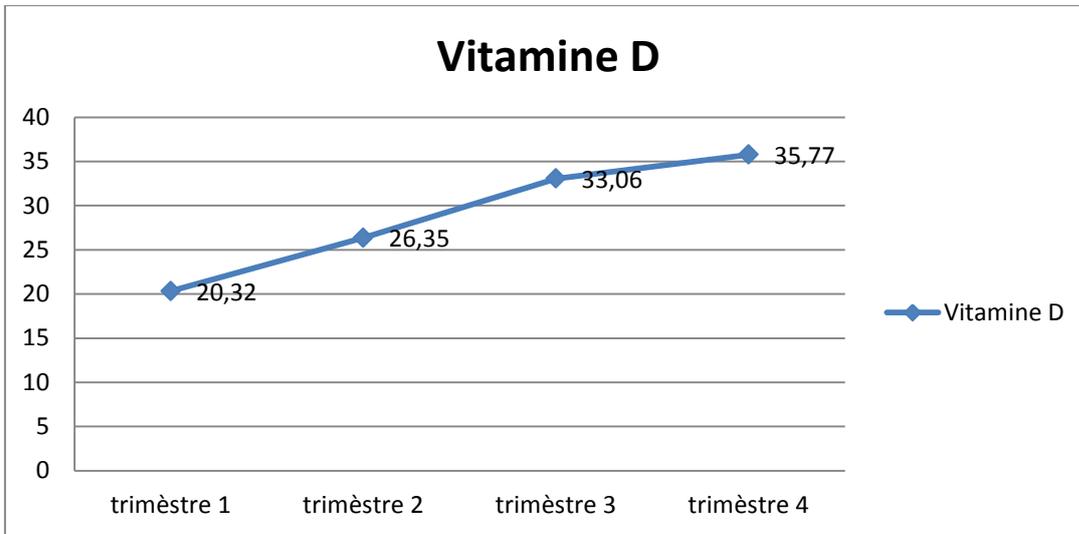


Figure 34 : évolution trimestrielle de la Vitamine D (ng/l).

Selon nos résultats, le taux moyen de la vitamine D était en progression tout au long de l'année de l'étude, allant de 20.32 ng/ml à 35.77 ng/ml.

3.12.2.5. Evolution de PAL :

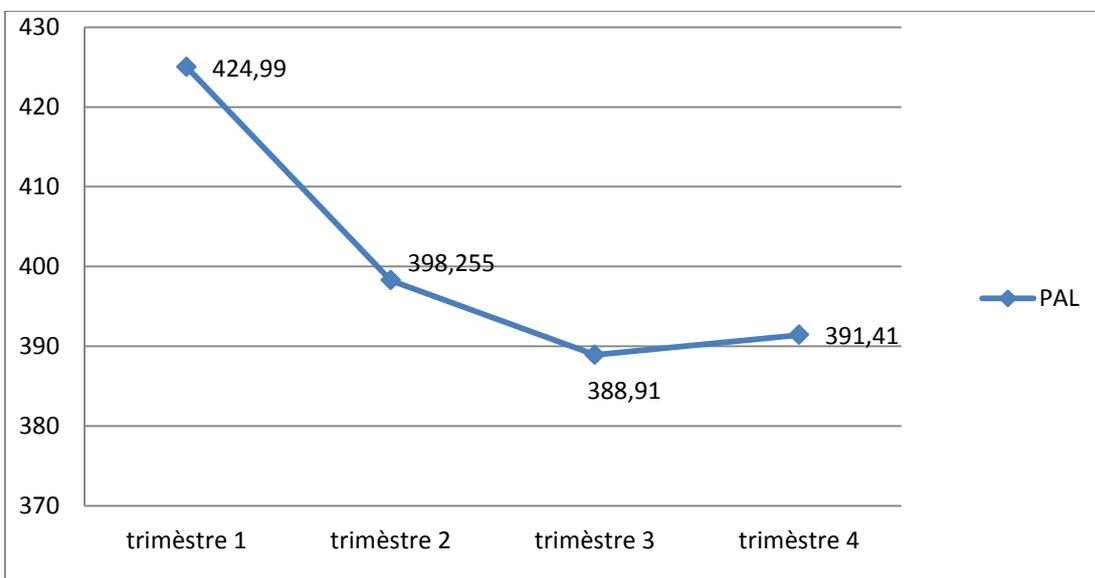


Figure 35 : évolution trimestrielle de PAL (UI/l) .

3.13. Les données thérapeutiques :

3.13.1. Répartition des malades selon la prise des médicaments :

Tableau 22 : répartition des malades selon la prise des médicaments.

	EFFECTIF	%
AUCUN	17	21%
CALCIUM PER OS	4	5%
CALCIUM+RENAGEL	5	6%
CALCIUM+VITAMINE D	18	22%
CALCIUM+CINACALCET	10	12%
CALCIUM+UN ALPHA	10	12%
CINACALCET+RENAGEL+UN ALPHA	4	5%
CINACALCET+RENAGEL+VITAMINE D	4	5%
CALCIUM+CINACALCET+VITAMINE D	10	12%
TOTAL	82	100%

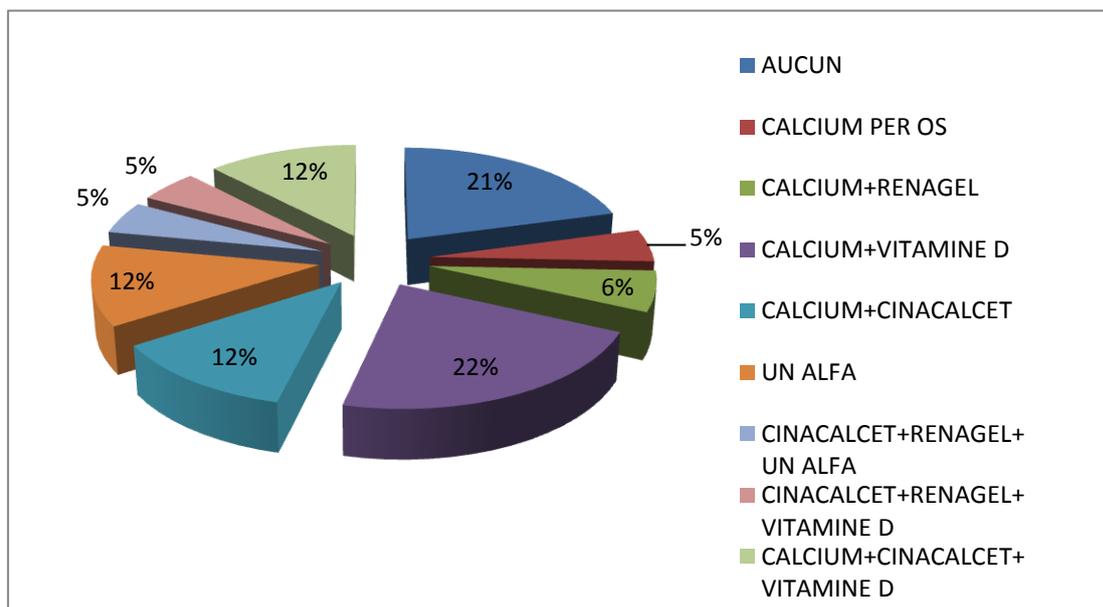


Figure 36 : répartition des malades selon la prise des médicaments.

Selon notre étude , 22% des malades hémodialysés prenaient du Calcium + vitamine D, alors que 21% ne prenaient aucun traitement médicamenteux,

6% des malades ont pris Calcium +Renagel, tandis qu'un pourcentage de 5% était significatif de chacune des catégories suivantes ; Calcium per os, Cinacalcet+Renagel+Vitamine D et Cinacalcet+Renagel+Un alpha.

12% des hémodialysés prenaient du Calcium +Cinacalcet, un même pourcentage présente les malades ayant pris le Un-Alfa et égale aussi le pourcentage des malades ayant pris comme association du Calcium +Cinacalcet + vitamine D.

3.13.2. Prise des médicaments et paramètres biologiques

tableau 23 : prise des médicaments et paramètres biologiques

PRISE DES MEDICAMENTS		EFFECTIF	PARAMETRES BIOLOGIQUES (moyennes)			
			calcémie	phosphorémie	VITAMINE D	PTH
aucun traitement		17	89,54	43,86	41,28	273,76
Calcium per os	prise	4	95,56	63,85	35,76	198,73
	non prise	78	82,24	47,19	24,87	113,93
Calcium+Renagel	prise	5	88,32	77,68	23,7	693,68
	non prise	77	87,47	49,54	30,35	613,69
Calcium+Vitamine D	prise	18	80,89	45,65	29,65	344,23
	non prise	64	89,71	54,07	29,7	726,65
Calcium+Cinacalcet	prise	10	91,33	59,89	28,03	1270,1
	non prise	72	87,18	51,02	29,83	528,21
Calcium+Un alfa	prise	10	86,17	52,57	23,09	485,17
	non prise	72	87,77	51,82	38,67	641,21
Cinacalcet+Renagel+Un alfa	prise	4	83,91	50,68	25,33	624,92
	non prise	78	87,82	50,02	29,69	619,33
Cinacalcet+Renagel+Vitamine D	prise	4	84,11	65,87	17,85	1429,4
	non prise	78	87,8	50,91	30,71	558,17
Calcium+Cinacalcet+Vitamine D	prise	10	80,99	48,8	23,29	869,22
	non prise	72	88,78	52,49	30,73	572,45

D'après les résultats obtenus, la population qui ne prenait aucun traitement à l'époque soit 17 malades, présentait des paramètres biologiques déterminants du statut

phosphocalcique dans les normes [59], cela peut confirmer qu'un objectif d'un traitement précédent a été maintenu.

Le groupe des patients ayant pris Calcium per os soit 4 malades, avait une calcémie moyenne dans les normes internationales situant entre 88-104 mg/l [8,88], ce qui signifie une bonne réponse au traitement, et que la stratégie traitant une hypocalcémie avec des suppléments calciques était efficace [59].

Le groupe de patients ayant pris comme traitement Calcium + Renagel soit 5 patients, présentait un taux moyen de phosphorémie égale à 77.68 mg/l, c'est un taux qui reflète une hyperphosphorémie, la persistance de cette dernière peut être due à une malobservance du traitement par les patients, le non-respect de régime et d'apport alimentaire à titre d'exemple [59] ou ça revient au coût du traitement par Renagel qui est cher.

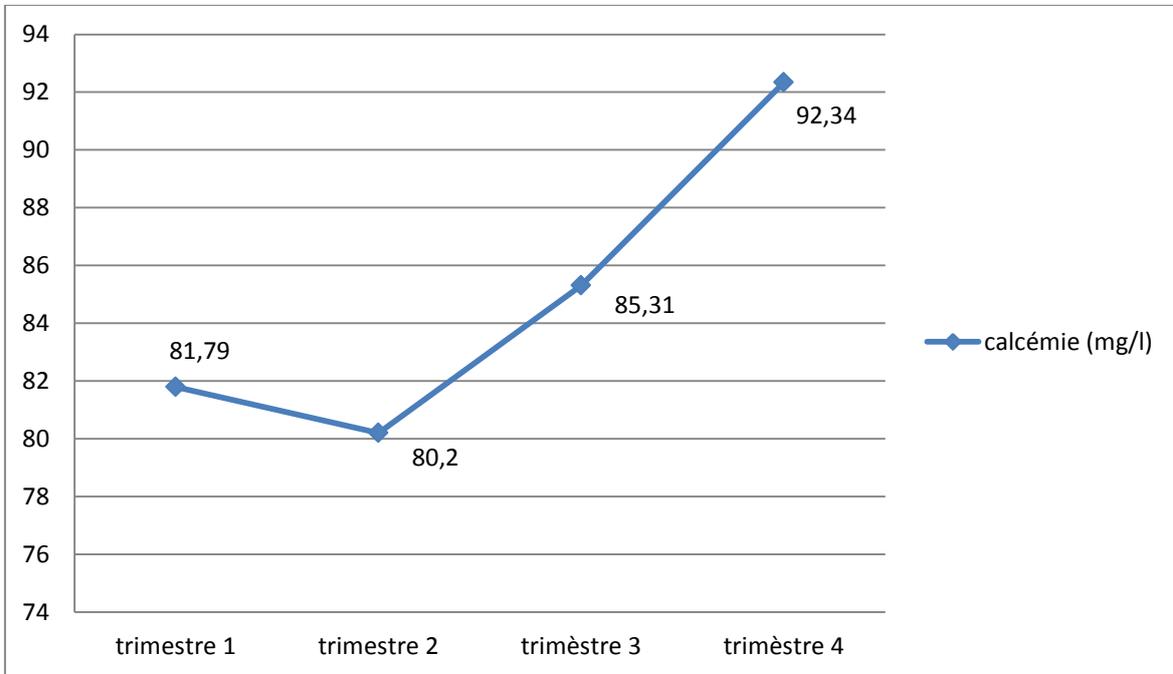
Les malades traités par Calcium+Cinacalcet, leurs taux moyen de PTH était 1270,1(ρg/ml), en le comparant avec le taux normal recommandé pour un hémodialysé chronique [56], il apparaît un taux élevé, le taux moyen de PTH chez la population traitée par Cinacalcet+Renagel +Vitamine D était plus élevé, par contre les malades ayant pris Calcium+Cinacalcet+Vitamine D, présentaient un taux moyen de PTH proche des normes recommandés. et ceux qui ont pris Cinacalcet+Renagel+ Un-Alfa présentaient un taux beaucoup plus proche de la valeur normale souhaitée.

Les patients traités par Calcium+ Vitamine D avaient un taux moyen de Vitamine D égale à 29,65 (ng/l), c'est un taux proche de l'intervalle normal de la Vitamine D (de 30 à 80 ng/ml) [90]. alors que la population traitée par Calcium+Un-Alfa présentaient un taux moyen 38,67(ng/ml), c'est un taux souhaitable dans la prise en charge d'une hypovitaminose D et qui signifie une bonne efficacité du traitement choisi.

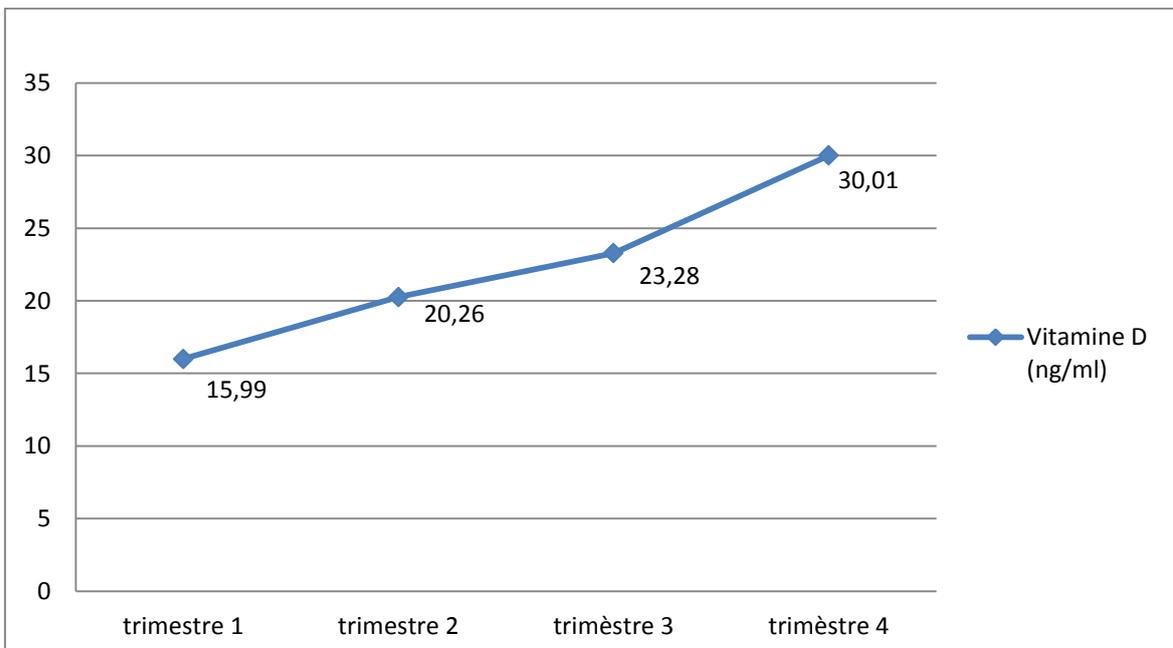
3.13.2.1. Evolution de la calcémie chez la population qui prend

Calcium+Vitamine D :

➤ calcémie (mg/l)



➤ Vitamine D



3.13.2.2. Evolution de la phosphorémie chez la population qui prend Calcium+Renagel :

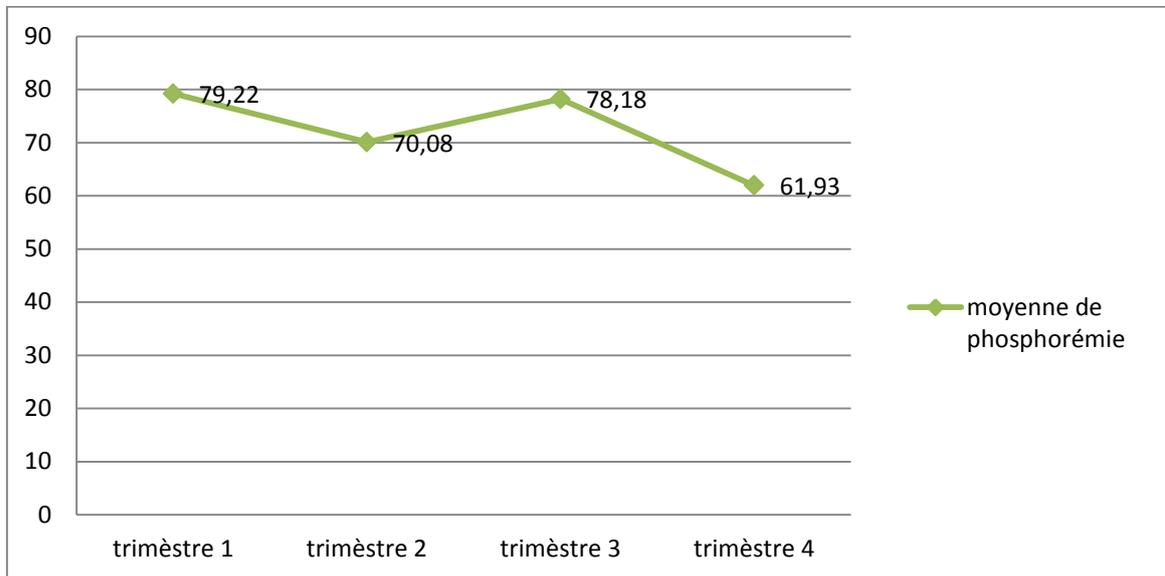


Figure 37 : évolution de la phosphorémie chez la population qui prend Calcium+Renagel (mg/l).

Selon notre étude, la valeur moyenne de la phosphorémie chez la population qui prenait du Calcium+Renagel était au 1^{er} trimestre 79.22 mg/l , alors qu'elle avait une valeur moyenne de 61.93 mg/l vers le dernier semestre , ce qui explique l'efficacité du traitement (Renagel) qui tend à diminuer l'excès de phosphore par chélation [59].

3.13.2.3. Evolution de la PTH chez la population qui prend

Calcium+cinacalcet :

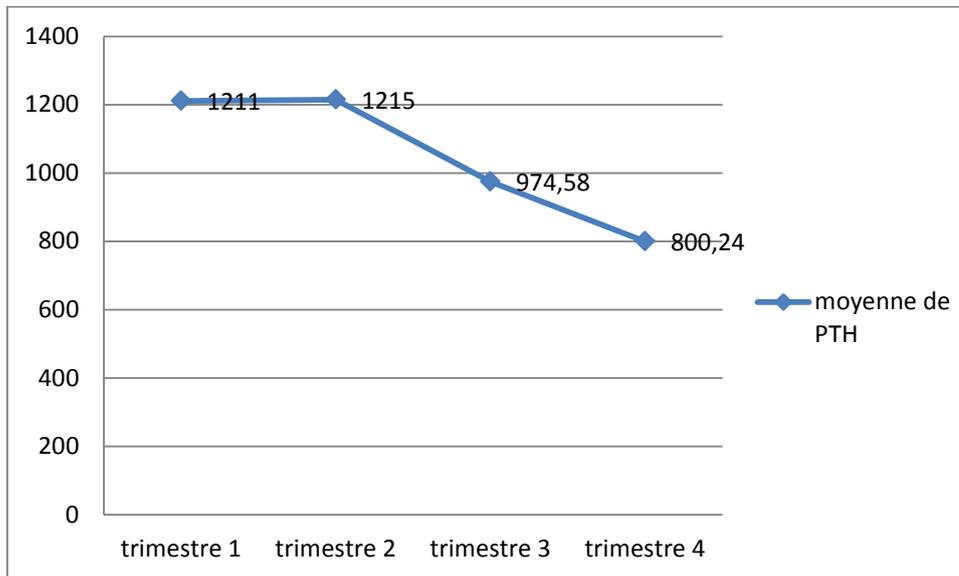


Figure 38 : Evolution de la PTH chez la population qui prend Calcium+Cinacalcet (pg/ml).

Figure 38 : Evolution de la PTH chez la population qui prend Calcium+Cinacalcet (pg/ml).

On remarque que la population qui prend du Calcium+Cinacalcet avait un taux moyen élevé de PTH les deux premiers trimestres atteignant une moyenne de 1215 (pg/ml) , qui s'abaissait à partir du 3ème trimestre avec une moyenne de 974.58 (pg/ml) alors que la moyenne dans le dernier trimestre était 800.24 (pg/ml) ,cette moyenne reste toujours supérieure à la valeurs recommandée pour l'hémodialysé chronique (9 fois la valeur supérieur chez un sujet normal [56]) mais moins abaissée par rapport à la moyenne du premier trimestre , ce qui argumente l'efficacité de Cinacalcet qui agit contre l'élévation de la PTH [33].

4. Discussion

4.1. Etude épidémiologique :

Dans notre étude nous avons travaillé sur 82 malades.

Au terme de notre étude et d'après les résultats obtenus on note une fréquence plus élevée de la maladie au niveau la tranche d'âge de 41 à 60 ans ,par contre, la fréquence se trouve la plus basse chez les patients les plus jeunes et les plus âgés. Nos résultats sont conformes à ceux rapportés par l'étude réalisée par jousué COULIBALY au niveau de service de Néphrologie et d'hémodialyse de l'Hôpital du Point G Bamako Mali qui montre que la fréquence de l'IRC est faible chez les sujets jeunes ainsi que le sujets âgés par contre la fréquence de la maladie se trouve très élevée dans la tranche d'âge de 41 à 60 ans [29].

De plus on note que la maladie rénale chronique est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes avec un sexe ratio de 1,48 en faveur des hommes. Les femmes semblent être Protégées face à l'IRC que les hommes. Cette différence pourrait être dûe aux œstrogènes endogènes qui ont un effet protecteur, à une hémodynamique rénale plus favorable, et une meilleure capacité de renouvellement des cellules tubulaire [2].

Cette déférence peut avoir aussi comme cause le tabagisme qui possède un effet néfaste sur la vitesse de l'évolution de l'IRC [62].

Les valeurs obtenues dans notre étude sont très proche à ceux cités par l'étude réalisée par Benja Ramilitiana et ses collègues en 2009 au niveau du service de Médecine Interne et Néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire d' Antananarivo à MADAGASCAR, qui rapporte une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,46 en faveur des hommes [92].

L'étiologie de la maladie rénale chronique était réparti comme suit dans notre population :

Néphropathie hypertensive (19,51%), néphropathie diabétique (17,07%), néphropathie glomérulaire (9,76%), népahropathologie de mal formation (4,88%), néphropathie interstitielle (1,22%), héréditaire (2,44%), autre (3,66%) et indéterminé (41,46%).

Les principales causes de MRC restent l'hypertension artérielle et le diabète, représentant près de (50%) des patients atteints d'IRCT [5].

Notre étude a montré une prévalence élevée de néphropathie hypertensive et de néphropathie diabétique. Nos résultats concordent avec ceux obtenus par PHILLIPE MULENGA et ses collègues en 2015 dans le service de Néphrologie et dialyse de CMDC de CONGO qui suggèrent une prévalence élevée d'hypertension artérielle (46,67%) et diabète sucré (25%) comme facteur causale d'IRC[93].

Selon notre étude l'ancienneté moyenne d'hémodialyse était de 8 ans

Une étude menée dans le service de Néphrologie, hémodialyse, transplantation, CHU Mohammed, Oujda, Maroc en 2018 par Meghraoui et ses collègues trouvait la moyenne de l'ancienneté moyenne d'hémodialyse est de 14 ans[95].

Selon notre étude le nombre de séances d'hémodialyse était 3 fois par semaine.

Etude biologique :

Les troubles du métabolisme minéral et osseux (TMO) sont fréquemment observés au cours de la maladie rénale chronique [56] et se voient à partir du stade 3 de cette maladie.

Elles sont caractérisées par :

Une hyperparathyroïdies secondaires, déficit en Vitamine D, hypocalcémie, hyperphosphatémie [68].

L'hypocalcémie est une anomalie fréquente en cas d'IRC du fait d'une carence en vitamine D [26].

D'après notre résultat, la teneur plasmatique en calcium reste dans les normes chez 41,46% des patients hémodialysés, ceci est expliqué par le fait que nos patients sont traités par le calcium.

L'hyperphosphatémie concerne surtout les patients aux stades 5 et 5D de la maladie rénale chronique [56].

La majorité de nos patients (45,12%) présentaient une hyperphosphatémie en raison de l'accumulation de phosphore dans le sang, car le rein n'a plus la capacité d'éliminer [28].

Nos résultats sont en accord avec ceux rapportés par une étude réalisée au niveau du service de Néphrologie du CHU de Youpougon, Abidjan, Côte d'Ivoire, dont la moyenne du phosphore au stade terminale est de 67,66 mg/l [96].

4.2. Etude thérapeutique :

Selon notre étude, 22% des malades hémodialysés prennent du Calcium + vitamine D, alors que 21% ne prenaient aucun traitement médicamenteux,

12% des hémodialysés prenaient du Calcium + Cinacalcet, un même pourcentage présente les malades ayant pris le Un alpha et égale aussi le pourcentage des malades ayant pris comme association du Calcium + Cinacalcet + vitamine D.

6% des malades ont pris Calcium + Renagel, tandis qu'un pourcentage de 5% était significatif de chacune des catégories suivantes ; Calcium per os, Cinacalcet+Renagel+Vitamine D et Cinacalcet+Renagel+Un alpha

ce qui n'est pas concordant avec les résultats dans l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) dont 40% des patients étaient supplémentés par UN-ALFA, 40.90% par Renagel et 5.40% par cinacalcet [94].

CONCLUSION

Conclusion :

La maladie rénale aboutissant à l'insuffisance rénale chronique constitue un vrai problème de santé publique, dont Le contrôle des paramètres biologiques qui déterminent le statut phosphocalcique reste un sujet quotidien en néphrologie.

Notre étude est portée sur 82 patients des deux sexes (40,24 % femmes et 59,76 % hommes).l'âge de nos malades varie entre10 et 91 ans, et la tranche d'âge la plus touchée est celle de 41 à 60ans.

Nous avons trouvé que, la maladie causale est indéterminée pour 41.46% suivi par l'hypertension artérielle avec un taux de 19,51%, elle est diabétique avec un taux de 17,07%

La MRC s'accompagne pratiquement de façon constante de perturbations du métabolisme phosphocalcique. Au cours de cette étude, les troubles phosphocalciques rencontrés étaient ; l'hypocalcémie avec un taux de 28.05 %, l'hyperphosphatémie chez 45.12%, l'hyperparathyroïdie avec un pourcentage supérieur à 17 % et hyper PAL chez 24.39%.

selon notre étude un grand nombre de patients ne faisaient pas leurs bilans de routine régulièrement dont 30.49% ne faisaient pas de la calcémie ,28.05% manquaient la phosphorémie ,30.49% pour la PTH ,39.02% pour la vitamine D et 62.20% pour PAL , des bilans complets pouvaient améliorer et préciser notre recherche , assurant ainsi une meilleure prise en charge des patients et évaluation de l'efficacité du traitement.

Le traitement des troubles phosphocalciques en hémodialyse a reposé selon notre étude sur une supplémentation en calcium et vitamine D pour 22% ,une association de Cinacalcet+Calcium ,Cinacalcet+Calcium+Vitamine D et Un-ALFA en raison de 12% pour chacune ,un pourcentage faible de patient qui prenaient Renagel dans le concept de corriger l'hyperphosphatémie malgré sa persistance et sa fréquence , peut-être dû au coût cher du traitement .

Il est clair que notre étude doit être complétée par d'autres recherches, en se basant sur les recommandations internationales.

Résumé

La maladie rénale chronique (MRC) est une affection fréquente et mésestimée en population générale, constituant un enjeu majeur de santé publique [73].

La prévalence des complications métaboliques, endocriniennes et osseuses de la maladie rénale chronique augmente avec la réduction du DFG [83],

les complications métaboliques sont caractérisés par le déséquilibre de nombreux paramètres biologiques, notamment le phosphore, le calcium, l'hormone parathyroïdienne (PTH) et les phosphatases alcalines (PAL) [83]

Un control rigoureux de ces paramètres est nécessaire pour améliorer la qualité de vie de patient en insuffisance rénale chronique .

L'objectif de notre travail est d'apprécier les troubles phosphocalciques chez les hémodialysés chronique et d'évaluer l'efficacité du traitement sur ces troubles

Mots clés : maladie rénale chronique, troubles phosphocalciques, hémodialyse.

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a common and underestimated disease in the general population, a major public health issue [73]

The prevalence of metabolic, endocrine and bone complications of chronic kidney disease increases with GFR reduction [83].

metabolic complications are described by the imbalance of many biological parameters, including phosphorus, calcium, parathyroid hormone (PTH) and alkaline phosphatases [83].

Rigorous control of these parameters is required to improve the quality of patient life in chronic renal failure.

The objective of our work is to assess phosphocalcic disorders in chronic hemodialysis patients and to appraise the efficiency of treatment on these disorder.

Keywords: chronic kidney disease, phosphocalcic disorders, ,hemodialysis.

المخلص

مرض الكلى المزمن هو حالة مرضية شائعة و قضية رئيسية في الصحة العامة [73]

يزداد انتشار مضاعفات الأيض , الغدد الصماء والعظام الناجمة عن أمراض الكلى المزمنة مع انخفاض معدل الترشيح الكبيبي [83]

تتميز المضاعفات الأيضية باختلال توازن العديد من المؤشرات البيولوجية ، بما في ذلك الفوسفور والكالسيوم وهرمون الدريقات (باراثورمون) والفوسفاتاز القاعدي [83] .

الرقابة الصارمة على هذه المؤشرات ضرورية لتحسين نوعية حياة المرضى المصابين بأمراض الكلى المزمنة.

الهدف من عملنا هو تقييم الاضطرابات الفوسفوكالسيوم عند مرضى الفشل الكلوي المزمن وتقييم فعالية علاج هذه الحالات.

الكلمات المفتاحية : امراض الكلى المزمنة ، اضطرابات الفوسفوكالسيوم , غسيل الكلى.

REFERENCES

1. Bacchetta .J,Cochat. P, Salusky .I.B. FGF23 et Klotho : les nouveaux incontournables du métabolisme phosphocalcique. doi:10.1016/j.arcped.2011.03.004.
2. BAGO.O.oestrogenes :definition ,role,taux bas ou trop élevé .<https://sante.journal des femmes.fr> (consulte le 12 mai 2021).
3. Bellin .M-F , Legmann. P .Echo-Doppler vasculaire et viscéral 2015, Chapitre 6, 261-311
4. BESSAGUET.F, Desmoulière A . les reins. Actualités pharmaceutiques,59 (2020). 57-60 doi:10.1016/j.actpha.2020.03.017.
5. Boffa J.-J. Cartery, C . Insuffisance rénale chronique ou maladie rénale chronique. Traité de Médecine Akos, 18 (2013)1-8. doi:10.1016/S1634-6939(15)67040-5.
6. Bordage .M, Roca .F, le Guillou .C , Chassagne .P .Anémies, Gériatrie 3e édition 2019 , Chapitre 40, 375-379.
7. Borlot .F,Simorre. B, Rény. J.-L,Dumoulin .A, Oziol. E. Hypercalcémie et insuffisance rénale chronique : chercher le granulome. doi:10.1016/j.revmed.2007.03.250.
8. Boulanger .H, Ahriz Saksi S, Chhuy. F,Flamant M. Hypocalcémie. Traité de Médecine Akos, 17 (2013) 1-7. doi:10.1016/S1634-6939(13)58950-2.
9. Boulanger. H,Flamant .M. Hyperphosphatémie. Traité de Médecine Akos, 14 (2013) 1-5. doi:10.1016/S1634-6939(11)55744-8.
10. Bourquin V, Martin P-Y. Insuffisance rénale chronique: prise en charge. Néphrologie 2006 p794.
11. Brichart. N, Bruyère. F ,Buchler .M .Transplantation rénale et complications. Urologie, 2015-01-01, Volume 33, Numéro 1, Pages 1-8.
12. BRUCE M. KOEPPEN, BRUCE A. STANTON. Renal Physiology 5th Edition.2013 p37-38 .
13. BRUCE M. KOEPPEN, BRUCE A. STANTON. Renal Physiology 5th Edition.2013. p 40.
14. Brunet. P. Insuffisance rénale chronique : de la maladie osseuse à la maladie osseuse et vasculaire. doi:10.1016/j.mednuc.2008.10.006.
15. Canaud .B,Leray-Moragués. H, Chenine-Koualef. L,. Patrier .L. Néphrologie, 2014-04-01, Volume 26, Numéro 2, Pages 1-19.
16. Canaud B . H. Leray-Moraguès Réanimation 4e édition 2020 , Chapitre 121, 1-18 .
17. Canaud.B,Chenine L, Leray-Moraguès .H,Morena .M ., Cristol .J.P. Néphrologie, 2016-10-01, Volume 28, Numéro 4, Pages 1-25.

18. Caquet.R. Phosphore sanguin (phosphatémie). Interprétation,11^{ème} Edition, (2010) 270-271. doi:10.1016/B978-2-294-71033-9.50152-7.
19. Catizone .L, Guide de la dialyse. 1999.
20. Catizone. L , Claude..J. Guide de la dialyse. doi :798-2-8178-0768-3_2.
21. Chevrot .M. Phosphatase alcaline. Encyclopédie Médico-Biologique, 2 (2007) 1-4. doi:10.1016/S2211-9698(07)71381-X.
22. Claude .M, Bruno. R, Benoît V .PHYSIOLOGIE HUMAINE APPLIQUÉE 2^{ème} Édition. p369-375
23. Claude.M, Bruno.R, Benoît .V. PHYSIOLOGIE HUMAINE APPLIQUÉE 2^e édition p 457.
24. Claude. M, Bruno .R, Benoît V. PHYSIOLOGIE HUMAINE APPLIQUÉE 2^e édition p 459.
25. Cohen. D, Michael .A, Goldman-Cecil V. Médecine ,1^{ère} édition, 122, 804-811..
26. Combe .C; Kourilsky.O.Maladie rénale chronique. Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques, Third Edition 279-334. doi:10.1016/B978-2-294-73759-6.00014-6.
27. Cormier .C. Hyperparathyroïdies. Appareil locomoteur, 26 (2013) 1-13. doi:10.1016/S0246-0521(12)58586-4.
28. Cormier. C. Insuffisance rénale et tissus osseux :Physiopathologie de l'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale chronique. réalités en rhumatologie 2012 page 11.
29. Coulibaly.G.etude des troubles phosphocalciques au cours de l'IRC Thèse de pharmacie ,MALI 2005.
30. Courbebaisse. M,Souberbielle .J.-C. Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. EMC-Néphrologie, 22 (2010) 1-22. doi:10.1016/S1762-0945(10)481
31. Courbebaisse. M, Souberbielle. J-C. Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. Néphrologie et Thérapeutique, 7 (2010) 118-138. 10.1016/j.nephro.2010.12.004.
32. Dahan P., Esnault .V.L.M. Complications Vasculaires de L'insuffisance Rénale.Insuffisance Rénale et Vaisseaux. Traité de médecine vasculaire, (2011)Chapitre 29, 553-579.

33. Drüeke T.B., Bardin. T. Ostéodystrophie rénale : généralités et formes anatomocliniques . Appareil locomoteur, 2019-09-01, Volume 33, Numéro 4, Pages 1-10.
34. Dussaule. J-C, Flamant. M. .Débit de filtration glomérulaire. Réanimation ,3e édition ,2016 , Chapitre 19, 1-16.
35. Dussol, B. Différents stades de l'insuffisance rénale chronique : recommandations. Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée, . (2011).26 (2), 55 - 59. doi:10.1016/j.immbio.2010.12.003.
36. Elleuch A. Ostéodystrophie et marqueurs de remodelage osseux au cours des hépatopathies virales chroniques compensées. Nutrition clinique et métabolique (2019), <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2019.10.002>.
37. Embryologie et histologie humaines, (2016) 67-86. doi:10.1016/B978-2-294-73779-4.000044
38. Faure.S. Médicaments du métabolisme phosphocalcique. Actualités pharmaceutiques, 55 (2016) 55-59. doi:10.1016/j.actpha.2015.11.034.
39. fidtn.A .L'abord vasculaire pour hémodialyse,(2009),Second Edition, 125-228. doi:10.1016/B978-2-294-70914-2.50005-0.
40. Flamant.M ,Anglicheau..D.Role du Rein dans le métabolisme acido –basique (mars 2016) .
41. GOUGOUX.A. physiologie des reins et des liquides corporels. Éditions MultiMondes 2005 p 125-127.
42. GOUGOUX. A. physiologie des reins et des liquides corporels. Éditions MultiMondes 2005 p 308-315.
43. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Physiologie rénale. Bull Cancer 99 (2012); 237-49. doi : 10.1684/bdc.2011.1482.
44. Guidon .C. Hypercalcémies sévères. Anesthésie-Réanimation, 37 (2017), 1-11. doi:10.1016/S0246-0289(16)58998-1.
45. Hallouët.P, Borry.A .Mémo-guide de biologie et de physiologie humaines .2009 -p 177_178
46. Hassan. I. Classification des néphropathies .Traité de médecine AKOS, 2003-01-01, Volume 6, Numéro 3, Pages 1-4.

47. Haute Autorité Santé. Évaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. *Bio Tribune Magazine*, . (2011) ,41(1), 6–9. doi:10.1007/s11834-011-0067-3.
48. Henry.N , Sèbe.P. *EMC Néphrologie*,20 (2008) 1-10. doi:10.1016/S1762-0945(08)44011-1.
49. Himmelfarb.j,alp ikizler.T.hemodialysis.The New England Journal of medicine ,2010;363:1833-1845. Doi:10.1056/NOJMr0902710.
50. Honoré S, Renaudin .P, Ragon .A, Sebahoun .P .*Pharmacie clinique et thérapeutique*, 5e édition, 2018, Chapitre 55, 977-1021.
51. Houssel. P. Phosphatases alcalines. *Traité de Médecine Akos*, 15 (2013) 1-5. doi:10.1016/S1634-6939(12)53054-1.
52. Ichai.C.*Désordres métaboliques et réanimation*,2011.
53. James L, Lewis III. . *Régulation acide-base*2020.
54. Janus. N ,Launay-Vacher V. *Réanimation*, Chapitre 297, 1-10
55. Jean.G, Chazot.C. Complications et prises en charge thérapeutiques des anomalies du métabolisme phosphocalcique de l'insuffisance rénale chronique. *EMC-Néphrologie*, 27 (2015) 1-15. doi:10.1016/S1762-0945(14)60596-9.
56. Jean.G, Chazot.C. Complications et prises en charge thérapeutiques des anomalies du métabolisme phosphocalcique de l'insuffisance rénale chronique. *Néphrologie et Therapeutique*, 15 (2019) 242-258. doi:10.1016/j.nephro.2019.05.001.
57. Jean.G, Chazot.C. La vitamine D et l'insuffisance rénale chronique : les douze points essentiels. *Médecine Nucléaire* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.mednuc.2015.05.002>.
58. Kamel.S , Druke. T, Massy.Z. Troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC). *Revue Francophone des Laboratoires*, 2013 (2013) 29-43. doi:10.1016/S1773-035X(13)72177-4.
59. Krummel.D, Bazin.A,L. Faller, T.Hannedouche .Diagnostic, facteurs de risque et traitement de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte. *Néphrologie*, 1 (2006) 1-15. doi:10.1016/S1762-0945(11)38514-2.
60. Lacour. B,Massy,Z. Diagnostic, suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2013(451), 59–73. doi:10.1016/s1773-035x(13)71996-8.

61. Lacour. B. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. RFL Revue francophone des laboratoires, (2013) 25-37. doi:10.1016/S1773.035X(13)71993-2.
62. Iepuil .i. .Maladie Rénale Chronique de l'adulte. Haute Autorité de Santé, Février 2012.
63. Linglart .A. Chapitre 9, Calcium, phosphore et métabolisme phosphocalcique . Néphrologie de l'enfant. 2020, 34-37.
64. Mamzer Bruneel .M-F, Grand Laforêt .E,Kreis .H,Thervet. E, Martinez. F,Snanoudj. R, Hervé. C ,Legendre. C. Aspects éthiques de la transplantation rénale (donneurs et receveurs). Néphrologie, 2010-01-01, Volume 22, Numéro 1, Pages 1-10.
65. Marcelli . C. Maladies génétiques avec troubles du métabolisme phosphocalcique. Revue du rhumatisme monographies, 79 (2012) 262-268. 10.1016/j.monrhu.2012.09.001.
66. Mercadal .L,Petitclerc .T .Traité de médecine AKOS, 1998-01-01, Volume 1, Numéro 3, Pages 1-6
67. Moulin.B, Peraldi .M-N. Néphrologie 8e édition p (9-11).
68. Moulin.B,Peraldi.M-N.chapitre 15,Nephrologie 7 éme édition,page 240.
69. Nebie.Y. Aspects epidemiologique clinique, paracliniques et étiologiques de l'insuffisance rénale chez l'enfant au centre hospitalier universitaire sourô sanou de bobo-dioulasso [Thèse]. BOBO-DIOULASSO: Université De OUAGADOUGOU; 2012.
70. Perlemuter.L. Dyskaliémie.Guide de therapeutique Perlemuter,10édition ,(2019),1456-1464.
71. Perlemuter.L. Insuffisance rénale chronique .Guide de thérapeutique ,10e édition ,2019, 1481-1498.
72. Pirard. M. Anatomie et Physiologie Humaine p 150.
73. Rabiller. J, Faure.S. De la maladie rénale chronique à la transplantation rénale. Actualités Pharmaceutiques, (2019). 58(584), 20–25. doi:10.1016/j.actpha.2019.01.014 .
74. Raverot.G.chapitre 3_319 Hypercalcémie(avec le traitement) .Endocrinologie,Métabolisme , Réanimation-Urgences, (2003-2005) ,page 3.
75. Ridel .C,Dekeyser .T,Vinsonneau .C. Réanimation 4e édition 2020 , Chapitre 124, 251-259.
76. Ronco .C, Brendolan. A, Levin .NW .Cardiovascular Disorders in Hemodialysis. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2005, 149.

77. Rottembourg J. Troubles du métabolisme phosphocalcique au cours de l'insuffisance rénale chronique : diagnostic et traitement.. J Pharm Clin 2011 ; 30(4) : 235-42
doi:10.1684/jpc.2011.0196.
78. Roupret .M.Urologie ,Néphrologie. 2° édition.
79. Sallée .M, J. Moussi-Frances , N. Jourde-Chiche. Fonction rénale : mesure et interprétation. Traité de médecine AKOS, 2017-10-01, Volume 20, Numéro 4, Pages 1-7.
80. Schlienger.JL,Monnier.L.histoire de la vitamine D,une centenaire à laquelle on prêt peut- être d'avantage qu'elle ne peut tenir .médecine Malle.Métabolique.juin 2019 ;13(4) :375-83.
81. Schwein. A, Lejay .A,Ohana. M, Sagnard .M, Thaveau. F, Chakfé. N,Wolf .P ,Georg . Y .Complications vasculaires de la transplantation rénale. Techniques chirurgicales - Chirurgie vasculaire, 2020-05-01, Volume 36, Numéro 2, Pages 1-24.
82. Silbernagl.S ,Despopoulos.A. Atlas de poche physiologie .
83. Spas-Defasque .E.,Lefebvre .G.,Herbinet .P.,Cotten. A. Chapitre 14 - Troubles minéraux et osseux associés à la maladie rénale chronique. Imagerie musculosquelettique : Pathologies générales, Second Edition (2013) 445-460.
doi:10.1016/B978-2-294-71924-0.00014-0.
84. Stehle. T, Flamant .M .Hypophosphatémie. Traité de Médecine Akos, 15 (2013) 1-5.
doi:10.1016/S1634-6939(12)58951-9
85. Tachdjian .G, Brisset.S, Courtot.A, Schoëvaërt.D, Tosca.L.
86. Testut.L. Traité d'anatomie humaine: anatomie descriptive, histologie ..., Volume 3. p 367.
87. Vallet.M ,Tack.I. Physiologie du calcium et des phosphates. Revue du rhumatisme monographies, 79 (2012) 203-209. 10.1016/j.monrhu.2012.07.006.
88. Vernejoul .M.-C, Houillier .P. Hypercalcémies extraparathyroïdiennes. Endocrinologie-Nutrition, 26 (2013) ,1-9. doi:10.1016/S1155-1941(15)64258-5.F
89. Vrtonik F , Friedlander G. Physiologie rénale. Néphrologie, 1996-01-01, Volume 8, Numéro 3, Pages 1-1, Copyright © 1996 Elsevier Masson SAS.
90. Wémeau. J.-L. Chapitre 53 - Métabolisme phosphocalcique. Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition, First Edition (2014) 495-503. doi:10.1016/B978-2-294-71584-6.00053-2.
91. Wémonographie,79(2012)203-209.10.1016/j.monrhu.2012.07.006.

92. Ramilitiana.B,Mikkelsen,Ranivoharisoa.E,Dodo.M,Razafimandimby.E,Randriamarotia .W-F.Unité de médecine Interne et Néphrologie ,hôpital Joseph Raseta Befelatanana.doi :10.11604/pamj.2016.23.141.8874.
93. Mulenga.Fet al .the pan african medical journal.doi:10.11604/pamj.2017.28.41.9810.
94. Jabrane.M. Les troubles minéraux et osseux chez les hémodialysés au service de Néphrologie-Hémodialyse du CHU Med VI de Marrakech [Thèse]. Marrakech: Université Cadi Ayyad; 2012.
95. El Meghraoui . H et al .service de Néphrologie, hémodialyse, transplantation, CHU Mohammed , Oujda.doi :org/10.1016/j.nephro.2018.07.164.
96. Mondé.A.A , Kouamé-Koutouan.A , Lagou.D.A, Camera-Cissé.M, Achey.B.O,Tchimou.L.variations de calcium ,du phosphore, et de la parathormone au cours IRC en Cote d’ivoire .Médecine Nucléaire ,2013,37(10-11),451_454.
97. Courbebaisse .M ,Sourbeille.J-C.nouvelle définition de l’insuffisance vitaminique D ,retentissement sur les normes de PTH .la Revue de Médecine Interne ,2006,27(9),684-689.
98. Jean.G.comment je traite les troubles phosphocalciques en cas d’insuffisance rénale chronique .La Presse Médicale,2011,40(11),1043-1052
99. Valla.E.D,Negri.A.L,Aguiree.C,Fradinger.E,Zanchetta.J R .prevalence of 25(OH) vitamine D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage patients on Hemodialysis .hemodialysis international ,2007,11(3),315-321.
100. Dammak.N,Chabouni.y,Kammoun.F,Charfi.A,Bouhamed L,Azaiz.A,Hachicha.J,Yaich.S,Ben Hamida.M.les suppléments en vitamine D chez les hémodialysés :essai Clinique croisé comparant le cholécalciférol et l’ergocalciférol.doi:10.1016/j.nephro.2018.07.162.
101. Mehier.P, Burnier.M, Pruijm.M. Inégalité homme-femme face aux maladies rénales chroniques : mythe ou réalité . Néphrologie. 22 février 2017.