

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Ghardaia**



Faculté des Sciences de la Nature et de Vie et Sciences de la Terre

Département de Biologie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : Science biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Par : KABOT Ibrahim El-Khalil

Thème

**Profil phosphocalcique chez les insuffisants rénaux
chroniques hémodialysés**

Soutenu publiquement, le 11/06/ 2023 devant le jury composé de :

Mme. BENSANIA.W	Maitre Assistante A	Univ. Ghardaia	Président
M. BENKHERARA.S	Maitre de Conférences A	Univ. Ghardaia	Directeur
M. MEBARKI	Maitre de Conférences B	Univ. Ghardaia	Co-Directeur
Mme. ADDOUN. N	Maitre de Conférences B	Univ. Ghardaia	Examinatrice

Année universitaire : 2022/ 2023

Remerciements

Avant tout, nous remercions ALLAH le tout puissant de nous avoir accordé la force, le courage et la patience pour terminer ce travail.

Au terme de cette étude, mes reconnaissances respectueuses vont d'abord à M BENKHERARA Salah, pour avoir accepté de m'encadrer ainsi que pour ses précieux conseils et

Orientations, sa disponibilité, sa gentillesse, sa modestie et pour l'intérêt bienveillant manifesté pour mon travail.

Sans oublier M MEBARKI Mohmed pour sa présence pendant tout au long de notre travail

J'adresse mes plus vifs remerciements aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer ce modeste travail.

un grand merci à tous le personnel médical et paramédical de l'EPH ACHOUR ZIANE.

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à réaliser ce travail, je dis merci.

*D*édicaces

Votre amour, votre affection, votre tendresse, votre générosité, votre grand cœur ne cessent d'illuminer ma vie.

En vous j'ai trouvé le réconfort, l'encouragement et le soutien pour préserver et continuer dans ce métier.

*Votre amour m'a permis de devenir ce que je suis aujourd'hui et je serais toujours reconnaissant. A : **PAPA et MAMAN.***

Je remercie le bon dieu le tout puissant qui m'a offert une femme unique, généreuse, la plus attentionnée, celle qui a toujours cru en moi, celle qui a toujours été à mes côtés, une épouse, qui s'inquiète pour moi et qui se sacrifie pour moi et pour ma petite fille,

A ma femme Ines .

Ma petite fille ma raison de vivre, la lumière qui illumine ma vie

A ma fille Besma.

A tous mes frères et sœurs chacun avec son nom.

A tous les membres de ma famille, mes amis, mes collègues de travaux.

Ibrahim El Khalil

Résumé

Les troubles du métabolisme minéral et osseux restent une préoccupation majeure des néphrologues du fait de leurs complications cliniques et de leur impact sur le pronostic vital. L'objectif de cette étude est d'analyser les aspects cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs des troubles minéraux et osseux chez les patients hémodialysés chroniques qui souffrent de ces troubles et d'estimer le pourcentage de patients qui répondent aux cibles requises par les recommandations internationales KDIGO (Kidney Disease Improval Global Outcomes). Pour ce faire, nous avons mené une étude mono centrique transversale réalisée pendant 6 mois (du mois de novembre 2022 au mois d'avril 2023) portant sur 73 patients hémodialysés chroniques dont 36 femmes et 37 hommes d'un âge moyen de 44 ans. Les paramètres démographiques, cliniques, biologiques et radiologiques ont été déterminés.

De la plupart des résultats obtenus, la néphropathie initiale est avérée d'origine indéterminée dans 67% des cas. Sur le plan clinique, 61,67 % de nos patients se plaignent de douleurs osseuses, 53,42 % présentent des arthralgies prédominantes aux genoux, 12,32 % avaient une difficulté lors de la marche, une fatigue musculaire dans 19,17% des cas, un prurit dans 31,5%. Sur le plan biologique, une hypocalcémie est détectée dans 20,5%, alors que l'hyperphosphatémie moyenne était dans 53,42%.

De l'ensemble des patients suivis dans cette étude, 63% ont une hyperparathyroïdie, et seulement 27,4% ont un taux de PTH dans les normes des recommandations des KDIGO. Les radiographies standards ont révélé des signes d'hyperparathyroïdie secondaire concordant avec les données biologiques.

Cette étude souligne la prévalence élevée des troubles minéraux et osseux chez les hémodialysés chroniques, d'où l'intérêt de la prévention qui passe d'abord par une prise en charge précoce de la maladie rénale chronique et par une dialyse efficace.

Mots clés : Métabolisme minéral et osseux, KDIGO, Hyperparathyroïdie secondaire Insuffisance rénale chronique

Abstract :

Mineral and bone metabolism disorders remain a major concern for nephrologists, due to their clinical complications and impact on vital prognosis. The aim of this study is to analyze the clinical, biological, therapeutic and evolutionary aspects of mineral and bone disorders in chronic hemodialysis patients, and to estimate the percentage of patients who meet the targets required by the international KDIGO (Kidney Disease Improval Global recommendations).

We conducted a single-center cross-sectional study over 6 months (November 2022 to April 2023) of 73 chronic hemodialysis patients.

Demographic, clinical, biological and radiological parameters were determined, 36 women and 37 men with a mean age of 44 years were enrolled. Initial nephropathy was of undetermined origin in 67% of cases. Clinically, 61.67% of our patients complained of bone pain, 53.42% had arthralgia predominantly in the knees, 12.32% had walking difficulty, muscular fatigue in 19.17% of cases, and pruritus in 31.5%. Biologically, hypocalcemia was detected in 20.5%, while mean hyperphosphatemia was found in 53.42% .

Among our patients, 63% had hyperparathyroidism, and only 27.4% had PTH levels within the KDIGO guidelines.

Standard radiographs revealed signs of secondary hyperparathyroidism consistent with the biological data .

This study highlights the high prevalence of mineral and bone disorders in chronic hamodialysis patients, why the importance of prevention, starting with early management of chronic kidney disease and effective dialysis.

Keywords: mineral and bone metabolism, KDIGO, secondary hyperparathyroidism, chronic renal failure.

الملخص:

لا تزال اضطرابات أيض المعادن مصدر قلق كبير لأطباء الكلى بسبب مضاعفاتها السريرية وتأثيرها على التشخيص الحيوي. الهدف من هذه الدراسة هو تحليل الجوانب السريرية والبيولوجية والعلاجية لاضطرابات المعادن والعظام عند مرضى غسيل الكلى المزمن، وتقدير النسبة المئوية للمرضى الذين يستوفون الأهداف التي تتطلبها توصيات المنظمات الدولية KDIGO .

دراسة مقطعية أحادية المركز أجريت على مدى 6 أشهر (نوفمبر 2022 إلى أبريل 2023) شملت 73 مريضًا مزمنًا لغسيل الكلى .

حددنا المعلومات الديموغرافية والسريرية والبيولوجية والإشعاعية. 36 امرأة و 37 رجلاً بمتوسط عمر 44 عامًا. كان سبب الفشل الكلوي الأولي غير محدد في 67% من الحالات. سريريًا ، اشتكى 61.67% من مرضانا من آلام العظام ، و 53.42% يعانون من ألم في الركبتين، و 12.32% يعانون من صعوبة في المشي ، وإرهاق عضلي في 19.17% من الحالات ، وحكة في 31.5%.

بيولوجياً ، تم الكشف عن نقص الكالسيوم عند 20.5% ، بينما بلغ متوسط فرط فوسفات الدم 53.42%.

يعاني 63% من المرضى من فرط نشاط الباراثيرويد (PTH) و 27.4% فقط لديهم مستوى الهرمون ضمن معايير توصيات KDIGO .

كشفت الصور الشعاعية عن علامات فرط نشاط الباراثيرويد الثانوي و التي تتفق مع البيانات البيولوجية.

تسلط هذه الدراسة الضوء على الانتشار الواسع لاضطرابات المعادن والعظام لدى مرضى غسيل الكلى المزمن ، ومن هنا تأتي أهمية الوقاية ، والتي تبدأ بالتكفل المبكر لأمراض الكلى المزمنة وغسيل الكلى الفعال.

الكلمات المفتاحية: أيض المعادن والعظام ، KDIGO ، فرط نشاط الباراثيرويد الثانوي، الفشل الكلوي المزمن.

Liste des Figures :

Figure 1 : Schéma de l'absorption digestive du calcium et du phosphate

Figure 2: Représentation schématique de la réabsorption du calcium au niveau de la branche ascendante large de Henle .

Figure 3 : Etapes de synthèse de calcitriol

Figure 4 : Action physiologique du FGF23

Figure 5 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

Figure 6 : Répartition des patients selon le sexe

Figure 7 : Répartition des patients selon la dose d'hémodialyse

Figure 8 : Radiographie standard

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Stades de la Maladie Rénale Chronique

Tableau 2 : Principales causes de NIC

Tableau 3 : Définition par les KDIGO des TMO associés aux MRC et de l'ostéodystrophie rénale

Tableau 4 : Indication pour une biopsie osseuse chez le patient en IRC

Tableau 5 : Répartition des patients selon les causes de l'IRC

Tableau 6 : Répartition des patients selon la durée en hémodialyse

Tableau 7 : Patients présentant des douleurs osseuse.

Tableau 8 : Différentes anomalies cardiovasculaire découvertes dans notre série

Tableau 9 : Différentes anomalies ostéo-articulaires découvertes chez les patients

Tableau 10 : Les perturbations de la calcémie chez les hémodialysés

Tableau 11 : Les perturbations de la phosphatémie chez les hémodialysés

Tableau 12 : Perturbation de la PTH chez les hémodialysés

Tableau 13 : Perturbation de la vit D chez les hémodialysés

Tableau 14 : Différentes lésions osseuses observées dans notre série

Tableau 15 : Anomalies écho-cardiographiques découvertes dans notre série

Liste des abréviations :

KDIGO : Kidney Disease Improval Global outcomes

PTH : Parathormone

OR : Ostéodystrophie Rénale

MRC : Maladie rénale chronique

HD : Hémodialysés

IRC : Insuffisance rénale chronique

FGF-23 : fibroblast growth factor-23

BALH : la branche ascendante large de Henlé

CaSR : récepteur sensible au calcium

VDBP : la vitamin D-binding protein

VDR : Vitamin D receptor

IGF-1 : insulinlike growth factor-1

DFG : débit de filtration glomérulaire

IRT : insuffisance rénale terminale

IMC : Indice de masse corporelle

NIC : Néphropathie interstitielle chronique

HVG : hypertrophie ventriculaire gauche

DPCA : dialyse péritonéale continue ambulatoire

DPA : dialyse péritonéale automatisée

TMO : Trouble de métabolisme osseux

FAV : fistule artério-veineuse

Table des matières :

Remerciements

Dédicaces

Résumé français

Résumé en anglais

Résumé en arabe

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des Abréviations

Introduction	1
1-Etude bibliographique.....	4
1.1. Equilibre phosphocalcique.....	5
1.1.1. Introduction.....	5
1.1.2. Métabolisme minéral.....	5
1.1.3. Régulation de l'homéostasie phosphocalcique	11
1-2 insuffisance rénale chronique	19
1.2.1. Définition.....	19
1.2.2. Epidémiologie.....	19
1.2.3.Diagnostic d'une maladie rénale chronique	21
1.2.4.Complications de l'IRC et prise en charge.....	26
1.2.5. Traitement de suppléance de la fonction rénale.....	33
1.3. Trouble du métabolisme phosphocalcique.....	37
1.3.1.Manifestations clinique de TMO.MRC.....	37
1.3.1.1. Anomalies biologiques aggravant la morbidité-mortalité.....	37
1.3.1.2Anomalies osseuses au cours de l'IRC	37

A-ostéite fibreuse.....	39
B-ostéopathie mixte.....	39
C-ostéopathie adynamique.....	39
D- ostéomalacie	40
1.3.2. Manifestations biologiques de TMO.MRC et leurs conséquences	41
2. Matériels et Méthodes	43
2.1. Matériel biologique	44
2.1.1. population d'étude.....	44
2.1.2. critères d'inclusion.....	44
2.1.3 Prélèvements.....	45
2.2.Méthodes de Dosages	45
3.Résultats.....	48
4. Discussion.....	58
Conclusion.....	63
Références bibliographiques.....	65

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Depuis 1960, la compréhension des perturbations du métabolisme phosphocalcique n'a cessé de progresser et de se complexifier. Longtemps perçu comme un simple déficit de la balance calcique lié au défaut de synthèse de calcitriol de reins altérés, cette défaillance faisait le lit de l'hyperparathyroïdie secondaire omniprésent et florissant chez les premiers urémiques terminaux survivants par la dialyse. Les calcinose tumorales étaient fréquentes ainsi que les douleurs osseuses tandis que les fractures étaient parfois spectaculaires comme la double fracture des cols fémoraux rapportée par Drueke en 1974. Massry reconnu leader des experts de l'ostéodystrophie rénale mettait en scène le rôle essentiel de la PTH supposée toxine urémique systémique et majeure, responsable de polynévrites et de certaines anémies microcytaires avec pool féérique normal.

L'introduction d'analogues du calcitriol en 1980 n'a pas éteint comme espéré l'hyperparathyroïdie secondaire présent alors chez 80% des patients. L'excès de correction de la balance calcique par le calcitriol sera source d'épisodes fréquents d'hypercalcémie entretenus par une concentration calcique du dialysat de 1,75 mmoles devenue excessive et injustifiée pour corriger une calcémie ionisée de 1,2 à 1,3 mmoles. La phosphorémie était alors considérée comme un simple marqueur de la nutrition. Seule l'hypophosphatémie inquiétait pour son pronostic souvent sombre, l'hyperphosphorémie était perçue comme un marqueur d'apports nutritionnels suffisants facilement corrigeable par une dose de dialyse adéquate et des chélateurs aluminiques d'efficacité indiscutable. Ces chélateurs sont prescrits sans modération malgré les mises en garde dès 1981 de Fournier sur l'absorption intestinale de l'aluminium et les terribles antécédents de l'intoxication aluminique par voie dialytique des années 70.

Quelques cas fâcheux d'intoxication par chélateurs aluminiques avec décès surtout en pédiatrie ont eu raison du traitement incriminé dans l'ostéomalacie dite aluminique prouvée par l'histomorphométrie de biopsies osseuses d'indication plus fréquentes à cette époque.

La calcithérapie trouvera une nouvelle indication comme chélateur efficace du phosphore. Les complications iatrogéniques des traitements mettaient à jour une nouvelle complication l'ostéopathie adynamique devenue depuis et pour plusieurs raisons plus fréquente que l'hyperparathyroïdie secondaire. Sera imputée en partie l'excès de freination de la PTH et l'inadéquation des apports de calcium et la concentration calcique du dialysat dans le nouveau contexte.

Malluche en 1995 après une série de biopsies osseuses avec PTH du jour affirmera que le dosage sérique de l'hormone parathyroïdienne n'est malheureusement pas un bon reflet du renouvellement osseux mesuré par histomorphométrie. Il sera confirmé par la série brésilienne de Barretto. La nécessité de recourir aux marqueurs osseux imposera les phosphatases alcalines totales mieux les phosphatases alcalines pour la formation osseuse et les cross laps comme indicateur de résorption osseuse non recommandés par les KDIGO 2009 par réalisme. L'ostéopathie adynamique émerge comme complication fréquente de la MRC alors que l'hyperparathyroïdisme secondaire en régression pour sa gravité se maintient à une fréquence supérieure à 30%.

L'ostéopathie adynamique serait-elle porteuse de complication fracturaire et de calcifications cardiovasculaires : la question reste un débat d'actualité.

1998 sera marqué par la sortie de deux études importantes. Foley rapporte une mortalité d'origine cardio vasculaire excessive chez les hémodialysés tandis que Block constate l'hyperphosphorémie supérieure à 65 mg/litre est un facteur de risque de mortalité chez l'hémodialysé.

Goodman avec l'ECBT constate d'importantes calcifications coronaires en 2000 puis London et Guérin rapportent le décès à 5 ans de tous les porteurs de calcifications coronaires dans leur cohorte de 150 hémodialysés.

Les chélateurs calciques du phosphore sont suspectés voir incriminés sur un fond de guerre commerciale entre les fabricants de chélateurs calciques et l'innovation des chélateurs non calciques.

Les études d'intervention ADVANCE et EVOLVE n'ont pu trancher à ce jour ni par rapport aux calcifications coronaires ni par rapport au risque cardiovasculaire.

Les anomalies du métabolisme minéral et osseux sont fréquentes chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) et tout particulièrement chez les patients hémodialysés (HD). De nombreuses données montrent que ces anomalies sont associées à une mortalité et une morbidité élevées. Avec la diminution de la filtration glomérulaire, l'homéostasie minérale est progressivement perturbée. Ces perturbations vont avoir des conséquences sur le tissu osseux, mais également vont favoriser la survenue de calcifications extra-osseuses et surtout vasculaires. De nombreuses études ont montré également que les risques de fractures et de complications cardio-vasculaires sont plus importants chez les insuffisants rénaux chroniques. Ceci peut être expliqué par plusieurs mécanismes physiopathologiques. A un stade précoce d'IRC, la rétention de phosphore induit une réponse adaptative comprenant une diminution de la production de calcitriol (1,25 (OH) 2 vitamine D) par le rein et un

abaissement du seuil rénal de réabsorption du phosphate. La phosphatémie tend alors à être basse ou normale. La diminution du calcitriol circulant induit une baisse de la calcémie avec une réaction hyperparathyroïdienne secondaire. Ce n'est qu'à un stade plus avancé de la réduction néphronique que l'on observe une diminution irréversible de la synthèse du calcitriol et une hyperphosphatémie par dépassement des capacités excrétoires du rein.

Le calcitriol étant un inhibiteur de la production de la parathormone (PTH), sa diminution contribue au développement d'une hyperparathyroïdie. L'altération de la fonction rénale provoque donc une dysrégulation au niveau de plusieurs éléments responsables du métabolisme phosphocalcique. Ce terme de métabolisme minéral et osseux intègre parfaitement ce large champ et l'ancien terme d'ostéodystrophie rénale est à présent réservé à la pathologie osseuse évaluée par une étude histologique. L'intérêt d'un bon contrôle du métabolisme phosphocalcique réside non seulement dans l'amélioration de la quantité et de la qualité osseuse des patients et donc dans la prévention du risque fracturaire, mais aussi dans la lutte contre la formation des calcifications vasculaires et d'autres calcifications extra osseuses.

En Algérie, il n'y a pas eu d'études récentes sur les troubles minéraux et osseux chez les hémodialysés. L'objectif de notre étude est de contribuer à mieux connaître l'état de nos patients à travers les troubles du métabolisme phosphocalcique minéraux (calcémie, phosphorémie), hormonaux (vitamine D et PTH). Que représente actuellement dans nos centres de dialyse l'hyperparathyroïdisme secondaire et quelles sont les formes les plus fréquentes. L'ostéopathie adynamique a-t-elle atteint les mêmes proportions que celles rapportées dans les études et les services très médicalisés.

Les calcifications cardiovasculaires sont-elles omniprésentes ? Les traitements vitamino-calciques sont-ils prudemment prescrits alors que nos bains de dialyse représentent toujours une charge calcique loin d'être négligeable ?

Etude bibliographique

1. Etude bibliographique

1.1. Equilibre phosphocalcique

1.1.1. Introduction

Résumer le métabolisme phosphocalcique en quelques pages est une véritable gageure. Ses implications pathologiques sont multiples (ostéoporose, ostéomalacie, hyperparathyroïdies, diabète phosphatés, ostéodystrophie rénale...) et la compréhension de ses mécanismes régulateurs évolue sans cesse. Bien-sûr, les principaux acteurs de ce métabolisme : calcium phosphates, parathormone et vitamine D, tube digestif, os et rein, sont connus depuis longtemps. Toutefois, de nouveaux éléments, tels que le récepteur sensible au calcium ou le fibroblast growth factor-23 (FGF-23), une hormone osseuse, s'ajoutent sans cesse, éclairant mais aussi complexifiant notre compréhension physiopathologique. (Co 1992, Peacock 2010)

1.1.2. Métabolisme minéral

- **Calcium**

- **Distribution et fonctions dans l'organisme**

- *Le calcium osseux*

Le calcium osseux représente près de 99,9 % du calcium total du corps humain adulte. Environ 99 % de ce calcium est déposé autour de la trame osseuse protéique sous forme de cristaux d'hydroxyapatite $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ qui confèrent à l'os ses propriétés de résistance mécanique. Cette masse cristalline représente aussi une abondante réserve, lentement mobilisable, dans les situations où la balance métabolique du calcium demeure durablement négative. Le reste du calcium osseux est déposé sous forme de phosphate de calcium complexé et constitue le « pool calcique échangeable ». (Jones 1992)

Ce pool est capable de compenser rapidement (quelques dizaines de minutes) une variation brutale du bilan calcique, soit en stockant un excès soit en libérant du calcium en cas de déficit. La mesure de la densité minérale osseuse permet de connaître la masse calcique osseuse mais pas sa distribution ni la qualité de sa cristallisation.

- *Le calcium extracellulaire:*

Le calcium extracellulaire représente seulement 0,1 % du calcium de l'organisme. Ce calcium est réparti en une phase ionisée (45 %), la seule physiologiquement active, une

phase liée aux protéines du plasma (45 %), essentiellement à l'albumine, et une phase liée à de petits anions (10 %) tels que phosphates, citrates et sulfates. Le maintien à l'état stable du calcium ionisé correspond à la fonction d'homéostasie rapide du calcium, cruciale pour la survie car le calcium ionisé contribue à la régulation de l'excitabilité neuromusculaire et à la fonction de coagulation. Le dosage de la calcémie ionisée par méthode électrochimique est le plus pertinent (valeur usuelle 1,16– 1,30 mmol/L à pH 7,40). Toutefois, sa complexité pré analytique lui fait préférer en pratique le dosage de la calcémie totale (valeur usuelle : 2,20– 2,60 mmol/L). Son interprétation est délicate dans deux situations cliniques communes :

lorsque la protidémie varie (en particulier l'albumine et les immunoglobulines), la calcémie totale varie alors dans le même sens que la protidémie, mais sans lien avec le calcium ionisé, donc sans effet physiologique. Pour limiter cette interférence, une formule de correction de la calcémie totale en fonction de l'albuminémie peut être utilisée : (Mora 1983)

$\text{Ca total} - 0,02 \times [40 - \text{albumine}]$ avec Ca total en mmol/L et albuminémie en g/L.

les variations du pH plasmatique modifient la liaison du calcium aux protéines. Une acidose aiguë diminue la liaison aux protéines et augmente proportionnellement la calcémie ionisée sans modifier la calcémie totale. Inversement, l'alcalose aiguë d'hyperventilation au cours des attaques de panique augmente la liaison aux protéines plasmatiques sans variation notable de la calcémie totale. (Lienhardt 2001)

-Le calcium intracellulaire

Le calcium intracellulaire représente environ un millionième du calcium total. De fait, le fort gradient de concentration transmembranaire (1/1000) favorise l'entrée cellulaire de calcium. Le calcium intracytosolique se comporte comme un puissant second messager. Le secteur intracellulaire est cliniquement inabordable et il n'existe pas de proportionnalité entre la calcémie et le calcium intracellulaire.

➤ 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 absorbée.

L'absorption « nette » du calcium correspond à la quantité absorbée moins la quantité

sécrétée par les entérocytes vers la lumière intestinale. Si les apports alimentaires sont très faibles (200 mg ou moins), l'absorption nette de calcium est négative.

L'absorption du calcium dépend de deux processus : (Hoenderop 2005)

- un processus passif paracellulaire qui dépend du gradient de concentration et du gradient électrochimique entre la lumière intestinale et le plasma ;
- un processus actif transcellulaire médié par la 1,25(OH)₂D qui stimule, dans l'entérocyte différents gènes dont les produits participent à ce transport actif (Hoenderop2005) . Une protéine TRPV6, crée un canal calcium à la bordure en brosse lumineuse de la cellule intestinale. Le calcium entrant dans la cellule est alors enfermé dans des vésicules qui contiennent une protéine liant le calcium, la calbindine 9K. Ces vésicules sont déplacées vers la membrane basolatérale avec laquelle elles fusionnent. Le calcium est extrudé vers le plasma via un échangeur sodium-calcium de faible affinité , mais de forte capacité (trois ions Na⁺ entrent dans la cellule quand un ion calcium en sort ou par l'intermédiaire d'une Ca-ATPase de haute affinité , mais de faible capacité . (Christacos 2007)

Ce processus actif est prépondérant lorsque les apports calciques sont faibles ou dans des conditions physiologiques (croissance, grossesse, lactation) ou pathologiques (granulomatoses, hyperparathyroïdies, etc.) durant lesquelles la concentration plasmatique de 1,25(OH)₂D est élevée. Il permet d'augmenter significativement la fraction de calcium absorbé par rapport à la quantité ingérée. Au contraire, le processus passif est prépondérant lorsque les apports calciques sont élevés. Il est non saturable, c'est à-dire que, même si les apports calciques sont élevés (comme dans le syndrome dit « des buveurs de lait » ou milk alkali syndrom), une fraction (5 à 10 %) de la quantité de calcium de la diète est absorbée, pouvant ainsi être responsable d'une hypercalcémie. (Favus 1985)

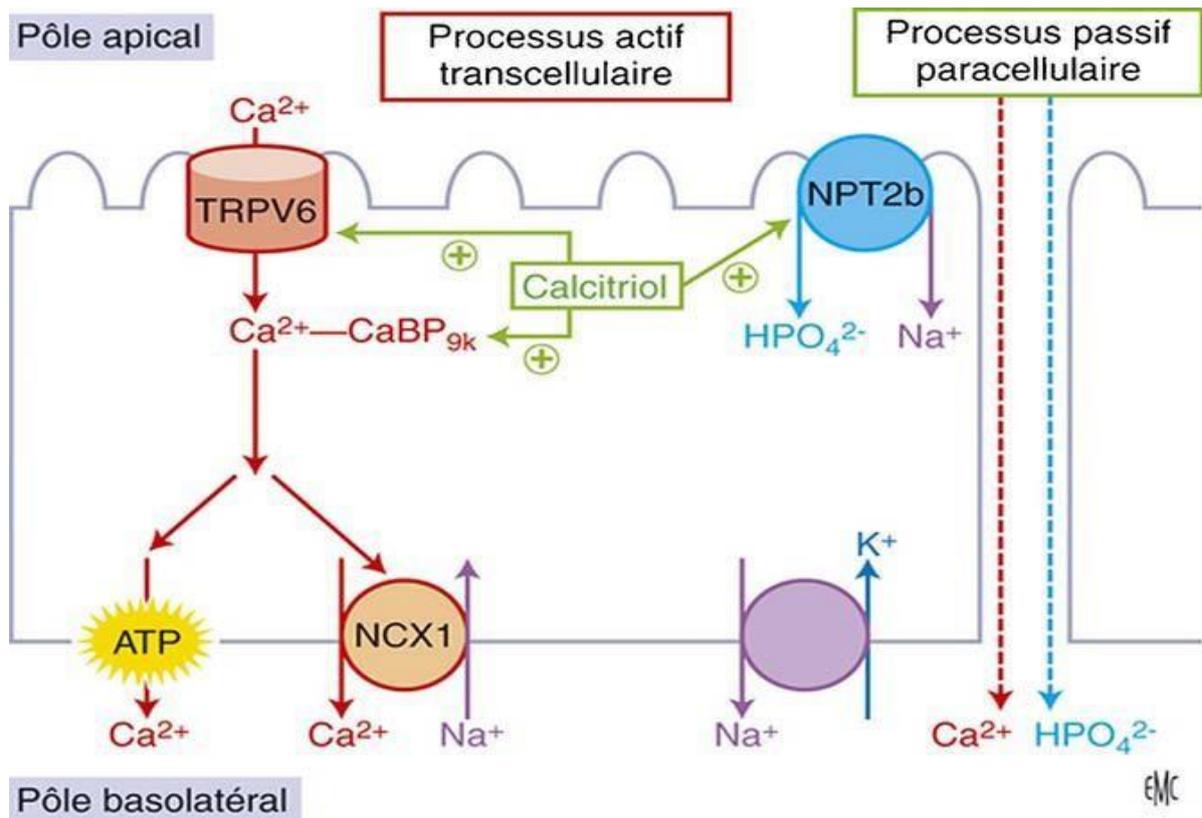


Figure 1. Schéma de l'absorption digestive du calcium et du phosphate.

(La cellule représentée est un entérocyte)

- **Excrétion rénale**

Lors de la filtration glomérulaire, seul le calcium ionisé ou complexé est filtré (soit 55 à 60 % de la calcémie totale). Pour une filtration glomérulaire normale de 180 litres par jour, la quantité de calcium filtrée quotidiennement représente environ 10 g (240 mmol). La totalité du calcium ionisé extracellulaire est donc filtrée plusieurs fois par jour. La réabsorption tubulaire rénale représente plus de 98 % du calcium filtré et est finement régulée. En cas d'augmentation du calcium extracellulaire, le rein est capable d'excréter une importante quantité de calcium, tant que la filtration glomérulaire est préservée.

La réabsorption au niveau tubulaire proximal représente 70 % du calcium filtré et est passive, par voie paracellulaire, à la faveur de la réabsorption de sodium et d'eau. Plus loin, au niveau de la branche ascendante large de Henle (BALH),

20 % du calcium est réabsorbé par voie paracellulaire de façon dépendante de celle du chlorure de sodium par le cotransporteur NaK2Cl. Ce transporteur est bloqué par les diurétiques de l'anse (furosémide), ce qui induit une augmentation de la calciurie.

Finalement, le tubule distal ne réabsorbe que 8 % de la charge filtrée, par voie transcellulaire active sous la dépendance de la parathormone (qui réduit physiologiquement la calciurie). Les diurétiques thiazidiques (indapamide, hydrochlorothiazide), en bloquant la réabsorption du NaCl dans ce segment, favorisent la réabsorption du calcium, diminuent la calciurie et augmentent la calcémie.

L'excrétion urinaire quotidienne de calcium dépend, chez l'adulte sain, de l'absorption intestinale nette de calcium. La calciurie est en général de l'ordre de 3 à 5 mmol/24 h. On parle d'hypercalciurie pour des valeurs supérieures à 7,0 mmol/24 h chez l'homme et supérieures à 6,0 mmol/24 h chez la femme, soit un ratio calcium/créatinine urinaires supérieur à 0,60 mmol/mmol sur un recueil urinaire de 24 heures.

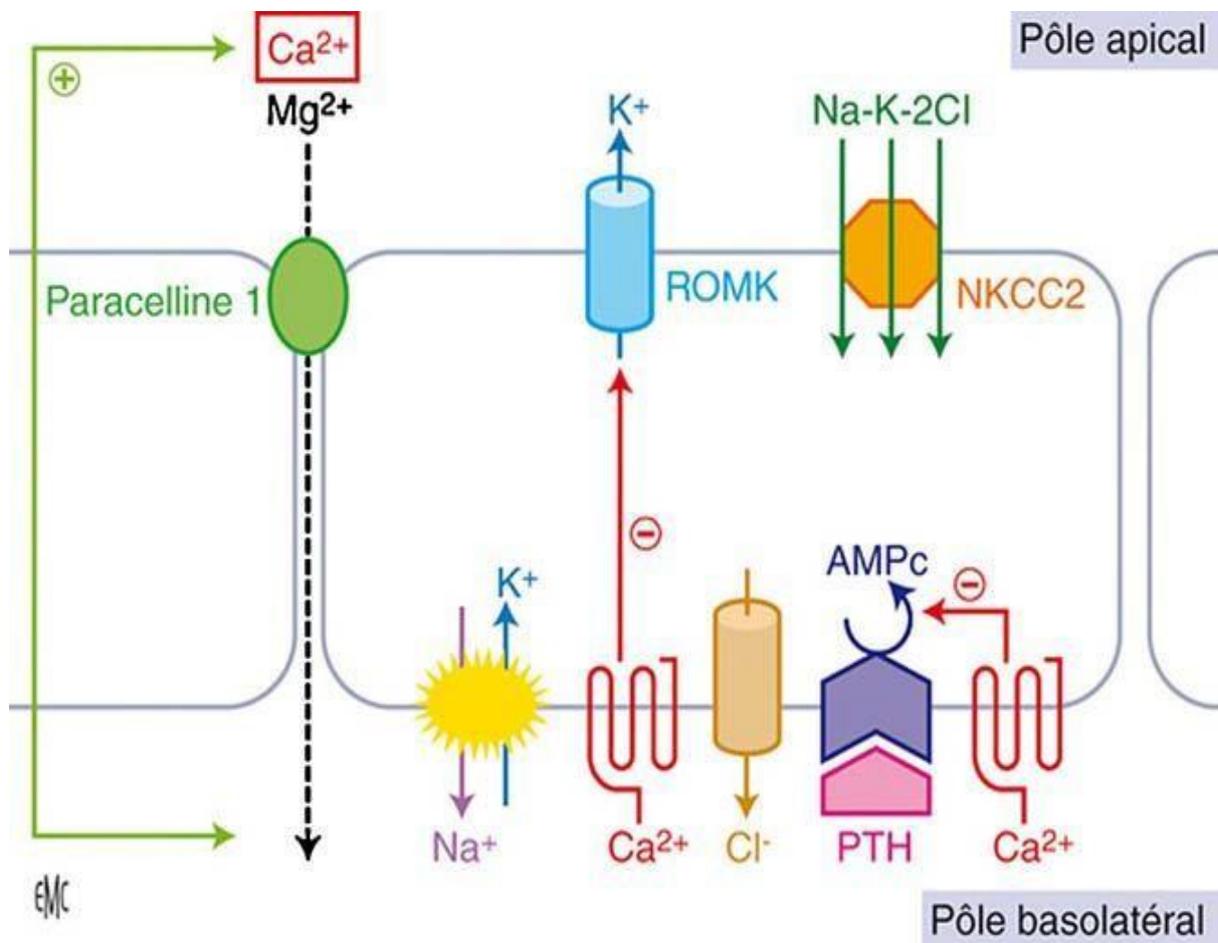


Figure 2. Représentation schématique de la réabsorption du calcium au niveau de la branche ascendante large de Henle.

- **Phosphates**

- **Distribution et fonction dans l'organisme**

Le phosphore est un élément important mais peu abondant de notre organisme dont il

représente 1 % de la masse, soit environ 700 g. Il est présent sous forme complexée, principalement à l'oxygène et au calcium, aussi parle-t-on de phosphates plutôt que de phosphore. Sa répartition est inhomogène avec 85,5 % dans les os et les dents, 14 % dans les tissus mous, 0,4 % dans les hématies et seulement 0,1 % dans le secteur extracellulaire.

-Phosphate osseux

Les phosphates osseux sont des composants essentiels des cristaux l'hydroxyapatite. De fait, une balance négative prolongée en phosphates impacte la minéralisation osseuse provoquant des tableaux d'ostéoporose et d'ostéomalacie, parfois rapidement progressive.

-Phosphate des tissus mous

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

-Phosphates extracellulaires

Les phosphates extracellulaires sont présents sous forme organique, au sein des phospholipides circulants, et sous forme inorganique, la seule dosée en routine. La concentration sérique des phosphates varie de 0,80 à 1,40 mmol/L (soit 25 à 43 mg/L)

Le dosage de la phosphatémie est simple et robuste à condition de prendre certaines précautions préanalytiques : patient à jeun (ni produits laitiers, ni sucres) et prélèvement de préférence sur tube hépariné centrifugé rapidement afin d'éviter l'hémolyse ou le relargage cellulaire de phosphates. Le rythme nyctéméral marqué des phosphates justifie d'effectuer la recherche d'hypophosphatémie plutôt le matin .

La phosphatémie varie avec l'âge : maximale chez le nourrisson, elle demeure encore 1,5 fois plus élevée chez l'adolescent que chez l'adulte. Après la puberté, la phosphatémie décroît rapidement pour atteindre les valeurs de l'âge adulte.(Berndt 2009)

➤ Absorption intestinale et apports alimentaires

À l'instar du calcium, l'absorption intestinale des phosphates résulte d'un double mécanisme : passif et prédominant lors des repas mais aussi actif via le symport sodium-phosphates NPT2b.

Ce transport principalement duodénal et jéjunal n'est critique que dans les rares cas de carence d'apport et est sous la dépendance du calcitriol. Pour une alimentation équilibrée,

environ 60 à 75 % des phosphates sont absorbés. À la différence du calcium, ce phénomène n'est pratiquement pas saturable, ce qui favorise la survenue des hyperphosphatémies en cas de défaut d'excrétion rénale (hypoparathyroïdie, insuffisance rénale chronique). En revanche, la présence d'un excès de calcium ou d'aluminium dans la lumière intestinale réduit l'absorption des phosphates via la formation de complexes insolubles. Ce phénomène est utilisé pour lutter contre l'hyperphosphatémie au cours de l'insuffisance rénale mais peut, exceptionnellement, induire une hypophosphatémie chez les forts consommateurs d'anti-acides à base de sels d'aluminium.

➤ **Excrétion rénale**

Environ 85 % des phosphates inorganiques circulants sont ultrafiltrables. Sur environ 180 mmol de phosphates filtrés par jour, 85 à 90 % sont réabsorbés de façon active, essentiellement au niveau du tubule proximal. La réabsorption fractionnelle des phosphates (RT phosphates) est facilement déterminée à partir d'un prélèvement sanguin et urinaire :

$$\text{RT phosphates} = [1 - (\text{phosphaturie} \times \text{créatininémie}) / (\text{phosphatémie} \times \text{créatininurie})] \times 100.$$

L'unité (mg/L ou mmol/L) doit être identique pour le sang et les urines. En cas d'hypophosphatémie, une RT phosphates supérieure à 85 % signe une réponse rénale d'épargne adaptée. Inversement, une valeur inférieure à 85 % signe une fuite tubulaire de phosphates. La réabsorption tubulaire proximale repose sur l'expression apicale de symporteurs sodium-phosphates (NPT2a et NPT2c) dont l'expression est fortement augmentée par le calcitriol et réduite par la parathormone et le FGF-23.

1.1.3. Régulation de l'homéostasie phosphocalcique

❖ **Récepteur sensible au calcium (CaSR)**

La concentration du calcium ionisé extracellulaire est détectée dans différents tissus par un récepteur sensible au calcium (CaSR, pour « Ca ++ sensing receptor »). Ce récepteur appartient à la superfamille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. CaSR est principalement exprimé à la membrane des cellules principales des parathyroïdes, des cellules C de la thyroïde (où il stimule la sécrétion de calcitonine), dans le rein mais aussi dans d'autres tissus ou organes tels le tube digestif et l'os. Au niveau des parathyroïdes, CaSR permet une régulation fine et rapide de la sécrétion de PTH en réponse à des variations du calcium ionisé extracellulaire. Le calcium extracellulaire se lie au CaSR, qui est capable de détecter des variations, même modestes (0,1 mmol/l), de la calcémie ionisée. Lorsque la calcémie diminue, la moindre liaison du calcium avec la CaSR stimule la sécrétion de PTH et semble augmenter sa synthèse. Inversement,

l'augmentation de la liaison du calcium avec le CaSR diminue la sécrétion de PTH .

Le CaSR est aussi exprimé dans différents segments du tubule rénal où il module la perméabilité de l'épithélium au calcium et au magnésium. Ainsi, lors d'une augmentation de calcémie, la réabsorption tubulaire de calcium diminue, ce qui favorise l'excrétion de l'excédent de calcium. L'activation du CaSR réduirait aussi les capacités de concentration des urines en inhibant l'action de l'hormone antidiurétique et expliquant le diabète insipide rénal associé aux hypercalcémies sévères.(Chen 2004,Egbuna 2008)

❖ **Parathormone (PTH)**

Les cellules parathyroïdiennes synthétisent continuellement la PTH et la stockent dans des vésicules. Lorsque la calcémie ionisée s'élève, le CaSR est activé , ce qui induit la dégradation de la PTH dans les vésicules de stockage et la sécrétion par les parathyroïdes de fragments inactifs de PTH. Au contraire, la baisse de la calcémie ionisée entraîne une inactivation du CaSR et une stimulation de la sécrétion de PTH intacte, ce qui va permettre une normalisation de la calcémie ionisée. Il peut exister des mutations du gène du CaSR responsables d'hypocalcémie avec hypercalciurie lorsqu'elles sont activatrices et du syndrome d'hypercalcémie -hypocalciurie familiale ou d'hyperparathyroïdies néonatales lorsqu'elles sont inactivatrices (Lienhardt 2001,Nissen 2007) . Le CaSR est la cible de médicaments, les calcimimétiques, utilisés fréquemment chez les insuffisants rénaux pour contrôler la sécrétion de PTH . (Brown 2001)

La PTH, qui est la principale hormone hypercalcémisante, est aussi hypophosphatémisante. Elle agit par différents mécanismes en se liant à un récepteur à sept fragments transmembranaires (PTHr1) :

Elle stimule la libération de calcium de l'os vers le plasma. Ce processus est très rapide, mais de faible capacité . Il concerne le calcium « rapidement échangeable » présent sur les couches superficielles de l'os. Il est différent du remodelage osseux qui est un processus continu et de grande capacité .

Dans l'os, PTHr1 est localisé sur les ostéoblastes et non sur les ostéoclastes. La PTH est catabolique pour l'os, en particulier, pour l'os cortical, lorsqu'elle est présente continuellement en excès (hyperparathyroïdies). Elle augmente la réabsorption rénale du calcium principalement au niveau du tubule contourné distal. Elle diminue la réabsorption rénale des phosphates (ce qui diminue la phosphatémie et augmente la phosphaturie) en inhibant l'expression, au niveau de la membrane apicale des cellules du tubule proximal, du

cotransporteur sodium/phosphate NPT2a .

❖ Vitamine D et calcitriol

-Production et métabolisme

La vitamine D3 (cholécalférol) provient de la transformation, sous l'action des rayons ultraviolets B au niveau de la peau, du 7- déhydrocholestérol en vitamine D3. La vitamine D2 (ergocalciférol) est la forme produite par les plantes. Chez l'humain, la vitamine D est en partie apportée par l'alimentation, en particulier par la consommation de poissons gras (D3) ou de certains végétaux comme les champignons ou les céréales (D2). La vitamine D est ensuite hydroxylée de façon non régulée en 25-hydroxyvitamine D (25OHD ou calcifédiol) par un cytochrome P450 du foie. Sa demi-vie longue, environ deux semaines, en fait le meilleur moyen d'évaluer le stock en vitamine D. La 25OHD est finalement convertie dans les cellules du tubule proximal du rein dans sa forme active, la 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol), par l'enzyme mitochondriale 1-alpha hydroxylase.

La vitamine D et ses métabolites circulent dans le sang principalement liés à une protéine de transport, la vitamin D-binding protein (VDBP) (Bergwitz 2010).

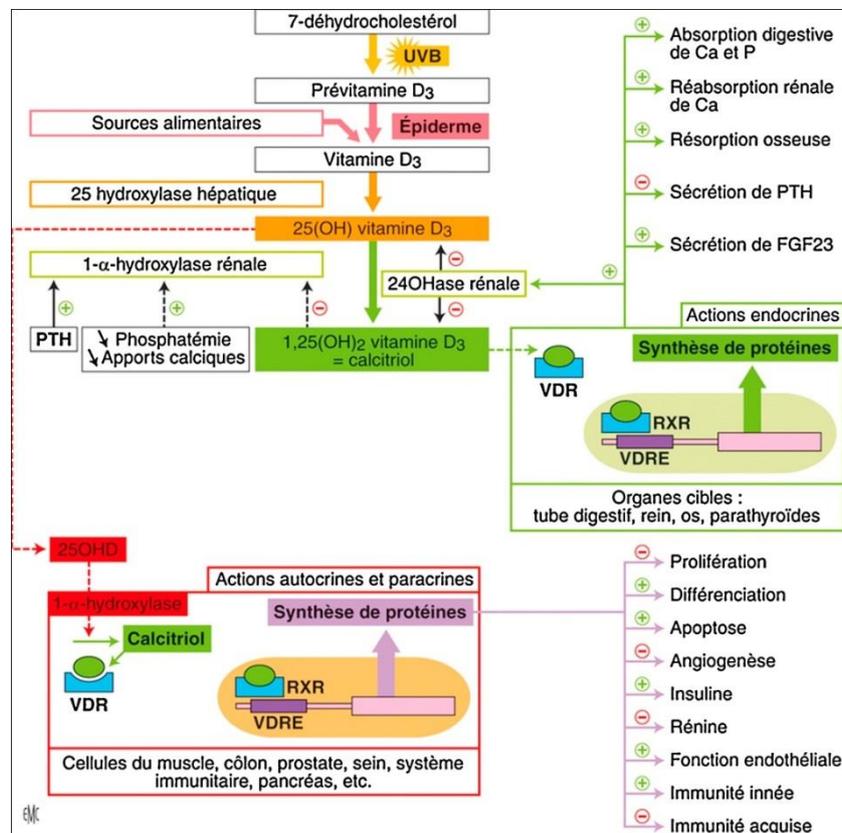


Figure 3. Différentes étapes de synthèse du calcitriol

Les sources alimentaires de vitamine D3 (et D2) sont minoritaires (10 %). La vitamine D3 subit une première hydroxylation sur le carbone 25 sous l'effet de la 25-hydroxylase hépatique (étape non régulée). La 25OHD subit ensuite une deuxième hydroxylation sur le carbone 1 sous l'effet des 1- α -hydroxylases – la 1- α -hydroxylase rénale et celles exprimées localement dans les tissus autres que le rein – et est ainsi convertie en calcitriol, forme active de la vitamine D. L'activité de la 1- α -hydroxylase rénale est stimulée principalement par la parathormone (PTH), la baisse de la calcitriolémie, de faibles apports alimentaires en calcium ou l'hypophosphatémie. La 24-hydroxylase (24OHase) rénale transforme la 25OHD et le calcitriol en métabolites inactifs, hydroxylés en position 24. Le calcitriol se lie à des récepteurs VDR intracellulaires qui s'associent eux mêmes à des récepteurs de l'acide rétinoïque RXR. Le complexe calcitriol/VDR/RXR se lie à des VDRE et module ainsi l'expression de nombreux gènes. Il est admis que le calcitriol produit par le rein a une action endocrine phosphocalcique alors que le calcitriol issu de la conversion locale extrarénale de la 25OHD a des actions autocrines et paracrines et des effets non phosphocalciques. VDR : récepteur de la vitamine D ; VDRE : éléments de réponse à la vitamine D ; FGF23 : fibroblast growth factor 23 ; Ca : calcium ; P : phosphate. (McCourbebaïsse 2011)

-Mode d'action cellulaire

La 1,25-dihydroxyvitamine D exerce ses actions principalement par liaison à son récepteur nucléaire VDR (Vitamin D receptor). Le VDR est un facteur transcriptionnel qui, une fois activé, se lie à l'ADN pour moduler la transcription de ses gènes cibles. Le calcitriol régule l'expression de nombreux gènes dans le tube digestif, l'os, le rein et les parathyroïdes. (Hewison 2000)

-Régulation du métabolisme minéral

Comme détaillé précédemment, le calcitriol augmente l'absorption intestinale active du calcium et du phosphore. Le calcitriol augmente également le turnover osseux : il stimule, via les ostéoblastes et en interaction avec la PTH, la maturation et l'activation des ostéoclastes avec pour effet une résorption et la mobilisation du calcium osseux. Parallèlement, l'activation des ostéoblastes par la vitamine D exerce un puissant effet anabolisant sur les protéines de l'os et favorise l'accrétion minérale osseuse.

En l'absence d'hyperparathyroïdie (primitive ou secondaire) et/ou d'hypocalcémie, l'effet

anabolisant osseux du calcitriol l'emporte ce qui en fait l'hormone essentielle du trophisme osseux. Au niveau rénal, le calcitriol stimule la réabsorption des phosphates mais n'a que peu d'effet sur le calcium. Enfin, il inhibe l'expression du gène de la PTH dans les cellules parathyroïdiennes.(Jones 1998)

-Besoins physiologiques

Les besoins et les cibles thérapeutiques de la vitamine D font encore actuellement l'objet de débats d'écoles. La majorité des auteurs s'accorde toutefois pour définir l'insuffisance en vitamine D comme le seuil en dessous duquel, dans la population générale, la PTH augmente. Cela correspond à une concentration de 25OHD inférieure à 20 ng/mL (50 nmol/L). Par ailleurs, la PTH est optimalement freinée quand la vitamine D est au-dessus de 30 ng/ml(75 nmol/L). Cela conduit actuellement à proposer 30 ng/mL comme seuil inférieur de sa concentration « optimale ».

L'intoxication à la vitamine D, responsable d'une hypercalcémie, ne se voit pas pour des concentrations de vitamine D inférieures à 115 ng/mL (375 nmol/L), ce qui permet de définir le seuil supérieur acceptable de 25OHD. Concernant les apports en vitamine D, les dernières recommandations de l'IOM (Institute Of Medicine), établissent le besoin quotidien en vitamine D à 600 UI partir de l'âge d'un an, et à 800 UI après 70 ans, l'objectif étant d'obtenir une concentration de 25OHD d'au moins 20 ng/mL.

❖ Fibroblast growth factor-23

Facteur tumoral phosphaturiant identifié à la fin des années 1990, le FGF-23 a été considéré comme une hormone clé de l'homéostasie du phosphore dix ans plus tard. Cette protéine est principalement sécrétée par l'os (ostéocytes, ostéoblastes et ostéoprogéniteurs) et agit sur les transferts rénaux de phosphates et la synthèse du calcitriol. Son action phosphaturiante tubulaire proximale est synergique avec celle de la PTH. En revanche, le FGF-23 inhibe la synthèse du calcitriol contrairement à la PTH qui la stimule. En conditions normales, la sécrétion de FGF-23 est stimulée par les phosphates (après un repas, par exemple) et l'administration de calcitriol. Elle est inhibée par l'hypophosphatémie, comme celle induite par la prise de chélateur des phosphates. Le FGF-23 se lie avec le co-récepteur Klotho pour interagir avec une série de récepteurs transmembranaires. La présence de ces récepteurs dans le rein ailleurs qu'au niveau du tubule contourné proximal indique que d'autres propriétés de cette hormone restent à

découvrir. Une sécrétion excédentaire de FGF-23 au cours des ostéomalacies oncogènes et des rachitismes vitaminorésistants, lié à l’X ou autosomique dominant, entraîne un tableau d’ostéomalacie sévère avec déficit en calcitriol. (Mora palma 1983, Shemada 2001)

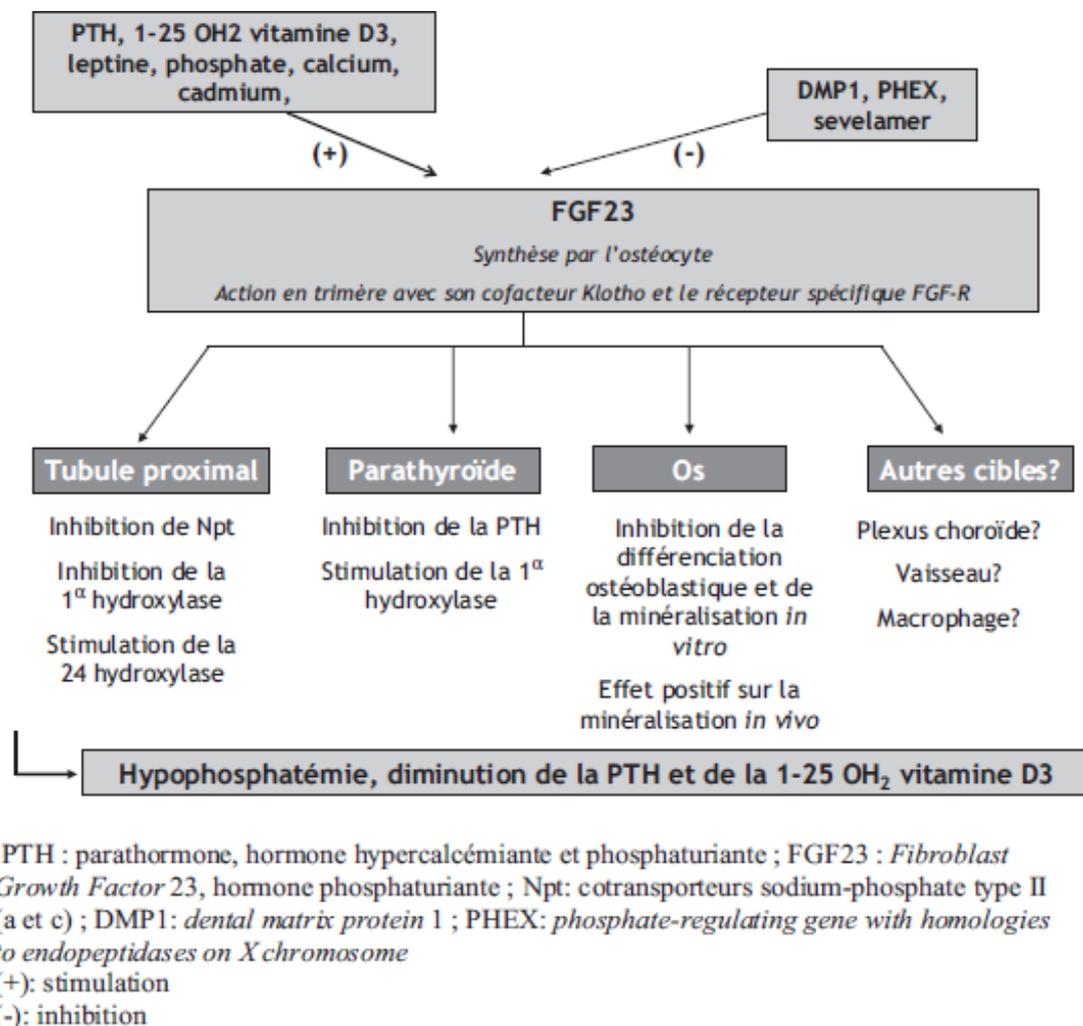


Figure 4. Action physiologique du FGF23. (Bacchetta 2011)

❖ Autres hormones

-Stéroïdes sexuels

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

Les estrogènes exercent un effet globalement phosphaturiant qui disparaît à la ménopause et qui est restauré par une substitution en estradiol ; par ailleurs, si les estrogènes endogènes ou

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

Les androgènes, et plus particulièrement la testostérone, exercent un effet modulateur hormonal (augmentation parallèle de la calcitonine et de la PTH) modéré, sans impact apparent sur les concentrations circulantes de calcium et de phosphates. (Secretto 2006)

-Hormones somatotropes : GH et Insulin-like Growth Factor-1

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

Parallèlement, l'IGF-1 stimule nettement et de façon durable la réabsorption tubulaire proximale des phosphates filtrés ce qui augmente la phosphatémie, comme au cours de la puberté mais aussi des acromégalies.

En revanche, l'IGF-1 n'exerce pas d'effet notable sur la réabsorption tubulaire du calcium. Il en résulte que le surcroît de calcium absorbé est en partie capté, particulièrement lors de l'accrétion osseuse de la croissance, mais aussi en partie éliminé par excrétion rénale, particulièrement chez l'adulte acromégale.(Secretto 2006)

-Hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle dans la croissance et la maturation du squelette mais aussi sur le remodelage osseux, chez l'adulte. Il existe des récepteurs à ces hormones dans les chondrocytes des cartilages de croissance, les ostéoblastes et les ostéoclastes. Si une concentration physiologique d'hormones thyroïdiennes ne modifie pas l'équilibre phosphocalcique.

Les hyperthyroïdies augmentent la résorption osseuse nette, libérant du calcium et des phosphates osseux ce qui génère une hypercalciurie modeste et détermine un bilan calcique négatif.

Les hyperthyroïdies sévères entraînent une hypercalcémie modérée à PTH freinée et une hypercalciurie abondante. Enfin, la prise en charge chirurgicale des thyrotoxicoses sévères s'accompagne parfois d'un impressionnant tableau de « hungry bone syndrome », qui associe hypocalcémie et hypocalciurie, que l'on distingue aisément d'une simple hypoparathyroïdie postchirurgicale où la PTH est effondrée et la calciurie non verrouillée. (Gokagos 2010)

1.2.L'insuffisance rénale chronique (IRC) :

1.2.1. Définition

- L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par la diminution irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG) qui est le meilleur indicateur du fonctionnement rénal. Elle résulte soit de l'évolution d'une maladie rénale chronique (MRC), soit de la non-récupération après une agression rénale aiguë.

Conformément à un consensus international, les MRC sont définies par l'existence depuis plus de 3 mois :

➤ d'une insuffisance rénale définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min/1,73 m²,

➤ et/ou d'une anomalie rénale morphologique ou histologique à condition qu'elle soit « cliniquement significative »,

➤ et/ou d'une anomalie dans la composition du sang ou de l'urine secondaire à une atteinte rénale.

Les MRC peuvent aboutir à l'insuffisance rénale terminale (IRT) et au décès. Chez la plupart des patients en France, l'IRT peut être traitée par la transplantation rénale et/ou l'épuration extrarénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale).

1.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE

- Selon le Pr. BOUKHARI (le président de la Société algérienne de néphrologie) entre 1500 et 3000 nouveaux cas d'insuffisance rénale sont enregistrés chaque année en Algérie dont 10000 patients sont traités par hémodialyse dans 230 centres. Néanmoins ce traitement est un traitement lourd pour le patient et il coûte très cher (la prise en charge de l'insuffisance rénale

représente 2.5% à 3% du budget du ministère de la santé). Il faut donc aller à la transplantation rénale qui permet aux malades de retrouver une vie quasi normale.

- Selon Pr. RAYANE (secrétaire général de la société algérienne de néphrologie) 387 greffes ont été réalisés en Algérie depuis 1986 et 400 greffes à l'étranger. Ce chiffre est considéré comme trop bas par rapport aux normes OMS. Cela revient à l'absence de sensibilisation et à la méconnaissance en matière de dons d'organes. En Algérie, en 2011, plus de 14.500 patients ont été traités par hémodialyse, près de 400 patients ont bénéficié de la dialyse péritonéale, et plus de 1.000 patients vivaient avec un greffon fonctionnel (dont plus de 900 ont été transplantés en Algérie). Par ailleurs, il serait plus judicieux de ne pas recourir à ces solutions (greffe, dialyse) par un diagnostic précoce de l'insuffisance rénale qui offre une chance pour ralentir la progression de la maladie.

❖ *Les principales causes d'IRT sont :*

- Néphropathies vasculaires et hypertensives (25 %)
 - Néphropathies diabétiques (22 %, essentiellement diabète type 2)
 - Glomérulonéphrites chroniques (11 %)
 - Néphropathies héréditaires (8 %, essentiellement polykystose rénale autosomique dominante)
 - Néphropathies interstitielles chroniques (moins de 5 %)
 - Néphropathies diverses (10 %)
 - Néphropathies d'origine indéterminée (16 %).
- ❖ Le risque de développer une insuffisance rénale chronique est élevé chez certains individus, ce qui justifie un dépistage annuel dans la population à risque par l'estimation du DFG et la mesure de l'albuminurie à partir d'un échantillon d'urine :

- Hypertendus traités ou non ;
- Diabétiques ;
- Agés de plus de 60 ans ;
- Obèses (IMC > 30 kg/m²) ;

➤ Ayant des infections urinaires récidivantes, des lithiases urinaires récidivantes ou un obstacle sur les voies excrétrices ;

➤ Ayant une diminution (congénitale ou acquise) de leur capital néphronique ;

➤ Exposés à des substances néphrotoxiques (médicaments ou toxiques) ;

➤ Ayant des antécédents de néphropathie aiguë ;

➤ Ayant des antécédents familiaux de maladie rénale ;

➤ Ayant une maladie auto-immune ;

➤ Ayant des infections systémiques ;

➤ Maladie cardio-vasculaire athéromateuse ;

➤ Insuffisance cardiaque

1.2.3. DIAGNOSTIC D'UNE MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

- La démarche diagnostique comprend 6 étapes :

➤ Affirmer la maladie rénale chronique ;

➤ Préciser son stade et son rythme évolutif, et éliminer une agression rénale aiguë surajoutée en particulier fonctionnelle ;

➤ Faire le diagnostic étiologique ;

➤ Evaluer et prendre en charge les facteurs de progression ;

➤ Rechercher le retentissement, si le DFG est inférieur à 60 ml/min/1,73 m² ;

➤ Rechercher les facteurs de risque cardio-vasculaires.

A. Première étape : affirmer la maladie rénale chronique

Pour savoir s'il existe une maladie rénale, il faut, dans tous les cas :

➤ Connaître la créatininémie, et en cas de stabilité estimer le DFG

➤ Savoir s'il existe une protéinurie (ou une albuminurie) ;

➤ Savoir s'il existe une anomalie du sédiment urinaire (hématurie ou leucocyturie) ;

➤ Savoir s'il existe une anomalie morphologique des reins ou des voies excrétrices.

Dans quelques cas très particuliers (certaines tubulopathies), le diagnostic de MRC repose sur l'existence d'anomalies ioniques sanguines.

- ❖ Le DFG peut être mesuré (mesure de la clairance de traceurs exogènes qui sont filtrés par le glomérule, mais qui ne sont ni réabsorbés, ni métabolisés, ni sécrétés dans le tubule rénal : inuline, EDTA-Cr51, iothalamate ou iohexol), mais il est le plus souvent estimé à partir de quelques paramètres simples que sont la créatinine sérique, l'âge et éventuellement le poids et l'ethnie. On utilise différentes formules pour estimer le **DFG** : (Cuen.fr)

+ La formule de Cockcroft et Gault sur laquelle sont basées les recommandations d'adaptation des posologies des médicaments (*elle a l'avantage de pouvoir être calculée sans ordinateur, et donc d'être demandée aux examens dont l'ECN...*) ;

+ La formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study*) est nettement plus précise, elle donne le DFG directement indexé à la surface corporelle ;

+ La formule CKD-EPI, qui est une évolution de MDRD plus juste si le DFG est > 60.

Le caractère chronique de la maladie rénale est évoqué sur plusieurs critères

- Une maladie rénale chronique est définie comme une maladie évoluant depuis plus de 3 mois. Elle peut être affirmée devant :

➤ Des critères anamnestiques : antécédent de maladie rénale, nature de la maladie rénale, antériorité de créatininémie élevée, présence ancienne d'une protéinurie ou d'anomalies du sédiment urinaire (hématurie, leucocyturie) ;

➤ Des critères morphologiques : diminution de la taille des reins (grand axe ≤ 10 cm à l'échographie ou ≤ 3 vertèbres sur un cliché d'abdomen sans préparation) ;

➤ Des critères biologiques présents en cas d'IRC évoluée :

- Anémie normochrome normocytaire arégénérative (secondaire au défaut de production d'érythropoïétine par le tissu rénal normal), pouvant être profonde, mais souvent bien tolérée du fait de son caractère chronique,
- Hypocalcémie (par carence en vitamine D active (1-25-dihydroxycholécalférol) par défaut d'hydroxylation rénale en position 1α).

Mais ces critères peuvent être pris en défaut et ils ne sont pas utilisables en cas d'insuffisance rénale modérée.

B. Deuxième étape : préciser le stade de la MRC

Il repose sur la mesure ou l'estimation du DFG (tableau 1) qui permet de définir 5 stades de MRC.

Tableau 1 : Stades de la Maladie Rénale Chronique

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73 m²)
1	Maladie rénale chronique* avec fonction rénale normale	≥ 90
2	Maladie rénale chronique* avec insuffisance rénale légère**	60-89
3A	Insuffisance rénale légère à modérée	45-59
3B	Insuffisance rénale modérée à sévère	30-44
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

- Le stade 3 a été divisé en stades 3A et 3B, du fait de son hétérogénéité.
- Pour un patient, être au stade 5 d'insuffisance rénale terminale ne signifie pas nécessairement que la dialyse doit être débutée. Attention à l'amalgame « MRC stade 5 = dialyse » que commettent souvent médecins et patients.
- Pour un malade dialysé, on parle de stade 5D. Pour un malade transplanté rénal, le stade est suivi de la lettre T.

C. Troisième étape : Faire le diagnostic étiologique

- Le diagnostic étiologique est d'autant plus possible que la MRC est moins évoluée. Aux stades évolués d'atrophie rénale (traduisant une fibrose rénale), les lésions touchent toutes les structures, empêchant souvent le diagnostic causal.

- Les questions à formuler pour rechercher une cause à la MRC

1. Y a-t-il un obstacle chronique ?

Toutes les causes d'obstacle chronique négligé peuvent aboutir à une IRC. Plus l'obstacle sera levé tardivement et plus la récupération de la fonction rénale sera incomplète.

2. La néphropathie chronique est-elle d'origine glomérulaire ?

- Il faudra rechercher un syndrome glomérulaire :

➤ Une protéinurie faite d'albumine (> 50 %) ou de gammaglobulines polyclonales, avec parfois un syndrome néphrotique,

➤ En cas de glomérulonéphrites, une hématurie microscopique avec hématies déformées et parfois des cylindres hématiques, ou même macroscopique totale sans caillots dans les formes graves,

➤ L'HTA et la rétention hydrosodée sont particulièrement fréquentes.

3. La néphropathie chronique est-elle d'origine interstitielle ?

- Il faudra rechercher un syndrome de néphropathie interstitielle :

➤ Une protéinurie généralement modérée (< 1 g/24 h ou un rapport protéinurie/créatininurie < 1 g/g ou < 100 mg/mmol), et surtout de type tubulaire (alpha et bêtaglobulines avec moins de 50 % d'albumine),

➤ Une leucocyturie sans germes,

➤ Une acidose hyperchlorémique avec trou anionique normal,

➤ L'HTA et la rétention hydrosodée sont plus tardives.

Tableau 2 : Principales causes de NIC

Infections urinaires hautes	• Favorisées par une malformation urologique ou des lithiases
Causes toxiques	• Analgésiques, AINS, plomb, lithium
Anomalies métaboliques	• Hypokaliémie chronique, goutte, oxalose, cystinose Maladies kystiques héréditaires, néphronophtise

4. La néphropathie chronique est-elle d'origine vasculaire ?

- L'interrogatoire recherche :

- Une HTA ancienne et mal contrôlée,
- Des facteurs de risque vasculaire (tabagisme, diabète, hypercholestérolémie, antécédents familiaux, etc.),
- Des antécédents cardio-vasculaires (accident vasculaire cérébral, coronaropathie, artérite),
- La dégradation de la fonction rénale sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II en l'absence de déshydratation extracellulaire.

- L'examen clinique recherche :

- Abolition de pouls, souffles sur les trajets vasculaires,
- Anomalies vasculaires au fond d'œil.

- Les examens complémentaires comportent :

- Une échographie Doppler des artères rénales à la recherche de signes directs et indirects de sténoses des artères rénales, avec mesure des index de résistance vasculaire intrarénale,
- L'évaluation du retentissement de l'HTA (hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG et surtout à l'échographie cardiaque).

5. La néphropathie chronique est-elle héréditaire ?

- Les antécédents familiaux de néphropathie doivent être systématiquement recherchés : faire un arbre généalogique.

- Les étiologies les plus fréquentes de MRC génétique chez l'adulte sont :

- Surtout la polykystose rénale autosomique dominante,
- Et le syndrome d'Alport de transmission en général liée à l'X.

D. Quatrième étape : évaluer et prendre en charge les facteurs de progression

En dehors du traitement étiologique de la maladie rénale chronique, les interventions pour ralentir la progression des maladies rénales chroniques sont :

- Le contrôle strict de la pression artérielle ;
- La prévention des épisodes d'insuffisance rénale aiguë et de la néphrotoxicité ;
- La restriction protidique modérée et adaptée au patient ;
- Le contrôle d'un diabète s'il existe et l'arrêt du tabac.

E. Cinquième étape : rechercher les facteurs de risque cardio-vasculaires associés

Les patients insuffisants rénaux chroniques sont des patients à **très haut risque cardio-vasculaire**. Ainsi, le risque de mortalité cardio-vasculaire d'un patient atteint de MRC est bien supérieur au risque d'insuffisance rénale terminale.

Il est donc fondamental de prendre en charge très scrupuleusement l'ensemble des facteurs de risques cardio-vasculaires chez les patients ayant une maladie rénale chronique et notamment l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le diabète, le tabagisme, l'inactivité physique, l'obésité.

1.2.4. COMPLICATIONS DE L'IRC ET PRISE EN CHARGE

■ Les reins ont trois types de fonctions :

- Elimination de toxines, notamment de toxines dérivées du catabolisme azoté ;
- Homéostasie (régulation du bilan hydroélectrolytique et de l'équilibre acide-base) ;
- Fonction endocrine avec synthèse de rénine, d'érythropoïétine et de vitamine D active.

■ D'une manière générale, en dehors d'une rétention d'urée et de créatinine, ces fonctions sont assurées tant que le DFG est supérieur ou égal à 60 ml/min/1,73 m². Avec la progression de l'IRC, les différentes fonctions s'altèrent et apparaissent :

- Une hypertension artérielle et des troubles cardio-vasculaires ;
- Des troubles du métabolisme phosphocalcique ;
- Une acidose métabolique ;
- Une anémie ;
- Une hyperkaliémie ;
- Une dénutrition ;
- D'autres complications sont possibles, mais elles sont tardives et ne se voient que chez des patients pour qui le traitement de suppléance est débuté trop tard ou inefficace.

A. Les conséquences cardio-vasculaires de l'IRC

1. Hypertension artérielle

- Elle est précoce, précédant souvent l'insuffisance rénale surtout au cours des néphropathies glomérulaires et vasculaires et de la polykystose.
- Elle est un des facteurs majeurs de progression de l'IRC.
- Elle est essentiellement **volodépendante**, justifiant le régime pauvre en sel et l'utilisation des diurétiques dans l'HTA de l'IRC.

2. Lésions artérielles accélérées : athérosclérose et artériosclérose

- Le risque vasculaire des IRC est beaucoup plus élevé que dans la population générale. Plus de 50 % des décès sont liés à un accident vasculaire au sens large :

➤ Cardiopathie ischémique (infarctus du myocarde 3 fois plus fréquent que dans la population générale) ;

➤ Accident vasculaire cérébral ;

➤ Artériopathie des membres inférieurs...

3. Atteinte cardiaque :

➤ L'hypertrophie ventriculaire gauche secondaire essentiellement à l'HTA et à l'anémie ;

➤ Les calcifications valvulaires et coronariennes ;

➤ Une cardiopathie urémique d'étiologie plurifactorielle (ischémie, toxines urémiques...).

B. Les troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux

■ Les troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux sont caractérisés par :

➤ Une **hyperparathyroïdie secondaire**, précoce ;

➤ Un **déficit en vitamine D** active secondaire à la diminution de l'activité 1- α hydroxylase rénale ;

➤ Une **hypocalcémie** ;

➤ Une **hyperphosphatémie**, liée à la diminution de l'excrétion rénale des phosphates ;

➤ **L'acidose métabolique** aggrave les lésions osseuses.

■ Le FGF23, hormone d'origine osseuse a été récemment identifié. Son augmentation permet aux stades précoces de MRC (2 et 3) de maintenir l'excrétion rénale des phosphates malgré la baisse du DFG.

■ Deux grands types de lésions osseuses peuvent s'associer à des degrés divers pour constituer **la maladie osseuse rénale (anciennement ostéodystrophie rénale)** :

➤ **L'ostéomalacie** (diminution de la formation osseuse) secondaire au déficit en vitamine D :

○ signes cliniques : douleurs osseuses rares,

○ signes radiologiques : déminéralisation, stries de Looser-Milkman tardives,

- signes biologiques : diminution de la concentration de la 1,25 (OH)₂- vitamine D3 n'est pas dosée en pratique, et seule la carence en vitamine D native évaluée par le dosage de la 25 OH vitamine D3 (due à une moindre exposition solaire) doit être corrigée

➤ **l'ostéite fibreuse** (destruction osseuse accélérée) secondaire à l'hyperparathyroïdie :

- signes cliniques : douleurs osseuses, fractures pathologiques tardives,
- signes radiologiques : résorption des extrémités osseuses (phalanges et clavicules), lacunes au niveau des phalanges des doigts, déminéralisation,
- signes biologiques : augmentation de la concentration de PTH.

■ **Prévention et traitement des troubles phosphocalciques :**

➤ Leur prévention nécessite :

- Des apports en vitamine D3 naturelle (ex. Uvedose®) en cas de carence documentée,
- Une restriction des apports alimentaires en phosphore, par une restriction protéique mais aussi par une limitation des apports en phosphate inorganique de l'industrie alimentaire (conservateurs),
- Des complexants du phosphore dont les indications dépendent du stade de la MRC : initialement surtout à base de carbonate ou acétate de calcium, puis chélateurs sans calcium (sevelamer...) dont la prescription est rarement nécessaire avant le stade 5.
- Les gels d'aluminium ne doivent plus être utilisés (toxicité neurologique et osseuse) ;
- Des apports calciques mais sans excès (entre 1 et 2,5 g/jour en calcium élément),
- Après avis spécialisé, utilisation de dérivés actifs de la vitamine D, 1- α OH-vitamine D3 ou 1,25-(OH)₂- vitamine D3, voir calcimimétiques en cas d'hyperparathyroïdie non contrôlée en dialyse.

➤ Les objectifs de traitement sont d'obtenir :

- une calcémie normale,
- une phosphatémie inférieure à 1,5 mmol/L,
- une PTH normale avant le stade de la dialyse, puis entre 2 et 9 fois la borne supérieure de la normale chez le patient traité par dialyse.

➤ Exceptionnellement, la parathyroïdectomie est nécessaire avant le stade terminal en cas d'hyperparathyroïdie secondaire échappant au traitement médical.

C. Les troubles de l'équilibre acide-base

➤ Une **acidose métabolique** survient au cours de l'IRC en raison d'un défaut d'élimination de la charge acide.

Elle est en règle modérée (sauf lors de certaines tubulopathies), avec :

- Diminution des bicarbonates,
- Augmentation faible du trou anionique,
- PH conservé jusqu'à un stade évolué des MRC.

➤ Cette **acidose métabolique chronique** a pour conséquences :

- Un catabolisme protéique musculaire excessif,
- Une aggravation des lésions d'ostéodystrophie rénale,
- Une majoration du risque d'hyperkaliémie.

Prévention et traitement

➤ La correction de l'acidose métabolique :

- A pour objectif une bicarbonatémie supérieure à 22 mmol/L,
- Nécessite l'utilisation d'alcalinisants type bicarbonate de sodium (ex. : gélules de NaHCO₃ à 0,5 ou 1 gramme, 3 à 6 grammes par jour) ou eau de Vichy (0,5 à 1l/j).

D. Les conséquences métaboliques, endocriniennes et nutritionnelles de l'IRC

1. La dénutrition protéino-énergétique

➤ La dénutrition protéino-énergétique au cours de l'IRC avec :

une réduction spontanée des apports alimentaires proportionnelle au degré de l'IRC ;

➤ Une augmentation du catabolisme protéique, en particulier du fait de l'acidose ;

➤ Une diminution des synthèses protéiques, liée à la résistance périphérique à l'action anabolisante de l'insuline.

■ De nombreux patients arrivent dénutris au stade terminal. Or, les marqueurs nutritionnels (albumine, pré-albumine...) sont des facteurs prédictifs majeurs de mortalité chez ces patients.

■ **La prise en charge diététique** fait partie du suivi des patients avec MRC, avec comme objectifs :

➤ Assurer des apports caloriques suffisants (≥ 30 kcal/kg/jour) ;

➤ Eviter les carences protéiques, notamment dans le cadre de la restriction protéique

prescrite pour ralentir la progression de la MRC ;

- Intégrer la correction des troubles phosphocalciques et de l'acidose métabolique.

2. L'hyperuricémie

L'hyperuricémie est très fréquente au cours de l'IRC mais la plupart des patients hyperuricémiques restent asymptomatiques et ne doivent pas être traités.

Elle peut parfois entraîner des crises de goutte et doit alors être traitée et prévenue (allopurinol).

3.L'hyperlipidémie

Deux profils d'hyperlipidémie peuvent être observés :

Une hypertriglycéridémie associée à une diminution du HDL-cholestérol ;

Une hypercholestérolémie souvent majeure en cas de pathologie glomérulaire.

Il est souhaitable de traiter l'hyperlipidémie, ce qui permet de réduire le risque cardiovasculaire des IRC. Le régime hypolipémiant et les statines peuvent être utilisés en cas d'IRC, avec les précautions d'usage (surveillance de la toxicité musculaire), pour une cible de LDLc < 1 g/L, comme pour les patients en prévention secondaire. Les fibrates sont indiqués pour les hypertriglycéridémies extrêmes après avis spécialisé.

4. Les modifications des hormones sexuelles

- Chez l'homme : impuissance, fertilité diminuée.
- Chez la femme : aménorrhée, fertilité diminuée, risque maternel et fœtal important en cas de grossesse. Toutefois, la MRC ne contre-indique pas la grossesse.

E. Les conséquences hématologiques de l'IRC

1. Anémie normochrome normocytaire arégénérative

Le défaut de synthèse rénale d'érythropoïétine entraîne une anémie.

- Les conséquences de l'anémie sont :

- L'asthénie, l'incapacité à faire des efforts, l'altération de la qualité de vie ;
parfois un angor fonctionnel ;

- L'augmentation du débit cardiaque avec hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).

- L'origine rénale de l'anémie est affirmée sur :

- Le caractère arégénératif : taux de réticulocytes bas ;

- Le caractère normochrome, absence de carence martiale (saturation de la transferrine et

ferritinémie) ;

- Le caractère normocytaire, absence de carence en folates et vitamine B12 ;
- L'absence d'inflammation chronique ou aiguë (CRP).

2. Troubles de l'hémostase primaire

Les hémorragies sont plus fréquentes au cours de l'IRC avancée (saignements digestifs occultes, règles prolongées). Seule l'hémostase primaire est anormale, le TS est allongé, du fait d'un défaut d'agrégation plaquettaire et d'une baisse de l'hématocrite.

Attention : les héparines fractionnées de bas poids moléculaire (type énoxaparine – Lovenox® ou nadroparine – Fraxiparine®) sont **contre-indiquées** lorsque le DFG est inférieur à 30 ml/min, du fait de leur élimination rénale qui entraîne un risque d'accumulation. De même, aucun des nouveaux agents anti-agrégants ou anti-coagulants (ticagrelor, dabigatran) ne peut être utilisé en cas de MRC stade 4.

F. Les troubles hydro-électrolytiques

Les troubles du bilan du sodium, de l'eau, et du potassium sont en général tardifs car les néphrons restants sont capables d'augmenter leur fonction d'excrétion.

G. Les autres conséquences tardives de l'IRC évoluée (en cas de suppléance trop tardive ou insuffisante)

❖ Les conséquences digestives :

- Nausées voire vomissements reflètent une intoxication urémique importante et doivent faire envisager le début du traitement de suppléance ;
- Gastrite et ulcère majorent l'anémie secondaire à l'IRC et doivent être recherchés en cas de symptomatologie fonctionnelle ou de carence martiale. Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être utilisés (privilégier doses faibles et traitements courts).

❖ Les conséquences neurologiques :

- Les crampes sont fréquentes. Elles peuvent être liées à des problèmes d'hydratation, ou à des anomalies électrolytiques :

- Acidose métabolique à éliminer en premier,
- Dyskaliémies,
- Hypocalcémie,
- Hypomagnésémie ;

- Les troubles du sommeil altèrent la qualité de vie :

- syndrome des jambes sans repos,
- insomnie ;

- Les polynévrites urémiques ne devraient plus être observées si la prise en charge de la MRC est précoce est adaptée. Elles évoluent favorablement avec un traitement de suppléance adapté ;

- L'encéphalopathie urémique survient en cas d'IRC majeure. Elle ne devrait plus exister. Elle est régressive avec la dialyse ;

❖ **Les conséquences cardiaques :** Péricardite urémique.

1.2.5. LE TRAITEMENT DE SUPPLÉANCE DE LA FONCTION RÉNALE

- Les techniques de suppléance de la fonction rénale

Trois types de traitement permettent d'assurer la suppléance de la fonction rénale.

1. La transplantation rénale

Le traitement de suppléance de la fonction rénale lorsqu'elle est possible, il s'agit de la meilleure méthode de suppléance de la fonction rénale par rapport à l'hémodialyse et à la dialyse péritonéale du fait :

- d'une meilleure qualité de vie ;
- d'une morbidité cardio-vasculaire moindre ;
- d'une espérance de vie supérieure ;
- d'un coût de traitement inférieur après la première année.

Dans la plupart des cas où elle est possible, elle peut être envisagée au stade 5, avant qu'un traitement par dialyse ne soit institué.

2. L'hémodialyse

Généralités

- L'hémodialyse est la technique de dialyse :
 - la plus utilisée en France (> 90 %),
 - qui permet les durées de survie dans la technique les plus longues (jusqu'à 20 ans et plus),
 - la plus coûteuse ;
 - Elle peut être réalisée dans différentes structures :

- centre d'hémodialyse avec présence médicale permanente,
- unité de dialyse médicalisée avec présence médicale intermittente,
- unité d'autodialyse assistée ou non par un infirmier sans présence médicale,
- au domicile par des patients autonomes.

Principes

➤ Deux types d'échanges sont utilisés pour le traitement par l'hémodialyse :

- des **transferts diffusifs** selon les gradients de concentration permettent la diffusion des molécules dissoutes, au travers d'une membrane semi-perméable mettant en contact le sang et un bain de dialyse de composition contrôlée,
- des **transferts convectifs** des molécules dissoutes dans le sang sont réalisés par ultrafiltration résultant de l'application d'une pression hydrostatique positive au travers de la même membrane semi-perméable. Ceci permet d'obtenir une soustraction nette de liquide, nécessaire chez les patients anuriques et l'élimination concomitante par convection des substances dissoutes.

○ Réalisation pratique

➤ Les séances d'hémodialyse sont réalisées en général 3 fois par semaine, et durent chacune 4 à 6 heures. L'hémodialyse nécessite :

- une circulation extracorporelle,
- un générateur d'hémodialyse et un dialyseur (membrane) permettant la réalisation des échanges selon les principes définis ci-dessus,
- une installation de traitement de l'eau ;
 - La circulation extracorporelle nécessite :
- un abord vasculaire :
 - fistule artério-veineuse de préférence,
 - anse prothétique artério-veineuse,
 - cathéter tunnellisé ou non (pose en urgence) ;
- une anticoagulation efficace du circuit extracorporel par héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire,
- un circuit extracorporel (à usage unique) ;
 - Les échanges sont réalisés dans un dialyseur (jetable) en fibres capillaires, dont le principe est d'offrir une surface d'échange importante (surface d'échange de 1,5 à > 2 m²) pour un volume de sang faible (< 100 ml) ;
 - Le générateur d'hémodialyse permet :

- la réalisation et le contrôle de la circulation extracorporelle,
- la fabrication du bain de dialyse à partir de l'eau osmosée (voir plus bas),
- le contrôle du débit et du volume d'ultrafiltrat soustrait au patient ;
 - L'eau osmosée est obtenue à partir de l'eau de ville, par une chaîne de traitement complexe qui permet d'éliminer :
 - bactéries et toxines,
 - métaux toxiques (aluminium, plomb, etc.),
 - calcium et autres ions.

- Clinique :

- L'hémodialyse chronique permet, grâce aux 3 séances hebdomadaires :
 - de contrôler les volumes liquidiens en ramenant le patient à un poids idéal théorique – dit « poids sec » – correspondant à un état d'hydratation et une pression artérielle normaux,
 - de soustraire les différentes molécules à élimination urinaire comme l'urée, la créatinine ou d'autres toxines,
 - de corriger les différentes anomalies électrolytiques induites par l'IRC terminale (hyperkaliémie, acidose métabolique, hypocalcémie, dysnatrémies) ;
 - Le régime alimentaire des patients hémodialysés comprend :
 - une restriction hydrique de 500 ml + le volume de la diurèse résiduelle,
 - une alimentation peu salée,
 - des apports protéiques de 1,2 g/kg/jour,
 - des apports caloriques de 30 à 35 kcal/kg/jour.

3. La dialyse péritonéale :

Généralités

- La dialyse péritonéale est une technique de dialyse :
 - moins utilisée que l'hémodialyse en France (< 10 % des patients),
 - qui permet le traitement à domicile et qui est mieux tolérée au plan hémodynamique que l'hémodialyse,
 - qui a des performances d'épuration moindres que l'hémodialyse (difficultés techniques chez les patients de fort gabarit) et dont la durée d'utilisation chez un patient est limitée à quelques années du fait de l'altération progressive des propriétés du péritoine,

- moins coûteuse que l'hémodialyse en centre.

Principes

- La membrane péritonéale permet les échanges en dialyse péritonéale :
- les transferts diffusifs selon les gradients de concentration transmembranaires permettent la diffusion des molécules dissoutes,
- l'ultrafiltration est réalisée avec des solutions de dialyse péritonéale de forte osmolarité (glucose hypertonique) ou à pression colloïde élevée (polymère de glucose type amidon). Ceci permet d'obtenir une soustraction nette de liquide, nécessaire chez les patients anuriques.

Réalisation pratique

- La dialyse péritonéale nécessite :
- un cathéter de dialyse péritonéale inséré chirurgicalement, l'extrémité étant dans le cul-de-sac de Douglas, l'autre étant tunnellisée dans un trajet sous cutané latéro-ombilical,
- un système de connexion qui permet d'assurer les échanges de façon aseptique,
- des poches de dialysat stérile d'un volume d'environ 1,5 à 2,5 litres ;
 - Les échanges peuvent être réalisés de deux façons :
- par une technique manuelle permettant 3 à 5 échanges par jour. Une stase de quelques heures (4 en moyenne) permet les échanges diffusifs. Le liquide est ensuite drainé par simple gravité. Le plus souvent 8 à 10 litres d'échanges quotidiens sont nécessaires (technique DPCA ou dialyse péritonéale continue ambulatoire),
- par une technique automatisée, une machine assurant les échanges la nuit (technique DPA ou dialyse péritonéale automatisée) ;

-Clinique :

- Comme l'hémodialyse, la dialyse péritonéale permet, grâce aux échanges réalisés quotidiennement :
- de contrôler les volumes liquidiens,
- de soustraire les différentes molécules à élimination urinaire,
- de corriger les différentes anomalies électrolytiques induites par l'IRC terminale ;
 - le régime alimentaire des patients traités par dialyse péritonéale comprend :
- une restriction hydrique souvent moins sévère qu'en hémodialyse, la diurèse résiduelle étant conservée plus longtemps,

- une alimentation peu salée, des apports protéiques importants comme en hémodialyse, soit 1,2 g de protéines/kg/jour, avec le problème supplémentaire d'une déperdition protéique liée à la technique, des apports caloriques de 35 kcal/kg/jour. (Cuen.fr)

1.3.Troubles du métabolisme phosphocalcique au cours de l'IRC

1.3.1.Les manifestations cliniques des TMO-MRC

1.3.1.1. Les anomalies biologiques aggravent la morbidité-mortalité

Dès les années 1990, la plupart des études ont montré une issue défavorable chez les patients dont le produit phosphocalcique était élevé. Plus récemment, les études se sont plutôt orientées vers le phosphore comme paramètre présentant le plus haut risque individuel de mortalité parmi les minéraux et perturbations engendrées par l'insuffisance rénale (Young 2005). L'hyperphosphatémie par elle-même majore le risque de mortalité de 12 % et la combinaison des troubles du métabolisme phosphocalcique (hyperphosphatémie, hypercalcémie, hyperparathyroïdisme) augmente les risques de mortalité de 17,5 %. Associés aux risques de surmortalité par hyperphosphatémie on retrouve aussi l'épaississement des parois vasculaires, les calcifications vasculaires, les calciphylaxies, les calcifications valvulaires, la pathologie coronarienne.

L'homéostasie de la vitamine D participe aussi aux complications cliniques des TMO-MRC. L'apport des différents types de vitamine D diminue le tonus vasculaire, l'activation du système rénine-angiotensine, la fibrose myocardique, et améliore le contrôle tensionnel tout en réduisant la masse ventriculaire gauche (Gattineni 2009). On observe également une augmentation des fractures en rapport avec un déficit en vitamine D

1.3.1.2. Les anomalies osseuses dans l'IRC

Les TMO-MRC sont aussi associés à des troubles osseux : à côté du risque de fractures, existent d'importants troubles histomorphométriques que nous décrirons sans trop les détailler.

L'idéal pour l'os est sa capacité de résister à la fracture malgré les contraintes. La qualité de l'os est modifiée au cours de l'IRC, comme le montre l'augmentation des fractures de la hanche dans la population dialysée, par rapport à la population générale à tout âge. Les risques de mortalité par fractures et leurs complications sont doubles dans la population

dialysée par rapport à la population générale. Dans les facteurs de risque, dans ce cas de figure, il y a en plus l'âge, le sexe, la durée en dialyse, la présence de calcifications vasculaires, un taux très bas ou très élevé de parathormone (PTH). À côté des fractures au niveau de la hanche on note également des fractures vertébrales et costales.

Les troubles osseux réunis sous le terme d'ostéodystrophie rénale (OR) nécessitent le plus souvent une biopsie pour une évaluation correcte (Parfitt 1987). Les indications pour une biopsie osseuse sont résumées sur le tableau 4.

Tableau 3. Définitions par les KDIGO des troubles du métabolisme osseux associés aux maladies rénales chroniques et de l'ostéodystrophie rénale.

Définitions des TMO-MRC
C'est un trouble systémique du métabolisme minéral et osseux secondaire à l'IRC se manifestant par une ou plusieurs des manifestations : <ul style="list-style-type: none"> - anomalies du métabolisme du calcium, phosphore, parathormone ou vitamine D - anomalies dans le turn over osseux, la minéralisation, le volume, la croissance et la solidité osseuse -les calcifications vasculaires ou des tissus mous
Définitions de l'OR
L'OR est une altération de la morphologie osseuse présente chez l'insuffisant renal chronique <p>Il s'agit de la composante osseuse des TMO-MRC quantifiable par une biopsie osseuse</p>

Tableau 4. Indications pour une biopsie osseuse chez le patient en IRC.

Anomalies particulières des paramètres biologiques qui ne rentrent pas dans un cadre bien défini
Fractures osseuses inexpliquées ou douleurs osseuses
Hypercalcémie inexpliquée
Progression rapide des calcifications vasculaires
Avant une parathyroïdectomie
Suspicion d'une intoxication aluminique ou une thésaurismose inexpliquée
Avant un traitement par biphosphonates

A- L'ostéite fibreuse :

C'est l'aspect le plus fréquent : il existe un remodelage osseux, avec un taux de formation osseuse élevé, un important degré de fibrose médullaire et une hyperrésorption ostéoclastique. Les taux de PTH sont élevés.

Les ostéoclastes sont hyperactifs. Le volume ostéoïde est toujours augmenté, parallèlement à l'augmentation des surfaces. Ces lésions souvent même existent avant le stade de la dialyse à de moindres degrés. L'ostéite fibreuse est secondaire à des taux plasmatiques élevés de PTH. Les mécanismes osseux qui engendrent la fibrose sont stimulés par des facteurs systémiques contrôlables : hypocalcémie, rétention phosphorée avant même l'hyperphosphorémie, hypocalcitriolémie, baisse relative en 25OH vitamine D, acidose métabolique. L'action de la PTH sur l'os est médiée par son récepteur ostéoblastique, et est modulée par des facteurs de croissance locaux :

insuline growth factor, les macrophages, et les protéines ostéogéniques.(Druke 2009,Oprisu2000)

B-Ostéopathie mixte :

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

C-Ostéopathie Adynamique :

L'intoxication à l'aluminium a été longtemps la cause principale de l'OA, appelée alors « os aplastique » et décrite dès 1985. Néanmoins, à l'heure actuelle, la généralisation de l'utilisation des chélateurs calciques non aluminiques du phosphate a conduit à une réduction substantielle de la prévalence des intoxications à l'aluminium.

Elle se caractérise par une diminution du taux de formation osseuse aboutissant à une moindre production d'ostéoïdes par les ostéoblastes. La minéralisation secondaire est réduite. L'épaisseur des bordures ostéoïdes est diminuée. Les travées osseuses sont raréfiées. On retrouve cet aspect dans l'intoxication aluminique plus rare de nos jours. D'autres situations conduisent à cette entité : hypoparathyroïdie, favorisée par la ménopause, l'hyperglycémie secondaire au diabète et plus fréquent au cours de la dialyse péritonéale, la prise antérieure de corticoïdes, l'hypothyroïdie, et peut-être l'âge.

D-Ostéomalacie :

L'ostéomalacie est caractérisée par une augmentation considérable du volume ostéoïde non

Seulement par augmentation des surfaces mais aussi par augmentation de l'épaisseur des bordures ostéoïdes. De fait elle est due à un défaut primaire de minéralisation qui reste prédominant sur celui de la formation, celle-ci restant normale ou le plus souvent diminuée. Colorées en rouge par la coloration de Goldner ces bordures ostéoïdes donnent un aspect très caractéristique.

Les deux facteurs principaux d'ostéomalacie chez l'insuffisant rénal sont la carence en vitamine D et l'intoxication à l'aluminium.(Fournier 1994) D'autres facteurs peuvent intervenir à savoir l'acidose(Morapalma 1983) , l'hypocalcémie et l'accumulation de substances toxiques du fait de l'insuffisance rénale comme les pyrophosphates, le fluor et le strontium.(Young 2007) Ces autres facteurs expliquent que même en l'absence d'intoxication aluminique, uneostéomalacie puisse se voir sous forme de stries de Looser-Milkman non seulement pour des concentrations plasmatiques de 25OH vitamine D inférieures à 10 ng/ml (25 nmol/l) comme chez le non insuffisant rénal, mais même pour des concentrations allant de 10 à 16 ng/ml (40 nmol/l).

Les calcifications vasculaires :

Dès les débuts de la transplantation rénale, l'on s'était aperçu que les patients dialysés présentaient des calcifications des artères iliaques avec un athérome augmenté, et une maladie de l'intima. De plus, il existe fréquemment une médiacalcose vasculaire. Dès que les moyens actuels d'opacification ont été largement utilisés, on s'est aperçu que les patients en dialyse à âge égal avaient deux à cinq fois plus de calcifications coronaires. Cette majoration des calcifications coronaires a été reliée à la prise de chélateurs calciques. Il a même été montré de telles calcifications chez des enfants et des adultes jeunes ; l'intensité de ces calcifications était reliée à la prise de chélateurs calciques et au produit phosphocalcique. Près de 50 à 60 % des patients qui démarrent la dialyse présentent des calcifications. Par contre, plusieurs études ont trouvé un lien entre calcifications coronaires et âge, durée de dialyse ; apparaissent également comme facteurs de risque les anomalies minérales : hyperphosphatémie, produit phosphocalcique élevé, apport de calcium surtout sous forme de carbonate de calcium. Des calcifications valvulaires plus fréquentes ont été décrites. Les calcifications vasculaires périphériques sont aussi fréquentes : calcifications de l'intima et calcifications de la média qui semblent venir d'un autre mécanisme. Une relation inverse semble exister entre la minéralisation osseuse et les calcifications vasculaires (Herzog 2011).

1.3.2. Les manifestations biologiques des TMO-MRC et leurs conséquences :

. Nous en étudierons les principales recommandations dans la pratique des mesures et les conséquences des anomalies observées (Young 2007).

-Conséquences liées au taux de phosphore

Plusieurs études épidémiologiques ont trouvé un lien entre mortalité et concentrations sériques de phosphore mesuré avant dialyse . Ces études ont permis de mieux comprendre l'intérêt de normaliser les paramètres biologiques. Des études internationales faites dans plusieurs pays ont corroboré ce risque. De telles études doivent néanmoins être analysées avec le souci de comprendre si le taux de phosphore élevé ne reflète pas simplement une non-compliance du patient. Néanmoins la répétition dans de nombreuses études de tels résultats semblent être en faveur d'un tel risque, les précautions d'analyse également. Des analyses plus précises ont permis de mieux cerner le risque : 10 à 15 % de sur-risque de mortalité pour une phosphorémie entre 1,94 et 2,26- mmol/L, et 30 à 50 % pour une phosphorémie allant jusqu'à 2,58 mmol/L. De façon parallèle, le sur-risque existe aussi pour des phosphorémies basses, traduisant une dénutrition ou une malnutrition, avec une surmortalité de 30 à 50 % pour une phosphorémie constamment inférieure à 1 mmol/L. À côté du risque de mortalité, certaines études ont lié le taux de phosphore au risque d'hospitalisation, aux maladies cardiovasculaires, aux fractures, à la pratique nécessaire d'une parathyroïdectomie.

-Conséquences liées au taux de calcium

Un lien a été fait dans certaines études entre une concentration élevée en calcium et la mortalité. D'autres n'ont pas montré ce lien. Néanmoins la tendance est de maintenir la concentration en calcium de 2 à 2,6 mmol/L. De même, certains auteurs ont stigmatisé les concentrations basses en calcium, parfois expliquées par des concentrations basses en albumine traduisant la fuite urinaire ou la dénutrition. L'on sait néanmoins que la calcémie ne reflète que très mal le stock calcique total et ne représente que 1 % de ce stock. Pendant longtemps l'étude du produit phosphocalcique a été à l'honneur, il semble actuellement plutôt oublié : rappelons qu'il était souhaité entre 4 et 4,4 mmol²/L².

-Conséquences liées aux taux de parathormone

L'analyse des résultats concernant la PTH est beaucoup délicate, compte tenu des imprécisions de dosages liées aux techniques employées : de très nombreuses techniques existent donnant des résultats très différents et parfois peu reproductibles. Une

attention particulière doit donc être apportée au dosage utilisé. Néanmoins une sur-mortalité semble exister pour deux cas de figure : taux de PTH inférieur à 200 pg/mL et taux de PTH supérieur à 700 pg/mL.

-Conséquences liées aux taux de vitamine D

Deux formes de vitamine D existent, le calcidiol ou 25OH vitamine D, fabriqué au niveau du foie, forme de stockage de la vitamine D ; circulant ce calcidiol est hydroxylé au niveau du rein en calcitriol ou 1.25(OH₂) D₃ ; c'est ce calcitriol qui est lié aux protéines actives. Toutes les études ont montré un important déficit en vitamine D chez la plupart des patients atteints d'IRC. Un apport de vitamine D que ce soit par voie orale ou parentérale améliore la survie des patients.

2. MATERIEL ET METHODES

2.Materiel et méthodes

Il s'agit d'une étude transversale prospective, descriptive et analytique réalisée au service d'hémodialyse de l'hôpital, Achour Ziane OULED DJELLAL , portant sur 73 malades insuffisants rénaux chroniques hémodialysés , chez lesquels un bilan phosphocalcique complet a été réalisé.

Le service de Néphrologie –Hémodialyse est constitué de :

- 14 lits disposés dans Six salles dont 4 salles à deux lits et 2 grandes salles de 3 lits pour la Néphrologie ;
- 14 générateurs t fonctionnant avec un régime de quatre branchements journaliers chacun

Les services sont organisés de la façon suivante :

- Consultations externes.
- Hospitalisation des malades.
- Soins, gestes techniques de pose de cathéters centraux et de dialyse des patients comportant 14 générateurs.

2.1.Materiel biologique (Patients)

Soixante-treize malades insuffisants rénaux chronique hémodialysés, âgés de 14 à 79 ans avec une moyenne d'âge de (44,21) ans vivant en Algérie ont été suivis à l'hôpital ACHOUR ZIANE à Ouled Djellal de novembre 2022 jusqu'en Avril 2023.

2.1.1.Population d'étude

Etude réalisé sur 73 patients hémodialysés chroniques suivis dans le service Néphrologie-Hémodialyse du EPH de OULED Djellal .

2.1.2 critères d'inclusion

Elle regroupe tous les malades répondant aux critères d'inclusion suivants :

-Patients hémodialysés chroniques depuis au moins 12 mois enregistré dans le service de Néphrologie-Hémodialyse du EPH OULED Djellal .

- Avoir fréquenté pendant la période d'étude le service Néphrologie-Hémodialyse.
- Etre capable de répondre clairement au questionnaire.

2.1.3. Prélèvements

Les prélèvements sont réalisés sur des Tubes hépariné, pour le dosage du calcium et des phosphates .

les dosage de la vitamine D totale et la parathormone (PTH) sont réalisé sur des tubes EDTA Puis une Centrifugation est réalisé pendant 4 - 5 minutes à 4000 tours/minute. Ensuite récupération du plasma et dosage.

2.2. Methode de dosage :

Dosage calcium / phosphates

Réalisé sur l'appareil xpanD siemens .

- Principe du dosage du calcium

Le calcium réagit avec l' o-Crésolphthaléine-complexone (OCPC) pour former un complexe de couleur violette. La quantité du complexe ainsi formé est proportionnelle à la concentration du calcium et se mesure grâce à une technique bi-chromatique à 577-540 nm. En ce point final, les ions de magnésium, qui forment également un complexe coloré avec l'OCPC, sont retirés de la réaction par compléxation avec le 8-quinolinol .

Valeur normale du calcium : 84-105 mg / L .

- Principe du dosage des phosphates

les phosphates inorganiques s'associent au molybdate (MoO_4) dans une solution acide pour former un complexe qui est réduit par le sulfate de p-méthylaminophénol (PMAPS) et le bisulfite.

L'absorbance à 340 nm de la solution de phosphomolybdate réduit est proportionnelle à la concentration de phosphore inorganique et se mesure grâce à une technique bi chromatique en point final.

Valeur normale phosphates adulte : 25 - 48 mg/l

Valeur normale phosphates enfant : 40 - 60 mg/l



Dosage de la vitamine D et la PTH

Réalisé sur Elecsys 2010 roche diagnostic .

Principe du dosage de la PTH :

Méthode « sandwich ».

Durée totale du cycle analytique : 18 minutes



-1ère incubation: 50 μ L d'échantillon sont mis en présence d'un anticorps monoclonal anti-PTH biotinylé et d'un anticorps monoclonal anti-PTH marqué au ruthénium. Il se forme un « sandwich ».

-2ème incubation: les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunitaire est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

-Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

Valeur normale de la PTH : 15-65 pg/ml

-Principe du Dosage vitamine D :

- Principe de compétition.

- Durée totale du cycle analytique: 27 minutes

▪ 1ère incubation: L'échantillon (15 μ L) est incubé avec les réactifs de prétraitement 1 et 2: la vitamine D (25-OH) est libérée de la protéine porteuse de la vitamine D.

▪ 2ème incubation: L'échantillon prétraité est incubé avec la protéine porteuse de la vitamine D (VDBP) marquée au ruthénium. Il se forme un complexe entre la vitamine D (25-OH) et la VDBP ruthénylée.

▪ 3ème incubation: La vitamine D (25-OH) biotinylée est ajoutée à la cuvette réactionnelle avec les microparticules tapissées de streptavidine et vient se fixer sur les sites encore disponibles de la VDBP ruthénylée. Il se forme un complexe VDBP ruthénylée-vitamine D (25-OH)

biotinylée qui se fixe à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif .

Valeur normale : vit D totale ≥ 30 ng/ml

Insuffisance : 10-30 ng/ml

Deficit : < 10 ng/ml

3. RESULTATS

3.RESULTATS

3.1..Données épidémiologiques

3.1.1. Prévalence

Nous avons réalisé notre étude sur 73 patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés au niveau du centre de dialyse de l'EPH ACHOUR ZIANE OULED DJELLAL.

3.1.2. Répartition des patients selon l'âge et le sexe

➤ Répartition des patients selon les tranches d'âge

La population totale que nous avons étudié va de 14 ans à 79 ans avec une moyenne d'âge de 44,21 ans.

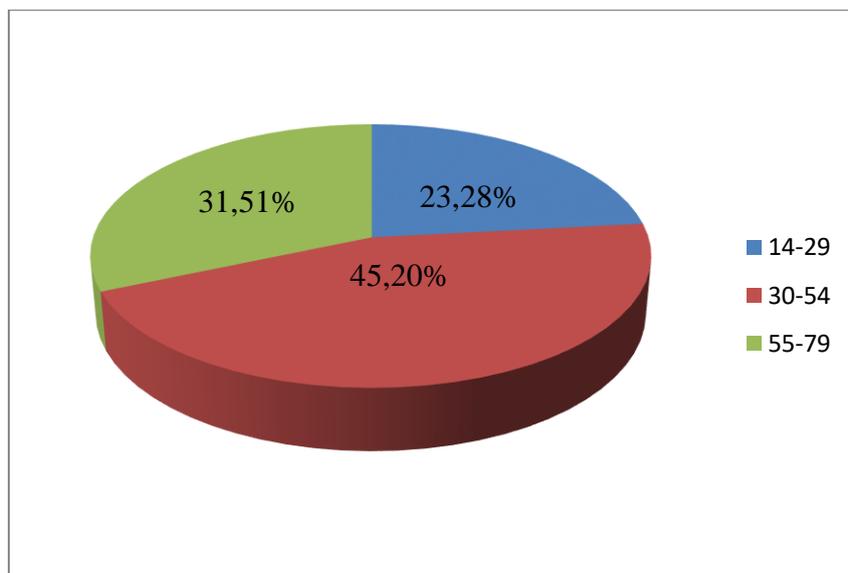


Figure 5 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

La tranche d'âge allant de 30 à 54 ans était la plus représentée avec une fréquence de 45,20 % tandis que la tranche d'âge allant de 55 à 79 est représentée avec une fréquence de 31,51% et au finale la tranche la plus faible était la population jeune (14-29) avec une fréquence de 23,28% .

➤ Répartition des patients selon le sexe:

La population totale que nous avons étudié est représentée par 37 hommes et 36 femmes.

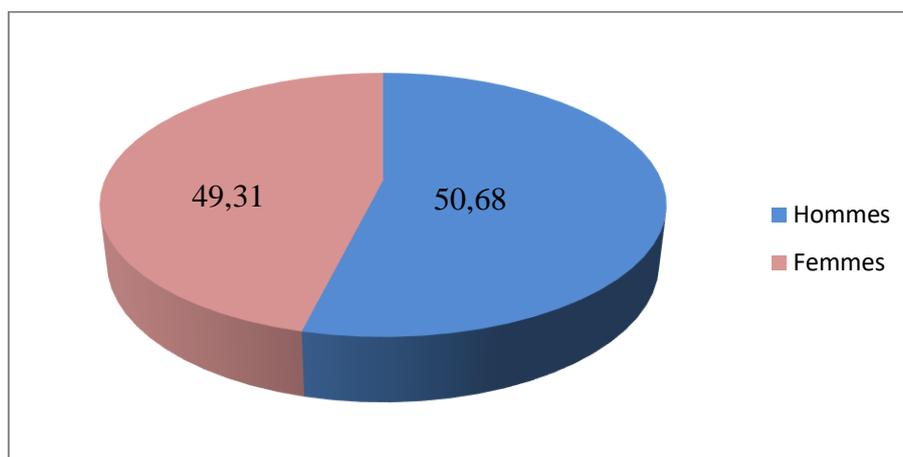


Figure 6: Répartition des patients selon le sexe.

Le sexe était masculin chez 37 patients soit 50,68 % et féminin chez 36 patients, soit 49,31%. Le sexe masculin prédominait très légèrement avec un sex-ratio (homme/ femme) de 1,03.

III.2. Données cliniques

A. Causes de l'IRC chez nos patients

Après étude des différents tableaux cliniques de nos patients, nous avons réussi à les classer selon les différentes origines de leur insuffisance rénale.

Tableau 5 : Répartition des patients selon les causes de l'IRC

Cause de l'IRC	Pourcentage
néphropathie indéterminée	67,12%
Néphropathie vasculaire	10,95%
Néphropathie diabétique	9,59%
Néphropathie héréditaire	8,22%
Néphropathie glomérulaire	4,1%

- Les étiologies à l'origine de l'insuffisance rénale chronique terminale en hémodialyse étaient malheureusement d'origine indéterminée dans 67,12 % des cas. Par ailleurs, la néphropathie était d'origine vasculaire dans 10,95%, diabétique 9,59 % , la néphropathie héréditaire 8,22 %, et la néphropathie d'origine glomérulaire dans 4,1 % des cas.

B. Durée en hémodialyse

Après avoir traité les dossiers des malades on a trouvé les résultats suivants :

Tableau 6 : Répartition des patients selon la durée en hémodialyse

Durée de l'hémodialyse	≤10 ans	>10ans
Nombre de malades	50	23
Pourcentage %	68,5 %	31,5%

-La durée de l'hémodialyse dans notre série d'étude était moins de 10 ans chez 50 malades soit 68,5% et plus de 10 ans chez 23 malades soit 31,5% .

C. Dose de dialyse par semaine

Les résultats obtenus concernant la dose de dialyse par semaine dans le groupe que nous avons étudié sont représentés dans la figure suivante :

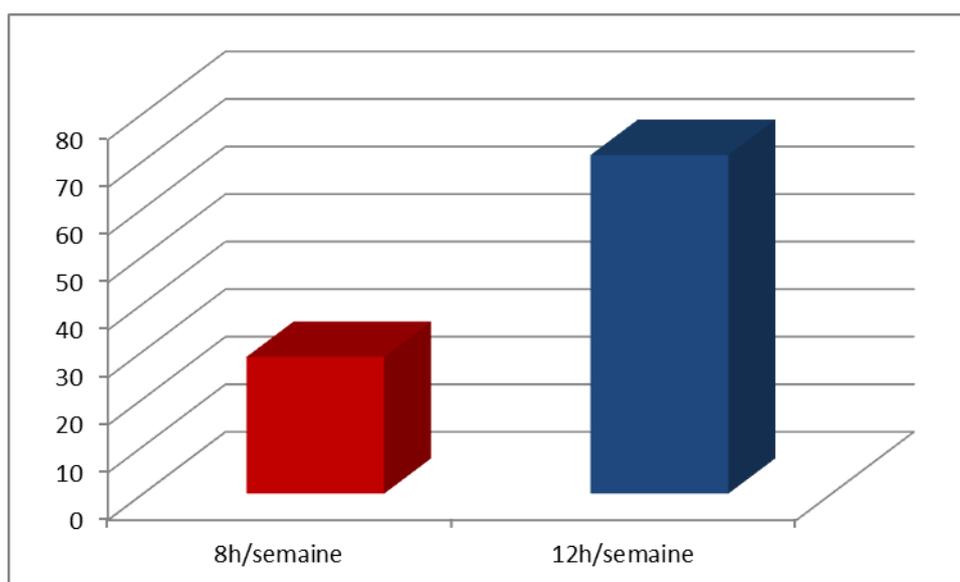


Figure 7 : Répartition des patients selon la dose d'hémodialyse

La dose d'hémodialyse était de 8h/semaine chez 21 patients soit 28,77 % tandis que 52 patients soit 71,23 % l'étaient pendant 12H.

D. Abord vasculaire

Tous nos patients hémodialysés avaient une fistule artério-veineuse (FAV) native distale (afin de préserver au maximum le capital vasculaire du patient, au cas où une réfection ultérieure de la fistule serait nécessaire) le plus souvent radiale (anastomose termino-latérale entre la veine radiale superficielle et l'artère radiale).

E. Signes fonctionnels

Les signes fonctionnels chez nos patients sont multiples et fréquents et ils étaient dominés par la douleur.

1-la douleur osseuse

Tous les malades dans notre série que nous avons interrogé présentait des douleurs osseuses.

On a classé les différents types de douleur sous forme de tableau :

Tableau 7 : Patients présentant des douleurs osseuses

Caractéristique de la douleur	Nbre de patients	Pourcentage %
Diffuse	45	61,64%
Rachis dorsale	13	17,80%
Périphérique	10	13,70%
Cage thoracique	5	6,85%

Dans notre série, 45 patients soit 61,64 % présentaient des douleurs osseuses qui étaient diffuses, 13 patients soit 17,8% présentait des douleurs dorsale, avec 10 patients soit 13,70% présentait des douleurs périphériques et enfin 5 patients soit 6,85% qui avait des douleurs costale.

2-Arthralgie

Dans notre série, 39 patients soit 53,42 % présentaient des arthralgies intéressant essentiellement les grosses articulations avec une prédominance du genou.

3-Fracture spontanée

08 patients de notre série avaient présenté des fractures spontanées lors de traumatisme minime ou de faible énergie, dont le taux est 10,95 % siégeant surtout au niveau du bassin .

4-Fatigue musculaire

14 Patients de notre série soit 19,17 % présentaient une fatigue musculaire.

5-Prurit

Dans notre série, 23 patients soit 31,5 % présentaient un prurit généralisé

6- Syndrome de canal carpien

4 Patients de notre série soit 5,47 % présentaient un syndrome de canal carpien

7- Impotence fonctionnelle des membres inférieurs

09 patients de notre série d'étude soit 12,32 % de nos hémodialysés présentaient une impotence fonctionnelle partielle avec une limitation du périmètre de marche à 500 mètres.

F. Signes physiques

1- Examen cardiovasculaire

Vu les complications cardiovasculaires fréquentes chez les insuffisants rénaux chroniques hémodialysés, un examen cardiovasculaire minutieux a été réalisé chez tous les patients de notre série et on a trouvé les résultats ci-dessous :

Tableau 8 : différentes anomalies cardiovasculaire découvertes dans notre série.

Anomalie	Nombre de patients	Pourcentage %
Souffle	28	38,5 %
Dyspnée	11	15,06 %
Arythmie	4	5,48 %
Sans anomalie	30	41.09 %

L'examen cardiovasculaire a retrouvé des signes en faveur de souffle chez 28 patients soit (38,5%) et une dyspnée d'effort chez 11 patients soit (15,06%). Et une arythmie chez 4 patients soit 5,48% avec 30 patients soit 41,09% qui sont sans anomalies

2-Examen ostéo-articulaire

Après un examen clinique minutieux et précis de nos patients on a trouvé des anomalies ostéo-articulaire détailler dans le tableau suivant :

Tableau 9 : Différentes anomalies ostéo-articulaires découvertes chez nos patients.

Anomalie	Nombre de cas	Pourcentage en %
Limitation des mouvements	21	28,77 %
Masse en regard articulation	3	4,11 %
Déformation osseuse	4	8,48 %

Les anomalies oséto-articulaires retrouvées chez 28 patients soit 45% sont dominés par la limitation des mouvements 28,77%

3.3. Données paracliniques

3.3.1. Biologie : Un bilan phosphocalcique (ca++,ph, PTH, vitD) a été réalisé chez tous nos patients hémodialysés qui montre les résultats détaillés ci-dessous sous forme de tableaux :

a. Calcémie

Tableau 10 : les perturbations de la calcémie chez les hémodialysés

Calcémie	Nombre de patients	Pourcentage en %
Normale	51	69,8%
Hypocalcémie	15	20,5 %
Hypercalcémie	7	9,6 %

-La calcémie était normale chez 51 patients soit 69,8 % des patients, une hypocalcémie était présente chez 15 patients soit 20,5 % des patients et une hypercalcémie chez 7 patients soit 9,6 % des patients.

b. Phosphatémie

Tableau 11 : les perturbations de la phosphatémie chez les hémodialysés

Phosphatémie	Nombre de patients	Pourcentage en %
Normale	26	35,6%
Hyperphosphatémie	39	53,42%
Hypophosphatémie	08	10,96%

Nous avons noté une phosphatémie normale chez 26 patients soit 35,6% , et une hyperphosphatémie chez 39 patients soit 53,42% et une hypophosphatémie chez 08 patients soit 10,96 %.

c. PTH

Tableau 12 : Perturbation de la PTH chez les hémodialysés

PTH	Nombre de cas	Pourcentage en %
Hyperparathyroïdie	46	63,01%
Hypoparathyroïdie	7	9,56%
Normale	20	27,4%

46 patients étaient en hyperparathyroïdie soit 63,01%, contre 07 patients en hypoparathyroïdie soit 9,56 % avec une PTH normale dans 20 cas (27,4%).

d. VITAMINE D :

Tableau 13: Perturbation de la vit D chez les hémodialysés

Vitamine D	Pourcentage %
Normale ≥ 30	33,33%
Insuffisance 10-30	53,33%
Défict < 10	13,33 %

La vit d était normale chez 33,33 % des patients, une insuffisance était présente chez 53,33 % des patients et un déficit chez 13,33 % des patients.

3.3.2. Bilan radiographique

A. Radiographie standard

Un bilan radiologique a été réalisé chez tous nos patients devant des douleurs osseuses des fractures pathologiques ou des déformations osseuses.

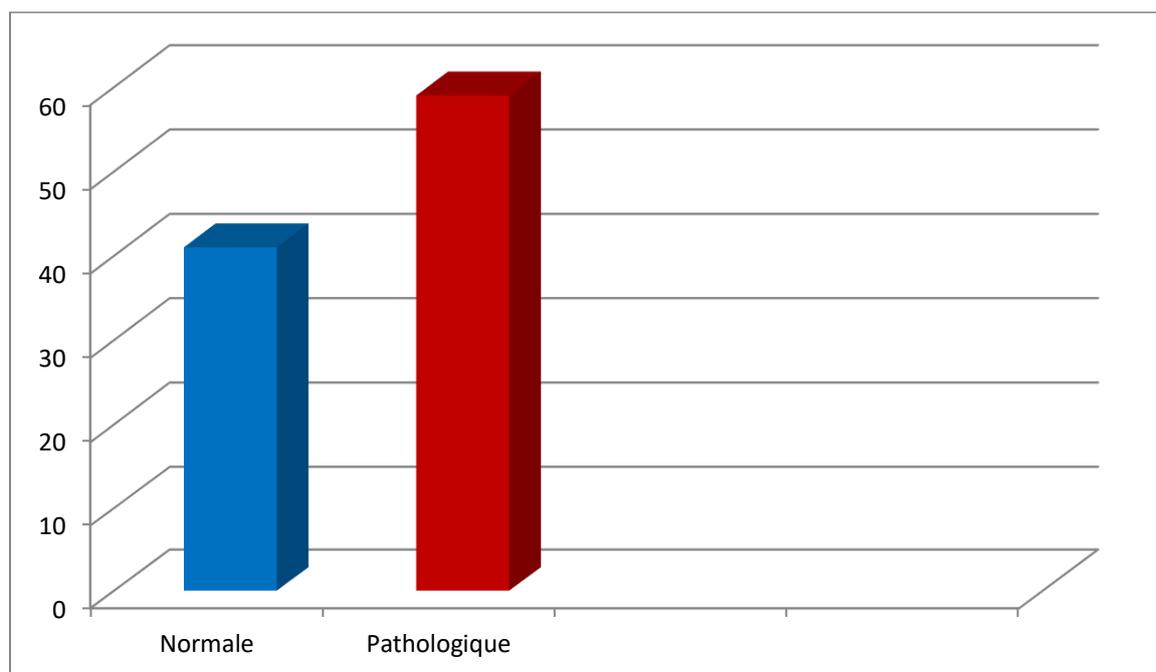


Figure 8: radiographie standard

Dans notre série d'étude la radiographie standard était normale dans 59% et pathologique dans 41% des cas

A travers le tableau ci-dessous, on décrit les différentes anomalies radiologiques observées chez nos patients hémodialysés :

Tableau 14 : Différentes lésions osseuses observées dans notre série

Lésions	Nombre de cas	Pourcentage %
Déminéralisation	14	19,17 %
Fracture spontanée	8	10,95 %
Calcification vasculaire	6	8,22 %

Parmi les radiographies pathologique on a trouvé des signes de déminéralisation chez 14 patients soit 19,17% et fracture spontanée chez 8 patients soit 10,95% avec signes de calcifications vasculaire chez 6 patients soit 8,22%

B. Echographie cardiaque :

Vu la fréquence des complications cardiovasculaires liées aux troubles minéraux et osseux une échographie cardiaque a été faite systématiquement chez tous nos patients, dont les principales anomalies retrouvées sont :

Tableau 15 : Anomalies écho-cardiographiques découvertes dans notre série

Anomalie	Nombre de cas	Pourcentage %
Calcification cardiaque	08	10,96 %
HVG	28	38,36%

Dans notre série 28 patients présentait une hypertrophie ventriculaire gauche (38,36%), et 8 patients présentaient des calcifications valvulaires (mitrale et aortique) (10,96 %)

4. Discussion

4. Discussion :

4.1. Caractères sociodémographiques :

-Dans notre série l'âge moyen de nos patients est de 44 ans avec des extrêmes d'âges allant de 14 ans à 79 ans.

Nos résultats sont comparables à ceux retrouvés dans l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) où l'âge moyen est de 47ans et a ceux retrouvés en Tunisie Ben Salah en 2011 qui rapportait un âge moyen de 54 ans et des extrêmes de 35 et 74 ans. Koundach et Coll. en 2015, trouvaient que l'age moyen était de 49 (Brossard 1996,Parfitt 1998).

Ce qui ne correspond pas aux données de la littérature. En effet Mercadante et Davison rapportaient respectivement des âges moyens de 63 ans et 60 ans (Parfitt 1991,Delmas 1991).

Ces observations montraient que l'âge moyen des hémodialysés chroniques tournait autour de la cinquantaine, notant que le plus bas âge dans notre étude est de 14 ans ce qui rejoint la série de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) où le plus bas âge du début de l'hémodialyse est de 16ans, contrairement aux résultats trouvés dans celle de Kurer ou l'âge moyen est de 38 ans,

Dans notre travail, l'âge n'est pas un facteur associé à l'atteinte osseuse au cours de l'hémodialyse mais la fréquence de l'ensemble des manifestations ostéoarticulaires croît avec l'âge , ceci peut être expliqué par le fait que la durée de l'hémodialyse augmente aussi avec l'âge dans notre contexte. Les plus âgés sont ceux qui sont hémodialysés depuis le plus de temps.

Dans toutes les séries de la littérature l'ostéoarthropathie du l'hémodialysé est liée à l'âge de début de l'hémodialyse.

- On a noté une très légère prédominance masculine avec un taux de 50,68 % ce qui nous donne un sexe ratio (F/H= 0,97) ce qui ne rejoint pas la série de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) avec un sexe ratio de 1.17 et celle de Koundach et Coll avec un sexe ratio de 1,32.

Dans notre étude la fréquence de l'atteinte osseuse augmente chez les patients de sexe féminin, ce paramètre n'a pas été montré comme facteur associé à l'atteinte osseuse au cours de l'hémodialyse et n'a jamais été retrouvé dans la littérature.

4.2. Données cliniques :

-Dans notre étude la majorité des étiologies à l'origine de l'insuffisance rénale chronique terminale en hémodialyse étaient malheureusement indéterminée soit 67,16 % des cas, par ailleurs la néphropathie était d'origine vasculaire dans 10,95%, diabétique dans 9,59 %.

Ce qui est comparable à l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) dont 73,3% des cas indéterminés et néphropathies d'origines vasculaire dans (10 %), diabétique (6,7 %).

Aucune de ces étiologies ne multiplie le risque de survenue d'atteinte osseuse au cours de l'hémodialyse.

-Dans notre étude la majeure partie de nos patients était hémodialysée pendant une durée de moins de 10 ans avec un pourcentage de 68,5% contrairement à l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) dont la durée d'hémodialyse était >10ans pour la majeure partie des patients (62,2%).

-Dans notre série, 21 patients soit 28.77% étaient hémodialysés à raison de 8 heures/semaine, alors que 52 patients soit 71,23% bénéficiaient de 12 heures par semaine.

Contrairement aux résultats trouvés dans l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) dont 26 patients soit 70,3 % étaient hémodialysés a raison de 8 heures par semaine, alors que 11 patients soit 29,7 % bénéficiaient de 12 heures par semaine.

-Dans notre série, 45 patients soit 61,64% présentaient des douleurs osseuses qui étaient diffuses ce qui correspond aux résultats de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) dont 50% des cas avaient présentés des douleurs osseuses diffuses.

-Dans notre étude, 39 patients soit 53,42 % avaient des arthralgies, intéressant essentiellement les grosses articulations avec une prédominance du genou Ce qui est comparable aux résultats de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) dont Seize patients soit 43,3% avaient des arthralgies, intéressant essentiellement les grosses articulations.

-Dans notre étude 8 patients avaient présenté des fractures spontanées lors de traumatisme minime ou de faible énergie, siégeant surtout au niveau du bassin et au niveau de la clavicule ce qui est comparable à l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) dont Quatre

patients avaient présenté des fractures spontanées lors de traumatisme minime ou de faible énergie, deux siégeant au niveau du col du fémur et les deux autres au niveau de la clavicule.

-Dans notre étude les anomalies oséo-articulaires retrouvées chez 28 patients soit

38,35 % sont dominés par la limitation des mouvements (28,77 %) ce qui est comparable aux résultats de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) où les anomalies articulaires ont été retrouvés chez 16 patients soit 43,2% dominés par la limitation de mouvements.

- Dans notre étude l'examen cardiovasculaire a retrouvé des signes en faveur de souffle (38,5%) et une dyspnée d'effort (15,06%).

Ce qui est comparable aux résultats de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) où les signes sont en faveur de souffle fonctionnel (21,6%) et souffle organique (16,2%) et dyspnée d'effort (13,5%).

4.3.Données paracliniques

1.Biologie :

-Dans notre étude la calcémie était normale chez 69,8 % des patients, une hypocalcémie était présente chez 20,5 % ce qui correspond aux résultats de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) dont la calcémie était normale chez 72,2% des patients, une hypocalcémie était présente chez 19,5%.

-Nous avons noté une phosphatémie normale chez 35,6 % des patients et une hyperphosphatémie chez 53,42 % des patients.

Ce qui ne correspond pas aux résultats de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) où la phosphatémie normale était présente chez 47,2% et hyperphosphatémie était présente chez 30,5%.

-Dans notre étude, des patients étaient en hyperparathyroïdie soit 63,01 %, et 9,56% des patients en hypoparathyroïdie et 27,4% des patients avaient une PTH normale.

Ce qui est concordant aux résultats de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) avec un taux de 51,4% des patients en hyperparathyroïdie contre 17,1% des cas en hypoparathyroïdie avec une PTH normale chez 20% des cas.

2. Bilan radiologique :

-Dans notre étude, le bilan radiologique a été réalisé chez tous nos patients devant des douleurs osseuses, des fractures pathologiques ou des déformations osseuses dont on a retrouvé 59% des cas la radiographie était pathologique et 41% des cas la radiographie était normale ce qui est concordant avec les résultats de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) où la radiographie standards était pathologique chez 63% des patients et radiographie normale chez 37% des patients.

A travers les données de notre étude, on a schématisé les différentes anomalies radiologiques observées chez nos patients hémodialysés et on a retrouvé une déminéralisation osseuses chez 19,17 % des cas suivis de calcification vasculaire 8,22% des cas, ce qui ne correspond pas aux résultats de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) où la déminéralisation osseuse était présente chez 38,6 % suivis de calcification osseuse de 31,5% des cas .

-L'échographie cardiaque a été réalisée systématiquement chez tous nos patients, devant la fréquence des complications cardiovasculaires liées aux troubles minéraux et osseux chez les patients hémodialysés chroniques. Les principales anomalies retrouvées sont : l'hypertrophie ventriculaire gauche (38,36%), les calcifications valvulaires (10,96%).

Ce qui n'est pas concordant aux résultats de l'étude de Mr. Marouane JABRANE (CHU Marrakech) pour l'hypertrophie ventriculaire gauche qui est de 48% et pour les calcification valvulaire qui est de 25%.

Conclusion

Conclusion et perspective

En guise de conclusion, et à travers les résultats obtenus sur les 73 patients hémodialysés chroniques, nous pouvons souligner la fréquence élevée des troubles minéraux et osseux. Ces troubles, dont l'hyperparathyroïdie était la forme la plus fréquente, sont responsables de complications systémiques graves comme les calcifications vasculaires et des complications « locales » telles que les fractures, qui mettent en jeu le pronostic fonctionnel et vital des patients urémiques.

Nous soulignons également l'intérêt d'une évaluation précoce du bilan phosphocalcique chez les IRC afin de démarrer tôt, avant même le stade de dialyse, la thérapeutique médicale appropriée. Nos patients sont des anciens hémodialysés, pour qui une prise en charge précoce des troubles minéraux et osseux a fait défaut laissant se développer ses complications locales et systémiques invalidantes.

La prise en charge clinique de ces troubles fait l'objet d'une recherche clinique intensive, et d'options thérapeutiques variées et concurrentes ; le tout contraste avec un nombre réduit d'études d'intervention.

Une connaissance de la physiopathologie et des dernières recommandations permet d'appliquer une stratégie thérapeutique individualisée afin d'optimiser la prise en charge et probablement diminuer la morbi-mortalité des patients hémodialysés.

Références

Références :

- 1) Achinger SG, Ayus TC. The role of vitamine D in left ventricular hypertrophy and cardiac function. *Kidney Int* 2005 ; 67 : S37-42.
- 2) Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF-23. *Annu Rev Med* 2010;61:91–104.
- 3) Berndt T, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;24:17–25.
- 4) Brossard J, Cloutier M, Roy L, Lepage R, Gascon--Barre M, D'Amour P Barre M, D'Amour P Barre M, D'Amour P Barre M, D'Amour P Accumulation of a non-(1-84) molecular form of parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure: importance in the interpretation of PTH values. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 3923-9.
- 5) Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signalling. *Physiol Rev* 2001;81:239–97.
- 6) Chen RA, Goodman WG. Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F1005–11.
- 7) Christakos S, Dhawan P, Benn B, Porta A, Hediger M, Oh G, et al. Vitamin D: molecular mechanisms of action. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1116:340–8.
- 8) Coe F, Favus M. Disorders of bone and mineral metabolism. Raven Press; 1992.
- 9) Delmas P. Biochemical markers of bone turnover: methodology and clinical use in osteoporosis. *Am J Med* 1991 ; 91 : 169-7
- 10) Drüeke T B. Le métabolisme phosphocalcique dans l'insuffisance rénale à l'hôpital Necker 50 ans après. Flammarion médecine-sciences-Actualités néphrologiques 2009. (www.medecine.flammarion.com). Consulté sur Google, le 1er décembre 2014, à 20h55mn.
- 11) Egbuna O, Brown E. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22(1):129–48.
- 12) Favus MJ. Factors that influence absorption and secretion of calcium in the small intestine and colon. *Am J Physiol Cell Physiol* 1985;248:G147–57.
- 13) Fournier A, Marie A, EL Esper N, et al. Osteodystrophie rénale. Aspects clinico-radiologiques, physiopathologie et traitement. *Encyclopédie Médico-chirurgicale, Néphrologie Urologie* 1994; 18-043-C-10: 1-16.

- 14) Gattineni J, Bates C, Twombly K, et al. FGF-23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297:F282–91
- 15) Gogakos AI, Duncan Basset JH, Williams GR. Thyroid and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010;503(1):129–36.
- 16) Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidnet Disease : Improving global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80: 572-86.
- 17) Hewison M, Zehnder D, Bland R, et al. 1alpha-Hydroxylase and the action of vitamin D. *J Mol Endocrinol* 2000;25:141–8.
- 18) Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005;85:373–422.
- 19) https://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/15-nephrologie_8e-edition_chap15.pdf
- 20) j. Bacchetta et al. *Archive de pediatrie* 2011; 18: 686-695
- 21) Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998;78:1193–231.
- 22) Landis WJ. The strength of a calcified tissue depends in part on the molecular structure and organization of its constituent mineral crystals in their organic matrix. *Bone* 1995;16(5):533–44.
- 23) Lienhardt A, Bai M, Lagarde JP, Rigaud M, Zhang Z, Jiang Y, et al. Activating mutations of the calcium-sensing receptor: management of hypocalcemia. *J Clin EndocrinolMetab* 2001;86:5313–23.
- 24) M. Courbebaisse, J.-C. Souberbielle /*Ne´phrologie & The´rapeutique* 7 (2011) 118–138 p 121
- 25) Malm OJ. Calcium requirement and adaptation in adult men. *Scand J Clin Lab Invest* 1958;36(10 Supp):1–290.
- 26) Mora Palma FJ, Ellis HE, Ward MK, et al. Osteomalacia in patient with chronic renal failure before dialysis or transplantation. *Quarterly J Med* 1983; 52: 332-48.
- 27) Nissen P, Christensen S, Heickendorff L, Brixen K, Meskilde L. Molecular genetic analysis of the calcium sensing receptor gene in patients clinically suspected to have familial hypocalciuric hypercalcemia: phenotypic variation and mutation spectrum in a Danish population. *J Clin EndocrinolMetab* 2007;92:4373–9.
- 28) Olivieri NF, Weatherall D.J. Steinberg MH, Forget BG, Higgs D, Weatherall DJ Clinical aspects of beta-thalassemia and related disorders. *Disorders of hemoglobin*

- genetics, pathophysiology and clinical management. Second ed New-York : Cambridge University Press, 2009 ; 357-416.
- 29) Oprisu R , Hottelart C, Ghitsu S, Said S, WesB443 teel P F, et al. Ostéodystrophie rénale; diagnostic invasive et non invasive des variétés histopathologiques. *Néphrologie* 2000 ; 21(5) :229-237.
- 30) Parfitt A. Serum markers of bone formation in parenteral nutrition patients. *Calcif Tissue Int* 1991 ; 49 : 143-5
- 31) Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, *et al.* Bone histomorphometry : standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 1998;2: 595-610.
- 32) Parfitt AM, Simon LS, Villanueva AR, Krane SM Procollagen type I carboxy-terminal extension peptide in serum as a marker of collagen biosynthesis in bone. Correlation with iliac bone formation rates and comparison with total alkaline phosphatase. *J Bone Miner Res* 1987 ; 2: 427-36
- 33) Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(Suppl. 1):S23–30.
- 34) Schrooten I, d’Haese P, Cabrera W, et al. Experimental evidence for strontium to play a role in the development of dialysis related osteomalacia. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 555 (Abstract). 11. Ghazali A, Fardellone P, Pruna A, et al. Is a low plasma 25-(OH) vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol ? *Kidney Int* 1999; 55: 2169-77
- 35) Secreto FJ, Monroe DG, Spelsberg TC. *J Bone Miner Metab* 2006:84–9.
- 36) Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. Cloning and characterization of FGF-23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(11):6500–5
- 37) Young EW, Albert JM, Satayathum S, *et al.* Predictors and consequences of altered mineral metabolism : the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 1179-87
- 38) Young EW. Mineral metabolism and mortality in patients with chronic kidney disease.