



Université de Constantine 3
Faculté de Médecine
Département de Médecine



THESE

Pour l'obtention du
Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales
en Biochimie

**Apport des marqueurs biologiques dans l'évaluation
du statut osseux des insuffisants rénaux chroniques**

Présentée Par

Imene LAIDOUNI épouse LECHEB

Soutenue le 03-07-2021

Devant le jury composé de :

Karima SEMRA	Directrice	Professeur	Université Constantine 3
Noureddine ABADI	Président	Professeur	Université Constantine 3
Karima BENEMBAREK	Examinatrice	Professeur	Université Constantine 3
Aziz TRICHINE	Examineur	Professeur	Université Constantine 3

Année universitaire
2020-2021



Université de Constantine 3
Faculté de Médecine
Département de Médecine



THESE

Pour l'obtention du
Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales
en Biochimie

**Apport des marqueurs biologiques dans l'évaluation
du statut osseux des insuffisants rénaux chroniques**

Présentée Par

Imene LAIDOUNI épouse LECHEB

Soutenue le 03-07-2021

Devant le jury composé de

Karima SEMRA	Directrice	Professeur	Université Constantine 3
Noureddine ABADI	Président	Professeur	Université Constantine 3
Karima BENEMBAREK	Examinatrice	Professeur	Université Constantine 3
Aziz TRICHINE	Examineur	Professeur	Université Constantine 3

Année universitaire
2020-2021

Remerciements

*A mon amie et directrice de thèse professeur **K. Semra**, professeur en Biochimie (Faculté de Médecine de Constantine). Tu m'as encadré tout au long de cette thèse et tu m'as fait partager tes brillantes intuitions, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans ton aide. Je te remercie aussi pour ton amitié sincère, ta gentillesse, ta patience, ta rigueur, ta disponibilité permanente et pour les nombreux encouragements que tu m'as prodigués. J'espère que tu trouveras dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

*Je remercie Madame **C. Benlatréche**, professeur en Biochimie (Faculté de Médecine de Constantine), d'avoir accepté de diriger ce travail à son début ainsi que pour son intérêt et son soutien, sa grande disponibilité et ses nombreux conseils qu'elle m'a prodigués. C'est à ses côtés que j'ai compris ce que rigueur et précision voulaient dire.*

*Je remercie Monsieur **N. Abadi**, professeur en Biochimie (Faculté de Médecine de Constantine), Directeur du laboratoire de recherche en biologie et génétique moléculaire, pour ses précieux conseils et ses encouragements incessants à finaliser ce travail ainsi que pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse.*

Je remercie les membres du jury pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail :

*- Professeur **K. Benembarek**, professeur en Biochimie (Faculté de Médecine de Constantine), Médecin chef du laboratoire de Biochimie CHU Benbadis –Constantine, pour son soutien moral et ses encouragements incessants à finaliser ce travail.*

*-Professeur **A. Trichine**, professeur en Cardiologie (Faculté de Médecine de Constantine), Chef de service de Cardiologie à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine, pour son amitié, son aide et ses précieux conseils.*

Il m'est agréable d'adresser mes sincères remerciements à tous ceux qui m'ont apporté de près ou de loin, aide et conseil lors de l'élaboration de cette thèse de doctorat. Je voudrais remercier en particulier :

*-Professeur **S. Hamma, professeur en Biochimie** (Faculté de Médecine de Constantine), pour son amitié, ses encouragements, le partage de ses connaissances et ses précieux conseils.*

*- Professeur **H. Bouab** (Maitre de Conférences A en Immunologie), Chef de service du laboratoire central de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC), Dr **G. Miloudi** Maitre assistante en Immunologie pour m'avoir aidé et pour leurs participations à une partie des analyses effectuées.*

*- Dr **Z Gabba** (Chef de service de la pharmacie de l'HMRUC) et Dr **W Djekkiref**, qui ont déployé d'énormes efforts pour assurer la disponibilité des réactifs nécessaires à l'élaboration de ce travail.*

*Je remercie, toute l'équipe du service Néphrologie-Hémodialyse de l'HMRUC en particulier : Professeur **Dj. Bendjeddou** (Maitre de Conférences A en Néphrologie), Chef de service de Néphrologie, Professeur **N.Meguellati** (Maitre de Conférences A en Néphrologie), Professeur **M. Bousakhria** (Maitre de Conférences A en Néphrologie) à l'HMRUC, pour leur aide et le partage de leurs connaissances dans de nombreuses discussions.*

*Je tiens à remercier toute l'équipe du centre d'hémodialyse (Renadial -Mansourah), pour leur aide et leur contribution active, en particulier **Dr Bourouz**.*

Je tiens à remercier en particulier tout le personnel de l'unité de Biochimie de l'HMRUC : Fouad, Halim, Ryma, Keltoum et Wided, pour leur contribution active et pour m'avoir aidé dans la collecte des échantillons et pour leurs participations à une partie des analyses effectuées.

Dédicaces

Je dédie cette thèse :

A la mémoire de mon très cher père :

Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études. Je tiens à honorer l'homme que tu étais. De la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de ton âme. Puisse dieu tout puissant t'avoir en sa sainte miséricorde.

A ma très chère mère :

Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité et ta compréhension. Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime maman et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une longue vie.

A mon mari :

Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et l'affection qui nous unissent. Je ne saurais exprimer ma profonde reconnaissance pour le soutien continu dont tu as toujours fait preuve. Tu m'as toujours encouragé, incité à faire de mon mieux, ton soutien m'a permis de réaliser le rêve tant attendu. Je prie Dieu le tout puissant de préserver notre attachement mutuel et d'exaucer tous nos rêves.

A mes deux enfants : Mohamed wassim et Ramy adlen ; je leur dédie ce travail comme preuve de mon amour, que leur vie sera pleine de réussite dans tous les domaines

A mes frères Mohamed Lamine et Lakhdar et ma sœur Achraf ; pour leur soutien et encouragements.

A la mémoire de ma belle-mère, Puisse dieu tout puissant l'avoir en sa sainte

miséricorde.

A mes belles sœurs et beaux-frères ; pour leur soutien et encouragements.

A tous mes neveux et nièces, en particulier à Sarah pour son soutien moral.

Enfin à toutes mes amies, en particulier à Nahla , Sihem, Kaouther, Ismahen, Safia, Besma, Samira, Wafa, Nadia , Mouna , Lamia , Amira, et Salima pour leurs précieux conseils et encouragements

TABLE DES MATIERES

Table des matières	i
Lexique des abréviations	vi
Liste des tableaux	x
Liste des Figures	xii
Introduction	1
Données bibliographiques	3
Chapitre 1. Insuffisance rénale chronique : Données épidémiologiques et revue de la littérature	3
1.1 Données épidémiologiques	3
1.1.1. Incidence et prévalence	3
1.1.2. Etiologies	5
1.1.3. Traitement	7
1.1.4. Mortalité	9
1.2. Revue de la littérature	10
1.2.1. Définition	10
1.2.2. Classification	10
1.2.3. Physiopathologie de l'insuffisance rénale	13
Chapitre 2. Métabolisme phosphocalcique et insuffisance rénal chronique	17
2.1. Rappel sur le métabolisme phosphocalcique	17
2.1.1. Apports et absorption intestinale du calcium et du phosphate	17
2.1.1.1. Calcium	17
2.1.1.2. Phosphate	18
2.1.2. Distribution du calcium et du phosphate dans l'organisme	19
2.1.3. Mouvements du calcium et du phosphate au niveau rénal	20
2.1.3.1. Calcium	20
2.1.3.2. Phosphate	21

2.1.4. Régulation du métabolisme phosphocalcique	23
2.1.4.1. La parathormone (PTH)	23
2.1.4.2. La vitamine D	25
2.1.4.3. Le fibroblast growth factor (FGF23)	27
2.2. Impact de l'insuffisance rénale chronique sur le métabolisme phosphocalcique	29
2.2.1. Anomalies de la calcémie et de la phosphatémie	29
2.2.2. Anomalies de la parathormone (PTH)	30
2.2.3. Anomalies de la vitamine D	31
Chapitre 3 : Complications osseuses et cardiovasculaires de l'IRC	33
3.1. Définition.....	33
3.2. Insuffisance rénale chronique et pathologies osseuses	33
3.2.1. Physiopathologie des troubles du métabolisme minéral	34
3.2.2. Physiopathologie des lésions osseuses de l'ostéodystrophie rénale	35
3.2.2.1. Ostéite fibreuse liée à l'hyperparathyroïdie secondaire	35
3.2.2.2. L'ostéopathie adynamique (OPA)	35
3.2.2.3. L'ostéomalacie.....	36
3.2.3. Les marqueurs biologiques des pathologies osseuses.....	37
3.2.3.1. Marqueurs d'ostéoformation	37
3.2.3.2. Marqueurs de la résorption osseuse	39
3.3. Insuffisance rénale chronique et complications cardiovasculaires	40
3.3.1. Physiopathologie	40
3.3.2. Les principales complications cardiovasculaires.....	41
3.3.2.1. Insuffisance cardiaque.....	41
3.3.2.2. Calcifications cardiovasculaires	41
3.3.2.3. L'artériopathie oblitérante du membre inférieur (AOMI)	42
3.3.2.4. L'accident vasculaire cérébral (AVC)	42
3.3.3. Marqueurs biologiques du risque cardiovasculaire	42

Chapitre 4. Recommandations des Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (2009-2017).....	45
4.1. Concept des recommandations des KDIGO :.....	45
4.1.1. Rythme de suivi	46
4.1.2. Les cibles biologiques	47
4.1.2.1. Bilan phosphocalcique	48
4.1.2.2. La parathormone (PTH)	49
4.1.2.3. Phosphatases alcalines (PAL) totales et osseuses.....	50
4.1.2.4. Vitamine D.....	51
4.1.3. Intérêts et limites des recommandations des KDIGO	51
4.2. Autres recommandations.....	52
4.2.1. La haute autorité de santé (HAS) 2013	52
4.2.2. Les recommandations Japonaises	52
4.2.3. Les recommandations Espagnoles	53
Patients et méthodes	54
1. Méthodologie :	54
1.1. Patients	54
1.1.1. Critères d'inclusion.....	55
1.1.2. Critères de non inclusion.....	55
1.2. Méthodes	56
1.2.1. Personnel	56
1.2.2. Équipements.....	56
1.2.3. Traitement des échantillons.....	57
1.2.4. Méthodes de dosage.....	58
1.2.4.1. Bilan rénal	58
1.2.4.1.1. Dosage de la créatinine	58
1.2.4.1.2. Dosage de l'urée.....	59

1.2.4.1.3. Dosage de l'albumine	60
1.2.4.2. Bilan phosphocalcique	61
1.2.4.2.1. Dosage du calcium	61
1.2.4.2.2. Dosage du phosphore	62
1.2.4.3. Bilan de la régulation phosphocalcique	63
1.2.4.3.1. Dosage de la Parathormone intact (iPTH)	63
1.2.4.3.2. Dosage de la vitamine D totale (25(OHD))	64
1.2.4.4. Bilan du remodelage osseux	65
1.2.4.4.1. Dosage de la Phosphatase Alcaline totale (PAL)	65
1.2.4.4.2. Dosage de la Phosphatase Alcaline Osseuse (PALos)	66
1.2.5. Calcul de l'indice de masse corporelle (IMC).....	70
1.2.6. Analyse statistique	70
2- Résultats	71
2.1. Caractéristiques cliniques des patients.....	71
2.1.1. Age.....	71
2.1.2. Répartition des patients par tranches d'âge	72
2.1.3. Répartition des patients par sexe	73
2.1.4. Pression artérielle.....	74
2.1.5. Indice de masse corporelle (IMC)	75
2.1.5.1. IMC moyen des patients.....	75
2.1.5.2. Répartition des patients selon l'IMC.....	76
2.1.6. Durée de la dialyse.....	78
2.1.6.1. Durée moyenne de la dialyse	78
2.1.6.2. Répartition des patients selon la durée de la dialyse	79
2.2. Etiologies de l'insuffisance rénale chronique terminale	81
2.3. Complications cardiovasculaires chez les patients	83
2.4. Statut biologique des patients	85

2.4.1. Statut rénal	85
2.4.2. Statut phosphocalcique.....	87
2.4.3. Statut des hormones de la régulation phosphocalcique.....	89
2.4.4. Statut des marqueurs du remodelage osseux.....	91
2.5. Troubles phosphocalciques	92
2.5.1. Calcium	92
2.5.2. Phosphore.....	94
2.5.3. Vitamine D.....	96
2.6. Anomalies des marqueurs du remodelage osseux.....	98
2.6.1. Parathormone (PTH).....	98
2.6.2. Les phosphatases alcalines osseuses (PALos).....	101
2.6.2.1. Evaluation des PALos seules.....	101
2.6.2.2. Evaluation des PALos selon les seuils de la PTH.....	103
2.7. Corrélation entre les marqueurs	105
2.8. Troubles phosphocalciques et risque cardiovasculaire.....	107
2.8.1. Calcifications valvulaires	107
2.8.2. Complications ischémiques.....	109
2.8.3. Hypertrophie myocardique (HVG).....	112
2.9. Taux d'adhésion des patients aux valeurs cibles des KDIGO	113
3. Discussion	115
Conclusion	132
Bibliographie.....	134
Annexes	162
Résumé	166

LEXIQUE DES ABREVIATIONS

ACR :	Rapport Albuminurie – Créatininurie
AMPc :	Acide Adénosine Mono Phosphorique Cyclique
ANAES :	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ANZDATA :	Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry
AOMI	Artériopathie Oblitérante du Membre Inferieur
ARNm :	Acide Ribonucléique Messenger
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
ATP:	Adénosine Triphosphate
ATPase :	Adénosine Triphosphatase
BAP	Bone -Specific Alkaline Phosphatase
CaBP9k :	Calbindine- D 9k: Calcium Binding Protein
CaBP28k :	Calbindin –D 28 : Calcium Binding Protein
Ca X P :	Produit Phosphocalcique
Ca R :	Récepteur du Calcium
CaSR:	Calcium-sensing receptor
CRIC :	Chronic Insufficiency Cohort Study
CKD:	Chronic Kidney Disease
CKD-MBD :	Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorders
COSMOS :	Current Management of Secondary Hyperparathyroidism: a Multicenter Observational Study
C-PTHr	Carboxyl-Terminal Parathyroid Hormone Receptor
CV :	Cardiovasculaire
CYP24 :	25-Hydroxyvitamin D 24- Hydroxylase

CYP27B1:	Cytochrome P450 Family 27 Subfamily B Member 1
DBP :	Vitamin D Binding Protein
DFG :	Débit de Filtration Glomérulaire
DOPPS:	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
DS :	Diabète Sucré
EDTA :	European Dialysis Transplant Association
EER :	Épuration Extra Rénale
EUTox:	European Uremic Toxin Work Group
FG:	Filtration Glomérulaire
FGF-23:	Fibroblast Growth Factor 23
FGFR :	Fibroblast Growth Factor Receptor
GLa :	Acide Gamma-Carboxyglutamique
GLA protéine :	Protéine de l'Acide Gamma-Carboxyglutamique
GNC :	Glomérulo Néphrite Chronique
GR :	Greffe Rénale
HAS :	Haute Autorité de Santé
HD :	Hémodialysés
HPTS :	Hyperparathyroïdie Secondaire
HTA :	Hypertension Artérielle
HVG :	Hypertrophie Ventriculaire Gauche
IEC :	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMC :	Indice de Masse Corporelle
IR :	Insuffisance Rénale
IRC :	Insuffisance Rénale Chronique
IRCT :	Insuffisance Rénale Chronique Terminale
IRT :	Insuffisance Rénale Terminale

K :	Potassium
KDa:	Kilo Dalton
KDIGO:	Kidney Disease Improving Global Outcomes
K/DOQI :	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LEC :	Liquide Extra Cellulaire
MRC :	Maladie Rénale Chronique
Na :	Sodium
NaCl :	Chlorure de Sodium
NCX1 :	Sodium-Calcium exchanger Member 1
ND :	Néphropathie Diabétique
NHANES :	National Health and Nutrition Examination Survey
NPT2b :	Sodium-Dependent Phosphat Co-Transporter 2b
NTI :	Néphropathies Tubulo-Interstitielles
ODR :	Ostéodystrophie Rénale
OM :	Ostéomalacie
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
OPA :	Ostéopathie Adynamique
PAL :	Phosphatase Alcaline
PALos :	Phosphatase Alcaline Osseuse
pH :	Potentiel d'Hydrogène
P1CP :	Procollagen type 1 carboxy-terminal propeptide
PKC :	Protéine Kinase C
PMCA1b :	Plasma membrane Calcium ATPase 1b
Pmh :	Par Million d'habitant
PTH :	Parathormone
PTHi :	Parathormone Intact

PTHr1 :	Parathyroid Hormone Receptor 1
RANK ligand:	Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B
REIN :	Réseau Epidémiologique en Information en Néphrologie
ROMK:	Renal Outer Medullary Potassium Channel
SLC34A1:	Solute Carrier Family 34 Member 1
SLC34A3:	Solute Carrier Family 34 Member 3
TAHES	Tanve Health Study
TCP:	Tube Contourné Proximal
TGFα	Transforming Growth Factor Alpha
TMO-MRC :	Troubles Minéraux et Osseux de la Maladie Rénale Chronique
TmPi :	Transport Rénal Maximal du Phosphate
TRAP :	Tartrate-resistant Acid Phosphatase
TRPV5:	Transient Receptor Potential Channel Vanilloid Subtype 5
TRPV6:	Transient Receptor Potential Channel Vanilloid Subtype 6
UIV:	Urographie Intra Veineuse
USA :	United States of America
USRDS:	United States Renal Data System
UVB :	Rayonnements Ultraviolets B
VDR :	Vitamin D Receptor
VDRE :	Vitamin D Responsive Element

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Répartition des causes de l'IRCT dans les principaux registres internationaux	7
Tableau II. Critères diagnostic de la MRC selon les KDIGO 2013	10
Tableau III. Classification de la MRC selon le DFG.....	11
Tableau IV. Pronostic de la MRC selon le DFG et les catégories de l'albuminurie (KDIGO 2012).....	12
Tableau V. Principales toxines urémiques classées en fonction de leurs caractéristiques physicochimiques et de leurs effets biologiques	15
Tableau VI. Fréquence de surveillance du Calcium, phosphore , PTH et vitamine D selon les stades de l'IRC	47
Tableau VII. Age moyen des patients	71
Tableau VIII. Pression artérielle moyenne chez les patients	74
Tableau IX. IMC moyen des patients.....	75
Tableau X. Répartition des patients selon l'IMC.....	76
Tableau XI. Durée moyenne de la dialyse.....	78
Tableau XII. Répartition des hémodialysés chroniques selon la durée de la dialyse	79
Tableau XIII. Etiologies de l'IRC chez les patients.....	81
Tableau XIV. Complications cardiovasculaires chez les patients	83
Tableau XV. Statut rénal	85
Tableau XVI. Statut phosphocalcique chez les patients.....	87
Tableau XVII. Statut des hormones de la régulation du métabolisme phosphocalcique chez les patients	89
Tableau XVIII. Statut des marqueurs du remodelage osseux chez les patients	91
Tableau XIX. Troubles de la calcémie chez les patients.....	92
Tableau XX. Troubles de la phosphatémie chez les patients.....	94
Tableau XXI. Troubles de la vitamine D chez les patients	96
Tableau XXII. Troubles de la PTH chez les patients.....	98
Tableau XXIII. Troubles de la PAL os chez les patients.....	101
Tableau XXIV. Variation des taux de la PAL selon les seuils de la PTH	103
Tableau XXV. Corrélations entre les marqueurs du remodelage osseux chez les patients...	105

Tableau XXVI. Analyse de variance des paramètres incriminés dans les calcifications valvulaires.....	107
Tableau XXVII. Analyse de variance des paramètres incriminés dans l'ischémie cardiovasculaire.....	109
Tableau XXVIII. Analyse de variance des paramètres incriminés dans l'hypertrophie myocardique.....	112
Tableau XXIX Taux d'adhésion des patients aux recommandations des KDIGO.....	113

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Absorption intestinale du calcium	18
Figure 2 . Transport intestinal du phosphate.....	19
Figure 3 . Représentation schématique de la réabsorption du calcium au niveau de la branche ascendante large de henlé	20
Figure 4 . Réabsorption rénale du calcium intestinal	21
Figure 5 . Réabsorption du phosphate par les cellules tubulaires proximales	22
Figure 6. Les différentes étapes de synthèse du calcitriol.	26
Figure 7. Actions physiologiques du fibroblast growth factors	28
Figure 8. Schéma physiologique des troubles du remodelage et de la minéralisation au cours de l'IRC	34
Figure 9. Electrophorèse des iso enzymes de la PALos	67
Figure 10. Profil électrophorétique de la PAL avec et sans lectine.....	68
Figure 11. Répartition des patients par tranches d'âge.....	72
Figure 12. Répartition des patients par sexe	73
Figure 13. IMC moyen par sexe	75
Figure 14. Répartition des patients selon l'IMC.....	77
Figure 15. Répartition des patients selon la durée de dialyse.....	80
Figure 16. Etiologies de l'IRC chez les patients	82
Figure 17. Principales complications cardiovasculaires chez les patients	84
Figure 18. Variation du statut rénal des patients par sexe	86
Figure 19. Variation de la calcémie corrigée par sexe.....	88
Figure 20. Variation de la PTH par sexe	90
Figure 21. Troubles de la calcémie chez les patients	93
Figure 22. Troubles de la phosphatémie chez les patients.....	95
Figure 23. Troubles de la vitamine D chez les patients.....	97
Figure 24. Troubles de la PTH chez les patients.....	99
Figure 25. Troubles de la PTH par sexe	100
Figure 26. Troubles de la PAL osseuse chez les patients	102
Figure 27. Variation des taux de la PAL osseuse selon les seuils de la PTH	104
Figure 28. Corrélation de la PTH avec la vitamine D	105
Figure 29. Corrélation de la PTH avec la PAL osseuse	106

Figure 30. Analyse de variance de la PALos : Patients avec calcifications valvulaires vs patients sans maladies cardiovasculaires.....	108
Figure 31. Analyse de variance de la PTH : Patients avec complications ischémiques vs patients sans maladies cardiovasculaires.....	110
Figure 32. Analyse de variance de la PAL os : Patients avec complications ischémiques vs patients sans maladies cardiovasculaires	111
Figure 33. Taux d'adhésion des patients aux recommandations des KDIGO.....	114

Introduction

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est un problème de santé publique dans le monde, en raison de son incidence croissante, du coût élevé de sa prise en charge et de la sévérité de ses complications [1].

En cas d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), le malade doit être dialysé afin d'assurer une suppléance de la fonction rénale excrétoire [2]. Cependant, malgré le développement de cette technique de suppléance et son apport au confort et à la survie des patients qui y sont soumis, le risque de mortalité est 20 fois plus élevé dans cette population par rapport à la population générale d'âge égal. Son taux annuel est de 15% en Europe et de 24% aux États-Unis [3].

Les anomalies du métabolisme du calcium et du phosphate sont parmi les principales complications, elles surviennent très précocement au cours de la maladie rénale chronique (MRC) et tout particulièrement chez les patients hémodialysés, où elles sont quasi constantes. Elles sont regroupées sous le terme de « troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC) ou CKD-MBD pour « chronic kidney disease - mineral and bone disorders » [4]. Ces troubles minéraux et osseux, exposent le patient à un risque élevé de morbi-mortalité surtout cardiovasculaire [5].

La prise en charge de ces TMO-MRC est très complexe et les problèmes auxquels sont confrontés les praticiens, est d'établir un diagnostic précis de ces troubles ainsi que le moyen diagnostic, car même si la biopsie osseuse reste à ce jour le <<Gold Standard>> ; ce geste reste invasif et souvent impraticable en routine clinique. Dans le souci de prévenir les complications osseuses et /ou cardiovasculaires de l'IRC en particulier au stade d'hémodialyse, des directives ont été élaborées par les Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) en 2003 [6] pour le métabolisme osseux. Celles-ci proposent des cibles biologiques pour optimiser la prise en charge des TMO de la MRC, qui ont une implication particulière du biologiste. L'atteinte de ces valeurs cibles permet d'espérer une diminution de la mortalité de ces patients [7].

Depuis, un élan a été lancé autour du métabolisme minéral chez les IRC. L'évolution des nouvelles connaissances a permis la publication de nouvelles recommandations de bonnes pratiques cliniques pour le diagnostic et le traitement des TMO-MRC par les Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) en 2009 [8].

Dans le présent travail, nous donnerons dans un premier temps, un aperçu sur les données épidémiologiques et cliniques de la MRC. Nous aborderons dans un second temps, les principaux troubles du métabolisme phosphocalcique et ses conséquences sur le squelette et la paroi vasculaire. Enfin, nous évoquerons les principales recommandations émises par la fondation internationale « Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) », sur les cibles biologiques des paramètres phosphocalciques chez les insuffisants rénaux chroniques au stade d'hémodialyse. Dans la partie pratique, nos objectifs viseront à :

- établir le profil du statut phosphocalcique chez les hémodialysés,
- déterminer la fréquence des complications vasculaires liées aux troubles minéralo-osseux chez cette population,
- évaluer l'intérêt des marqueurs permettant d'identifier les patients en hyperremodelage osseux,
- estimer le pourcentage des patients hémodialysés qui obéissent aux cibles requises par les KDIGO en matière des TMO-MRC.

Données bibliographiques

Chapitre 1. Insuffisance rénale chronique : Données épidémiologiques et revue de la littérature

1.1 Données épidémiologiques

L'incidence et la prévalence de la maladie rénale chronique, sont estimées à travers celle de l'IRC traitée par dialyse ou par greffe rénale. Elles sont bien connues dans les pays développés. Toutefois ces données ne sont pas encore disponibles avec la même pertinence dans les pays en voie de développement, du fait du manque d'études épidémiologiques et de registres des patients en IRCT [9].

1.1.1. Incidence et prévalence

L'IRCT constitue donc un vrai problème de santé publique. Environ 800 à 1000 patients par an, débutent un traitement de suppléance [10]. Même s'il s'agit d'un évènement relativement rare, la mortalité reste très élevée, la baisse de la qualité de vie des patients et le coût des traitements, font qu'elle constitue une charge lourde à l'échelon individuel et à la société [11].

1.1.1.1. En Algérie

Le nombre de patients qui souffrent d'insuffisance rénale chronique terminale ne cesse d'augmenter, passant de 10 en 1977 à 2000 en 1997 et à 13000 en 2011, soit une prévalence de 374 IRCT par million d'habitants (pmh). En 2016, le nombre d'insuffisants rénaux chroniques en dialyse a atteint le chiffre de 23900 avec 120 nouveaux cas /1000.000 habitants/an) [12,13]. Lors du séminaire relatif au traitement de l'IRCT, tenu à Alger le 17 et 18 février 1979, l'incidence était de 30 nouveaux patients par million d'habitants [14].

En 2006, l'incidence de l'IRCT dans la wilaya d'Alger était de 81 nouveaux patients par million d'habitants et par an. A Oran, en 2010 sept cent patients en IRCT ont été pris en charge pour une population estimée à un million quatre cent mille habitants [15].

En 2009, Bouhabel et al. [16], ont mis en point un registre local d'IRCT au sein de la wilaya de Constantine. Cette étude a permis de connaître avec exactitude la prévalence et l'incidence annuelle qui étaient respectivement de 667 et 92 patients pmh, ainsi que les caractéristiques épidémiologiques des malades, avec 95% de patients en urémie terminale et en traitement de suppléance rénale dont 596 en hémodialyse. Ce qui nous place en situation intermédiaire dans le monde [17,18].

1.1.1.2. Dans le monde

Actuellement, on estime l'incidence de l'IRCT entre 50 à 100 nouveaux patients par millions d'habitants et par an, soit 1500 à 3000 nouveaux patients par an. La prévalence serait de 450 cas par million d'habitants [19].

Selon « Africa Kidney International 2013 » au Maroc, l'incidence de l'IRCT est proche de celle de l'Algérie [20], contrairement à la Tunisie où l'incidence est plus élevée. Il est à noter que le traitement sous dialyse a débuté plutôt en Tunisie (1969) par rapport à l'Algérie (1977) et au Maroc (2004) [21].

En France, on a dénombré 70 000 personnes atteintes en 2011, soit 1100 patients par million d'habitants. Le nombre de patients augmente de 4% par an [22]. La France compte parmi les pays européens où la prévalence est la plus élevée, après le Portugal (1662 patients par million d'habitants), la Belgique (1184-1271 patients par million d'habitants) et la Grèce (1103 patients par million d'habitants) [23].

Aux États-Unis, la prévalence globale de la MRC (stades 1 à 5) dans la population générale adulte était de 14,8 % entre 2013 et 2016, elle est supérieure aux prévalences du diabète et des maladies cardiovasculaires (respectivement 9,3 % et 8,5 % de la population) [24].

La maladie est rare avant 45 ans, mais sa prévalence augmente avec l'âge, notamment après 65 ans [24]. L'IRCT touche plus l'homme que la femme. En effet, l'évolution des maladies rénales est plus grave chez l'homme que chez la femme. Ceci serait dû probablement aux androgènes qui auraient des effets pro-inflammatoires, pro-apoptotiques et pro-fibrotiques [25].

En Afrique, l'IRCT touche principalement les adultes de 20 à 50 ans, en raison de l'hypertension, du diabète et des glomérulonéphrites. Contrairement aux pays développés où elle concerne les personnes d'âge moyen et les personnes âgées atteintes d'hypertension artérielle et de diabète [26].

1.1.2. Etiologies

Plusieurs affections peuvent aboutir à l'IRCT et succèdent toujours à une néphropathie à savoir :

- Les néphropathies vasculaires, notamment l'hypertension artérielle (HTA) et la néphropathie diabétique.
- Les glomérulonéphrites chroniques (GNC) primitives ou secondaires.
- Les néphropathies tubulo-interstitielles (NTI) et les néphropathies héréditaires.

Le diabète et l'hypertension, sont les principales causes de la MRC dans tous les pays à revenu élevé et intermédiaire ainsi que dans de nombreux pays à faible revenu [27].

La prévalence mondiale du diabète sucré (DS) a augmenté considérablement ces deux dernières décennies. Elle est estimée en 2015 à 415 millions de personnes, soit environ 8,8 % [28] et qui se complique en néphropathie diabétique (ND) [29]. La ND survient chez 40 % et 20 % des personnes atteintes respectivement de diabète de type 1 et de type 2 [30].

Le DS est la principale cause sous-jacente probable de l'IRCT traitée dans le monde [24,31]. Les données de l'United States Renal Data System (USRDS) indiquent une augmentation globale de l'incidence de l'IRCT traitée, due au DS dans la plupart des pays [24].

En Algérie, dans le registre de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse au niveau de la daïra de Batna [32], partant d'une étude menée entre 2009 et 2011, l'hypertension artérielle et la néphropathie vasculaire, représentent la première cause de l'IRCT avec 33% des cas. La néphropathie diabétique arrive en deuxième position avec 24,8% des

causes. Les glomérulonéphrites chroniques arrivent en troisième position avec 12,5%. Les causes indéterminées sont estimées à 11%.

À côté des néphropathies vasculaires et des néphropathies diabétiques, d'autres pathologies sont à l'origine de l'insuffisance rénale chronique, telles que :

- Les glomérulopathies primitives et secondaires qui représentent 22% des causes d'IRCT [33].

- Les néphrites interstitielles, notamment chroniques, qui représentent 15 à 20% des causes d'IRCT et qui peuvent avoir plusieurs origines. Elles peuvent être obstructives, infectieuses, médicamenteuses, toxiques ou immunoallergiques [34]. Les néphropathies interstitielles d'origine inconnue représentent 3% à 9% des IRCT. Les maladies systémiques constituent à leur tour 20% à 30% des causes de cette maladie [25]

- Les néphropathies héréditaires représentent 7% des causes de l'IRCT [35].

Selon l'étude comparative publiée par Maisonneuve P et al. [36], trois principaux registres, (américains, européens et australien/néo-zélandais) ont établis une classification des maladies rénales en 10 catégories (**Tableau I**) :

- La maladie rénale artériopathique.
- Les glomérulonéphrites.
- Le diabète.
- Les néphropathies obstructives ou infectieuses.
- Les maladies congénitales, les maladies héréditaires ou familiales.
- Les néphropathies toxiques.
- Les néoplasmes.
- Causes diverses et causes inconnues. Dont les valeurs sont exprimées en %.

Tableau I. Répartition des causes de l'IRCT dans les principaux registres internationaux [36]

Maladie rénale initiale	ANZDATA	EDTA	USRDS
Maladie rénale artériopathique	9.7 %	11.6 %	30 %
Glomérulonéphrites	34.5 %	11.4%	13.5%
Diabète	18.2 %	16.6 %	36.3%
Néphropathies obstructives ou infectieuse	9.4	13.2%	3.8%
Maladies congénitales	0.5 %	0.7 %	0.2%
Maladies héréditaires ou familiales	8.7%	8.7 %	2.9%
Néphropathies toxiques	9.8%	3.4%	0.7%
Néoplasmes	1.2 %	3.2%	1.6%
Causes diverses	1.5%	2%	1.7%
Causes inconnues	6.5%	29.2%	9.2%

1.1.3. Traitement

Dès que le débit de filtration glomérulaire (DFG) est proche de 10 ml/min/1,73m², un traitement de suppléance s'impose. La transplantation rénale reste le meilleur traitement, même s'il n'est pas à la portée de tous les insuffisants rénaux chroniques. Les traitements par épuration extra rénale (EER), soit par dialyse péritonéale ou par hémodialyse, restent la seule alternative aux patients [37].

En Algérie, le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale a démarré en 1973 à Alger par l'hémodialyse chronique, en 1980 par la dialyse péritonéale continue ambulatoire et en 1986 par la greffe rénale [38].

Au 30 décembre 2010, le nombre de patients en insuffisance rénale chronique terminale traités par dialyse ou par greffe était de 17361 patients, soit une augmentation de plus de 68 % par rapport au 30 décembre 2005 [39].

On compte actuellement 13000 patients traités par hémodialyse au centre, dont près de 5000 dans le secteur privé et 400 patients sont traités par dialyse péritonéale dans 18 structures hospitalières du pays [19].

En Algérie, l'incidence et la prévalence de l'IRCT traitée sont en constante augmentation [40].

En 2016, l'incidence de l'IRCT traitée est estimée à 104 pmh, sa prévalence est estimée à 556 patients par million d'habitant (pmh) [41]. Elles ont augmenté en 2017 à 120 et 626 patients pmh [42]. En 2018, près de 25 000 cas d'IRCT étaient pris en charge dans les secteurs publics et privé [43].

Dans notre pays, tous les insuffisants rénaux chroniques au stade terminal de la maladie sont traités, grâce aux efforts fournis par l'état depuis plusieurs années. Avant l'instauration du traitement de suppléance en Algérie, bon nombre de patients étaient contraints de se rendre en France et rester une période indéfinie pour bénéficier d'un traitement de suppléance par hémodialyse [41]. Cet indicateur d'accès aux soins doit son succès au développement de la capacité locale, par l'ouverture de post-graduation en néphrologie et le développement d'une industrie pharmaceutique nationale, ayant permis l'approvisionnement des différents matériels et consommables [41,44].

Dans le monde, le nombre de patients traités pour IRCT a été estimé en fin d'année 2013 à 3,2 millions de patients, avec un taux de croissance d'environ 6% et qui continue d'augmenter. Sur ces 3,2 millions de patients IRCT, environ 2522000 ont été traités par dialyse dont 70,3% de patients en hémodialyse, 8,4% en dialyse péritonéale et environ 678000 personnes ont subi une transplantation rénale (21,2%) [41].

En 2016, l'incidence de l'IRCT était estimée à 104 pmh. Près de 1000 nouveaux patients ont été pris en charge par dialyse (taux de croissance de 5 %). Sa prévalence était estimée à 556 pmh et près de 23 957 patients sont traités par EER et greffe rénale (GR) [41].

En France, les données concernant l'insuffisance rénale chronique terminale sont disponibles grâce au réseau national : REIN (Réseau Epidémiologique en Information en Néphrologie), où en 2013 l'on dénombre 10451 nouveaux patients traités pour insuffisance rénale chronique terminale (soit 2 % de plus par an). La prévalence est de 76 187 patients traités (soit 4 % de plus par an) parmi lesquels 36 686 personnes ont bénéficié d'une greffe rénale et 42 501 patients sont dialysés [45,46].

1.1.4. Mortalité

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'IRCT représente la 12^{ème} cause de mortalité et la 17^{ème} cause de morbidité dans le monde [47].

C'est une maladie, qui influence le pronostic des patients, surtout ceux porteurs de maladies cardiovasculaires. Sans traitement, la survie des patients en stade terminal se limite à quelques mois [48].

Le risque de mortalité augmente dès les premiers stades de la maladie rénale chronique et exponentiellement à partir du troisième stade de la maladie [49].

Entre 1990 et 2010, l'IRCT était à l'origine de 1 % de décès dans le monde et qui a augmenté de 15 % [50,51].

Dans le Maghreb, très peu de données sont disponibles pour estimer la mortalité chez les patients dialysés. Un recueil de données réalisé auprès des leaders d'opinion au Maghreb en Mai 2011, avançait un taux de mortalité chez les patients qui variait selon les pays ; l'Algérie 12%, le Maroc 6%, la Tunisie 10,4% [52].

1.2. Revue de la littérature

1.2.1. Définition

La maladie rénale chronique (MRC), se définit comme étant la persistance d'une atteinte rénale (attestée par la présence de marqueurs de lésions rénales, protéinurie et/ou hématurie) et/ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) pendant plus de 3 mois [53].

Elle se caractérise par une diminution persistante au-delà de 3 mois, du débit de filtration glomérulaire au-dessous de 60 ml/mn/1,73 m².

L'évolution clinique est habituellement progressive avec une perte régulière et inéluctable du nombre de néphrons fonctionnels, aboutissant à l'insuffisance rénale dite « terminale » [54].

1.2.2. Classification

Selon les Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), la MRC se définit par la présence d'un ou de plusieurs marqueurs de l'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, anomalies morphologiques ou histologiques ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (après deux ou trois examens consécutifs) avec un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m² (**Tableau II**) [55].

Tableau II. Critères diagnostic de la MRC selon les KDIGO 2013 [55]

Critères de la MRC (Présence de l'un des marqueurs suivants > 3 mois)	
Marqueurs de l'atteinte rénale	Albuminurie (AER \geq 30mg/24 heures, ACR \geq 30mg/mmol) Anomalies du sédiment urinaire Anomalies des électrolytes et autres dues aux dysfonctions tubulaires Anomalies détectées par histologie Anomalies morphologiques détectées par l'imagerie Antécédents de transplantation rénale
Diminution du DFG	FG <60ml/min/1.73 m ² (DFG catégories G3a-G5)

Abréviations : MRC : maladie rénale chronique, DFG : Débit de filtration glomérulaire

Les critères du degré de sévérité de l'IRC se fondent sur la classification internationale des Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO 2012), elle comprend 5 stades (**Tableau III**). Ces lignes directrices ont fourni une définition uniforme et une terminologie commune avec la classification de la maladie rénale chronique ou CKD (Chronic Kidney Disease) [56,57].

Tableau III. Classification de la MRC selon le DFG [58]

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73m ²)
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

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistants plus de 3 mois.

** Un DFG compris entre 60 et 89 ml/min peut être normal chez un sujet âgé.

Cependant, cette classification ne tient pas compte de l'âge notamment chez les sujets âgés où la réduction de la fonction rénale est physiologique [58]. Il est impératif de tenir compte de la présence ou pas d'albuminurie chez cette catégories de patients [59].

Les KDIGO 2012 ont établi une classification de la MRC en se basant sur les critères suivants : la cause, le DFG et la catégorie de l'albuminurie. Le rapport ACR (rapport albuminurie - créatininurie), constitue un élément important du diagnostic et du pronostic de la maladie rénale [60] (**Tableau IV**).

Tableau IV. Pronostic de la MRC selon le DFG et les catégories de l'albuminurie (KDIGO 2012) [60]

Pronostic, fréquence, (nbr par an) et stratégie de suivi des maladies rénales chroniques (MRC) en fonction du débit de filtration glomérulaire et de l'albuminurie KDIGO2012				Albuminurie ou protéinurie (mg/g ou mg/mmol)		
				A1	A2	A3
				Normale ou légèrement augmentée	Légèrement à modérément augmentée	Augmentation importante
				<30 ou <150 <3 ou <15	30-300 ou 150-500 3-30 ou 15-50	>300 ou >500 >30 ou >50
Débit de filtration glomérulaire (formule CKD-EPI 2009)	G1	Normal	> 90	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Nephro
	G2	Légèrement diminué	60-89	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Nephro
	G3a	Légèrement à modérément diminué	45-59	1 Suivi MG	2 Suivi MG	3 Avis Nephro
	G3b	Modérément à sévèrement diminué	30-44	2 Suivi MG	3 Suivi MG	3 avis Nephro
	G4	Diminution importante	15-30	3 Avis Néphro	3 Avis Nephro	>=4 Avis Nephro
	G5	Faillite rénale	<15	>=4 Avis Nephro	>=4 Avis Nephro	> =4 Avis Nephro

Vert = risque faible. Jaune = risque modérément accru. Orange = risque élevé. Rouge = risque très élevé

1.2.3. Physiopathologie de l'insuffisance rénale

Avec ses différentes fonctions, le rein contribue au maintien de l'homéostasie de l'organisme. Il assure la formation de l'urine, le maintien de l'homéostasie du milieu intérieur, le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique, l'élimination des déchets azotés, le contrôle du niveau tensionnel et la régulation du métabolisme phosphocalcique et osseux [61].

Il possède en outre, des fonctions endocrines majeures, à savoir la synthèse de l'érythropoïétine, de la rénine et du 1,25 dihydroxy cholécalciférol (forme active de la vitamine D) [62].

Au fur et à mesure de la destruction des néphrons fonctionnels, des altérations biochimiques apparaissent, puis s'installent des troubles cliniques qui se majorent peu à peu avec l'évolution de la maladie [35].

Dans les travaux du groupe Brenner et al. [63] réalisés en 1996 sur des rats, une réduction néphronique s'installe après néphrectomie subtotale ce qui engendre une insuffisance rénale avec des lésions glomérulaires. Ces lésions sont la conséquence d'une hyperfiltration de chaque néphron restant, elle-même secondaire à une augmentation de la taille du glomérule et de la surface de filtration, des capillaires avec vasodilatation de l'artériole afférente et vasoconstriction de l'artériole efférente.

L'hypertension artérielle ainsi que les apports protidiques normaux ou en excès sont des facteurs aggravants, puisque de nombreuses études ont montré le rôle néphroprotecteur de la restriction protidique et du bon contrôle de la pression artérielle [64].

L'existence d'une microalbuminurie puis d'une protéinurie traduit le plus souvent un état d'hyperfiltration glomérulaire étant donné que l'hypertrophie capillaire glomérulaire est responsable d'une diminution de la densité des podocytes. Cela engendre une fusion avec effacement des pédicelles (responsable de la diminution du coefficient de l'ultrafiltration). Parallèlement, l'élargissement pulsatile des fentes de filtration se traduit par une augmentation de l'ultrafiltration des protéines circulantes dans la chambre urinaire [65].

Au cours de l'IRC et suite à la destruction des néphrons, le syndrome urémique s'installe. Il se définit par la rétention des substances normalement éliminées par le rein ou de toxines urémiques dont l'accumulation dans l'organisme a des effets délétères [35].

Les composés azotés du catabolisme protéique à savoir, l'urée, la créatinine et l'acide urique s'accumulent dans le sang. La production de l'urée est proportionnelle à l'apport quotidien en protéine et les manifestations cliniques n'apparaissent qu'à des taux d'urée supérieurs à 2,41g/l. L'on observe des signes d'anorexie, nausée, vomissement, somnolence. La créatinine et l'acide urique s'accumulent dans le sang en proportion inverse au DFG, mais n'exercent aucune toxicité directe. L'accumulation de l'acide urique peut se traduire par des crises de goutte et un risque de lithiases. Ces molécules sont de faibles poids moléculaires et hydrosolubles, de ce fait elles sont aisément éliminées par diffusion à travers les membranes de dialyse [66].

Selon les travaux de l'European Uremic Toxin Work Group (EUTox), on a pu identifier plus de 90 substances connues comme des toxines urémiques et ce grâce, au progrès des méthodes analytiques, à savoir méthodes chromatographiques ou immuno-enzymatiques.

Elles sont classées en 3 groupes selon leur poids moléculaires :

- Substances hydrosolubles de petit poids moléculaire (inférieur à 500 Daltons)
- Substance de poids moléculaire moyen (supérieur à 500 Daltons)
- Substances liées aux protéines

Elles proviennent essentiellement du métabolisme endogène et du métabolisme microbien colique, tel que les phénols, les indols et les polyamines [67].

De nombreux travaux [35] ont permis d'élucider les effets biologiques exercés par les toxines urémiques. Elles agissent :

- sur les monocytes, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles en induisant une altération des défenses immunitaires, un état micro-inflammatoire et un stress oxydant
- sur les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses artérielles ce qui contribue à l'atteinte cardiovasculaire
- sur les fibroblastes, stimulant la fibrose rénale et sur les ostéoblastes, contribuant à l'ostéodystrophie rénale.

Les principales toxines urémiques, leur origine ainsi que leur effets biologiques sont résumés dans le Tableau V.

Tableau V. Principales toxines urémiques classées en fonction de leurs caractéristiques physicochimiques et de leurs effets biologiques [35]

Molécule	Poids moléculaire (dalton)	Effets biologiques
Molécules de faible PM hydrosolubles		
Myoinositol *	180	Neurotoxicité
Diméthylarginine (ADMA)*	202	↑ de l'HTA, athérosclérose, fibrose tubulo - interstitielle
Acide guanidino-acétique *	175	↑ de l'athérosclérose
Méthylguanidine**	73	↓ de la liaison de l'homocystéine à l'albumine
Molécules de faible PM liées aux protéines		
P- crésylsulfate **	108	↑ du dysfonctionnement endothéliale
Acide phénylacétique**	136	↑ du stress oxydant, diminution de l'ostéoformation
Acide indole –triacétique **	175	↑ de la fibrose interstitielle
Sulfate d'indoxyle**	251	↑ du dysfonctionnement endothélial
Spermine*	202	↑ de l'érythroïèse
Acide hippurique*	179	↓ de la liaison des médicaments aux protéines
Homocystéine *	135	Dysfonctionnement endothélial
Carboxyméthyl-lysine*	108	↑ du stress oxydant
Acide carboxyméthyl-propyl-furano-propionique (CMPF)*	240	↓ de la liaison des médicaments aux protéines
Peptides et hormones « moyennes molécule »		
Di adénosine pentaphosphate*	934	↑ de l'HTA, athérosclérose
B2 microglobuline *	11,8KDa	Amylose à B2 microglobuline
Résistine*	12,5KDa	Insulino-résistance
Retinol-binding protein *	21 KDa	Insulino-résistance

*Métabolisme endogène

** Métabolisme microbien colique

Le maintien de l'équilibre hydro électrolytique reste possible jusqu'au stade terminal de l'insuffisance rénale. Cependant, lorsque le nombre de néphrons fonctionnels devient inférieur à 5%, cette adaptation n'est plus possible. Une acidose métabolique apparaît par défaut d'élimination des ions H⁺ par le rein. Cette rétention acide entraîne la production d'endothéline et d'aldostérone, qui contribuent à la progression de l'IRC. Ainsi on retrouve une rétention d'eau et de sel, avec une infiltration extracellulaire responsable de l'hypertension et de surcharge du ventricule gauche [35].

L'hyperkaliémie est une complication fréquente au cours de l'IRC. Elle peut avoir plusieurs origines, soit un DFG < 30 ml/min ou bien une conséquence iatrogène d'un traitement antihypertenseur (IEC, antagoniste de l'angiotensine) [68].

Au stade d'insuffisance rénale chronique terminale, les fonctions endocrines du rein sont défaillantes. On observe, une diminution de la production de l'érythropoïétine qui laisse apparaître l'anémie, une altération du métabolisme phosphocalcique avec une hypocalcémie secondaire à la carence en vitamine D active, une hyperphosphatémie secondaire à un défaut d'élimination tubulaire, et une hyperparathyroïdie secondaire aux troubles phosphocalciques [68].

Par ailleurs, l'activité rénine angiotensine se trouve exagérée, contribuant ainsi à l'hypertension artérielle [66].

L'insuffisance rénale chronique terminale, entraîne une dégradation de la fonction cardiaque avec un risque accru d'événements cardiovasculaires ; définissant le syndrome cardio-rénal [69].

Chapitre 2. Métabolisme phosphocalcique et insuffisance rénale chronique

2.1. Rappel sur le métabolisme phosphocalcique

Le rein, le tissu osseux et l'intestin sont les principaux organes impliqués dans l'homéostasie du phosphate et du calcium. Ces trois organes agissent ensemble pour réguler la calcémie et la phosphatémie et maintenir ainsi constant, le pool du calcium et des phosphates dans les liquides extracellulaires et le squelette.

Cet équilibre fait intervenir plusieurs facteurs hormonaux, dont la forme active de la vitamine D : le 1,25-dihydroxycholecalciférol (1,25(OH)₂D) ou calcitriol et l'hormone parathyroïdienne (PTH), mais également des facteurs de découverte plus récente comme le fibroblast growth factor 23 (FGF23) et la protéine Klotho [70,71].

2.1.1. Apports et absorption intestinale du calcium et du phosphate

2.1.1.1. Calcium

Le calcium de l'alimentation est essentiellement apporté par les laitages et certaines eaux riches en calcium. Les besoins chez l'adulte sont de l'ordre de 400 mg/jour. Ils sont un peu plus amplifiés chez les enfants et les adolescents (1,2g/jour) ainsi que chez la femme enceinte (4g /jour). Près de 20 à 60 % du calcium ingéré sont absorbés. L'absorption a lieu essentiellement au niveau duodénal en milieu acide. Elle dépend de deux processus :

- un processus passif paracellulaire non saturable ;
- un processus actif transcellulaire, dépendant du calcitriol (1,25(OH)₂D).

La vitamine D, sous sa forme active, stimule dans l'entérocyte différents gènes dont les produits participent aux mécanismes du transport actif [72,73]. Parmi lesquels une protéine appelée la Transient Receptor Potential Cation Channel Sub Family V Member 6 (TRPV6) qui crée un canal calcium à la bordure en brosse lumineuse de la cellule intestinale, le calcium entrant est alors enfermé dans des vésicules lié à une protéine la calbindine-D9k (**Figure 1**) [74].

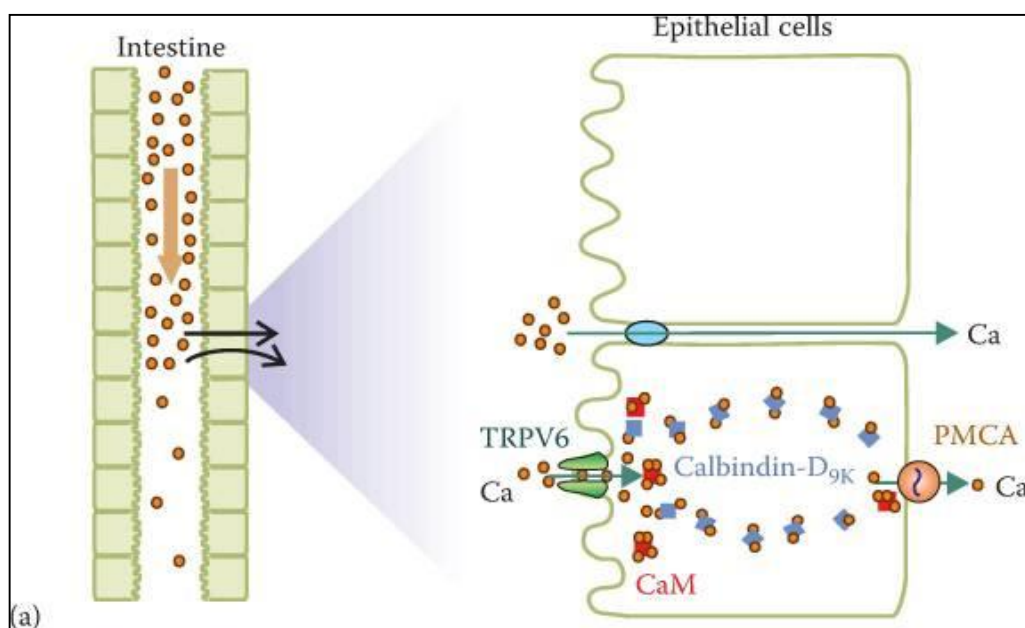


Figure 1. Absorption intestinale du calcium [74]

En premier temps ; le Ca²⁺ luminal est absorbé via la TRPV6 au niveau de la bordure en brosse ; pour être transporté par la suite vers la membrane basolatérale grâce à la calbindin-D_{9k} ; puis deverser dans le plasma grâce à la pompe à Ca²⁺ (PMCA1b).

2.1.1.2. Phosphate

Le phosphate est présent dans la majorité des aliments, notamment dans les laitages ; la viande rouge et les œufs. Les apports alimentaires sont généralement de l'ordre de 1g/jour. L'absorption est essentiellement jéjunale, elle représente 60 à 80 % du phosphate ingéré. Cette absorption fait appel à :

- un processus passif non saturable ;
- un processus actif saturable via un co-transporteur sodium/phosphate appelé : le co-transporteur de phosphate dépendant du Na de type IIb (NPT2b) dont l'expression à la membrane apicale des entérocytes est stimulée par la 1,25(OH)₂D et par des apports faibles en phosphate (**Figure 2**) [75].

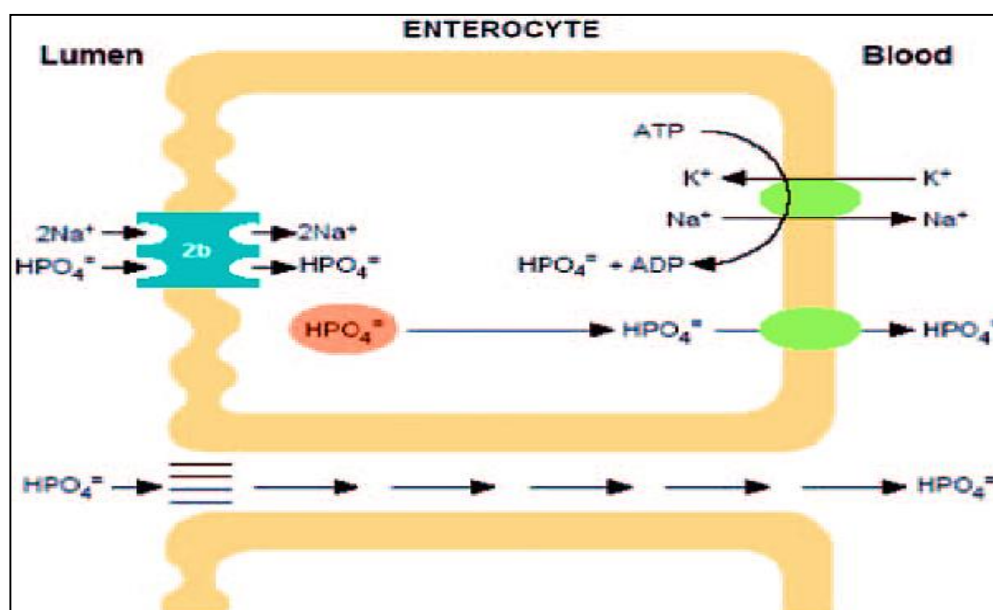


Figure 2 : Transport intestinal du phosphate. [76]

Le Phosphate est transporté vers la lumière intestinale via le NPT2b. IL existe également un transport paracellulaire entre les jonctions serrées.

2.1.2. Distribution du calcium et du phosphate dans l'organisme

Un adulte de 70 kg possède environ 1 kg de calcium et 550 g de phosphore. Environ 99% du calcium et 85% des phosphates sont localisés dans le cristal d'hydroxyapatite.

Le calcium plasmatique se trouve sous différentes formes : 40 à 45 % lié à des protéines et principalement l'albumine ; 5 à 10 % lié à des anions et 50 % sous forme de calcium ionisé. Le calcium dit "ultrafiltrable" représente la somme du calcium ionisé et de celui lié aux anions [77].

Le phosphate dans le plasma est présent sous forme de phosphate inorganique (raison pour laquelle on dose la phosphatémie et non la phosphorémie). Environ 55 % des phosphates représentent la forme ionisée ; 10% sont liés à des protéines et 35 % sont associés à des cations. Afin d'assurer une minéralisation osseuse dite optimale, le produit phosphocalcique doit rester constant [78].

2.1.3. Mouvements du calcium et du phosphate au niveau rénal

Le rein joue un rôle crucial dans l'homéostasie phosphocalcique par sa capacité de filtration et de réabsorption.

2.1.3.1. Calcium

La quantité journalière du calcium filtrée est d'environ 10 g. Seule la fraction du calcium dite « ultrafiltrable » est filtrée au niveau du glomérule. Près de 70 % sont réabsorbés au niveau du tube contourné proximal (TCP) par voie paracellulaire et moins de 20 % au niveau de l'anse de Henlé [79,80] (Figure 3).

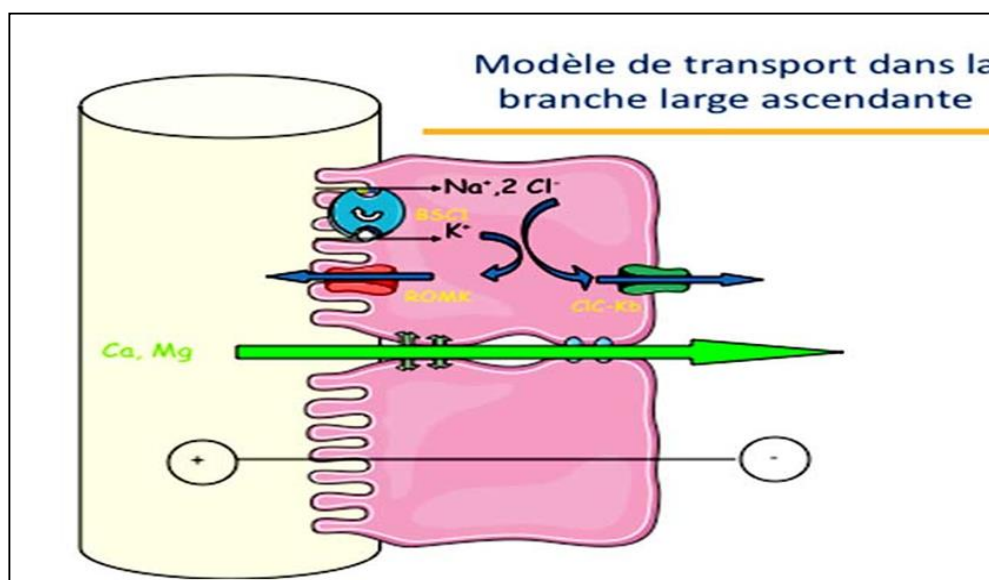


Figure 3 : Représentation schématique de la réabsorption du calcium au niveau de la branche ascendante large de Henlé [81].

Le tubule distal, participe aussi à la réabsorption du calcium par voie transcellulaire qui est non couplée à celle du sodium et qui s'effectue en trois étapes :

En premier temps, le calcium pénètre dans la cellule par un canal calcium appelé : le transient receptor potential channel vanilloid sub type 5 (TRPV5), ensuite il est transféré jusqu'à la membrane basolatérale à travers le cytosol grâce à une protéine : la calbindin-D28k. cette dernière assure son transport vers l'extérieur de la cellule et ceci grâce à l'échangeur Na⁺ / Ca²⁺ (NCX1) ainsi qu'à la Ca²⁺ ATPase membranaire (PMCA1b) [82] (Figure 4).

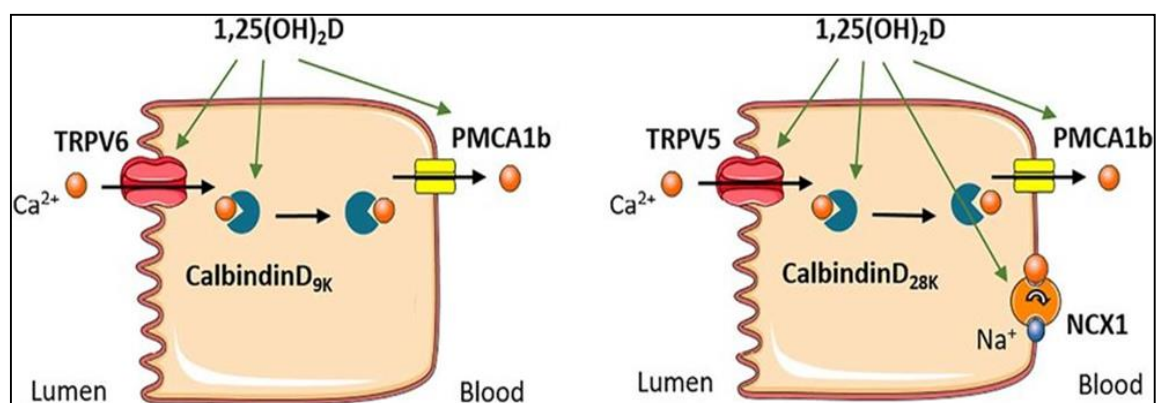


Figure 4 : Réabsorption rénale du calcium intestinal [83]

La cellule représentée à droite est une cellule tubulaire distale. A ce niveau, la réabsorption du calcium est finement régulée. Elle s'effectue par voie transcellulaire en trois étapes : le calcium entre dans la cellule par un canal calcium, TRPV5 (transient receptor potential channel vanilloid subtype 5). Puis il est transféré à travers le cytosol jusqu'à la membrane basolatérale par la calbindine-D 28k (CaBP28k) pour finalement être extrudé hors de la cellule vers l'interstitium par l'échangeur sodium/calcium NCX1 et la Ca^{2+} ATPase PMCA1b. Au niveau du tubule distal, le calcitriol stimule l'expression de TRPV5, de la calbindine-D 28k et de NCX1, ce qui favorise la réabsorption du calcium.

Pour maintenir l'homéostasie calcique, plusieurs éléments interviennent :

- La PTH et la $25(\text{OH})\text{D}$ augmentent la réabsorption rénale du calcium [84,85]. Le calcium extracellulaire intervient aussi dans cette régulation, grâce au Ca-sensing receptor (SR) dont l'expression est majoritaire au niveau du pôle basolatérale de la branche ascendante de l'anse de Henlé [86].
- Le pH extracellulaire : l'excrétion urinaire du calcium augmente avec l'acidose et diminue avec l'alcalose [87].
- Le magnésium joue aussi un rôle soit directement, probablement en se liant au récepteur sensible au calcium [88] ou indirectement en modulant la sécrétion de la PTH [89].

2.1.3.2. Phosphate

L'excrétion journalière du phosphate est de 750 à 1000 mg/j. Près de 85 % sont réabsorbés dans le tube contourné proximal et 10 % au niveau du tubule distal.

Cette réabsorption fait appel au co-transporteur sodium/phosphate dépendant de l'activité de la $\text{Na}^{+}\text{-K}^{+}$ ATPase membranaire baso latérale, tout en maintenant un gradient de sodium.

La réabsorption du phosphate est saturable et possède un taux maximum de réabsorption (TmPi), au-delà duquel l'élimination urinaire sera proportionnelle à la quantité filtrée. Le TmPi dépend aussi bien des variations du DFG et d'un individu à l'autre.

Le rapport TmP/DFG représente la capacité dite maximale de réabsorption tubulaire du phosphate par unité de DFG et c'est la meilleure estimation de la capacité de réabsorption du phosphate, ce qui permet de déterminer la phosphatémie à jeun [90].

Quatre co-transporteurs sodium/ phosphate sont connus (**Figure 5**) et permettent le transport du phosphate de la lumière tubulaire vers le compartiment intracellulaire :

- Le co-transporteur sodium/phosphate de type IIa (NPT2a, SLC34A1) : est le principal déterminant du TmP/DFG [91,92].
- Le co-transporteur sodium/phosphate de type IIc (NPT2c, SLC34A3) [82,93].
- Le co-transporteur sodium/phosphate de type 1 (NPT1, SLC17A1) non spécifique au phosphate, car il intervient aussi dans le transport des anions organiques [94].
- Le co-transporteur sodium/phosphate de type III, dont l'expression est régulée par les apports en phosphate [95].

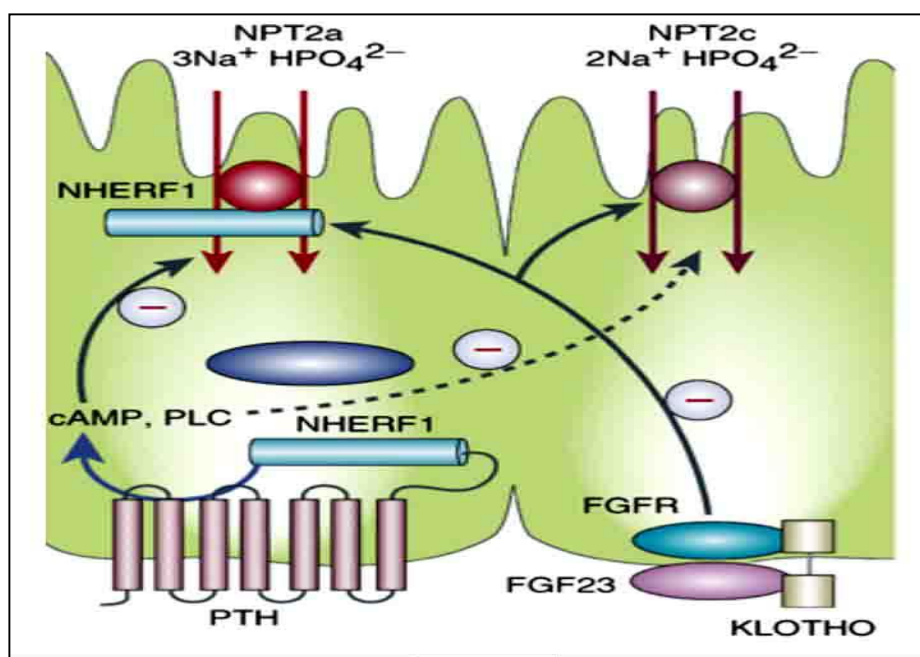


Figure 5 : Réabsorption du phosphate par les cellules tubulaires proximales [96]

2.1.4. Régulation du métabolisme phosphocalcique

2.1.4.1. La parathormone (PTH)

La parathormone est un peptide linéaire de 84 acides aminés et de poids moléculaire de 9500 daltons. Elle est codée par un gène situé sur le bras court du chromosome 11, dont la structure a été établie en 1966 par Rasmussen. Elle est synthétisée sous forme de pré-pro-PTH par les cellules principales des glandes parathyroïdes. La préproparathormone (115 acides aminés) subit 2 clivages successifs ; le premier libère la pro-PTH, constituée de 90 acides aminés, qui par la suite, sera clivée pour donner la PTH (1-84) dont la partie biologiquement active est située en position N-terminale (1-34). C'est à ce niveau que se trouve le site de liaison de l'hormone avec le récepteur, situé dans les tubules rénaux [97, 98].

Une fois dans la circulation sanguine, la demi-vie de la PTH (1-84) n'excède pas 4 minutes. Elle est essentiellement dégradée par des cathepsines au niveau foie, en « fragments carboxy-terminaux » (53-84) et en fragments dits « non-(1-84) PTH »; il s'agit de fragments C-terminaux avec une structure amino-terminale préservée partiellement, débutant en position 4, 7, 10 ou 15, appelés PTH 7-84 (fragments N- tronqués) en raison de la présence d'une majorité de forme moléculaire débutant en position 7 et qui ont une action antagoniste à la PTH. Ils ont une demi-vie plus élevée que la PTH intact (20 à 40 min). En normocalcémie, ils constituent environ 20 % de la PTH mesurée par les dosages de deuxième génération [99].

La régulation de la synthèse et de la sécrétion de la PTH est assurée par plusieurs mécanismes :

- Une régulation transcriptionnelle, assurée par la vitamine D (calcitriol) et son récepteur membranaire le VDR ce dernier se lie à un récepteur nucléaire appelé vitamine D responsive élément (VDRE), qui diminue la synthèse de la PTH [100].
- La calcémie régule la sécrétion de la PTH grâce au récepteur du calcium : le (CaR) au niveau de la cellule parathyroïdienne. Ce CaR régule négativement la PTH 1-84 en fonction de la calcémie [101]. L'augmentation du calcium intracellulaire entraîne l'inhibition de la sécrétion de la PTH 1-84 et l'augmentation des fragments N-tronqués (7-84) de la PTH [102]. Alors que

l'hypocalcémie entraîne une augmentation de la PTH 1-84 par rapport aux fragments C-terminaux. La calcémie pourrait agir indépendamment de son récepteur en modulant l'activité cathepsique des granules de type 2, donnant lieu à la production de fragments courts de la PTH. L'hypocalcémie induit également un contrôle transcriptionnel de la PTH en augmentant sa quantité d'ARNm [103]. C'est un régulateur majeur de la sécrétion de la PTH 1-84, ainsi que des fragments dérivés de la PTH [99].

- La phosphatémie est également un régulateur post-transcriptionnel de la sécrétion de la PTH. En situation d'hyperphosphatémie ; l'ARNm de la PTH est stabilisé [100].
- La concentration plasmatique du magnésium possède une influence sur la sécrétion de la PTH, du fait que le magnésium extracellulaire est un agoniste faible du CaR. En cas d'hypermagnésémie ; on aura une réduction de la sécrétion de la PTH, alors qu'une hypomagnésémie modérée entraîne une augmentation de sa sécrétion [98].

La PTH est la principale hormone hypercalcémiant et hypophosphatémiant. Son action est AMP-cyclique dépendante. Elle exerce son action en agissant sur deux récepteurs spécifiques : le PTH-1R et le C-PTHrP

- Le PTH-1R est majoritairement présent dans le rein et l'os. Il appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G et reconnaît puis lie la PTH par sa portion N-terminale. Il est activé par la PTH 1-84, alors que la PTH 7-84 entraîne l'endocytose du PTH-1R, ce qui diminue le nombre de PTH-1R à la surface des cellules et diminue ainsi l'effet de la PTH 1-84 sur la réabsorption du calcium.
 - Le C-PTHrP présente une haute affinité pour les fragments C-terminaux de la PTH. La fixation du fragment 7-84 sur ce récepteur serait responsable de la résistance tissulaire à la PTH au cours de la maladie rénale chronique [99].
- Elle stimule la libération du calcium et du phosphore de l'os vers le plasma. Ce processus est très rapide mais de faible capacité. Il intéresse le calcium « rapidement

échangeable ». Il est différent du remodelage osseux qui est un processus continu et de grande capacité.

- Au niveau du tube contourné distal, elle augmente la réabsorption rénale du calcium et réduit son excrétion de 5 à 15 %. Elle stimule la réabsorption du calcium au niveau de l'anse de Henlé et du tubule distal par l'augmentation de l'abondance du canal calcium : le transient receptor potential channel vanilloid sub type 5 (TRPV5) [84,104].
- Elle diminue la réabsorption rénale des phosphates, ce qui diminue la phosphatémie et augmente la phosphaturie par l'inhibition de l'expression du co-transporteur sodium/phosphate NPT2a au niveau de la membrane apicale des cellules du tubule proximal.
- Elle stimule la synthèse et l'activité de la 1- α -hydroxylase et donc la transformation de la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) en 1,25-dihydroxyvitamine D ou calcitriol [105].

2.1.4.2. La vitamine D

La vitamine D est très importante pour la croissance et la santé osseuse. C'est une hormone liposoluble, synthétisée par la peau à partir du 7-dehydrocholestérol sous l'effet des rayonnements UVB dont la longueur d'onde est comprise entre 290 et 315 nm [106].

Qu'elle soit synthétisée par la peau, apportée par l'alimentation ou par la supplémentation, la vitamine D (D2 ou D3) est transportée dans le sang par une protéine porteuse : « vitamin D binding protein » (DBP) jusqu'au foie où elle est hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxy vitamine D (25(OH)D) ou calcidiol.

Cette hydroxylation n'est pas régulée c'est-à-dire que plus la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée est importante plus la quantité de 25(OH)D formée est grande [107].

La 25(OH)D circule dans le sang avec une demi-vie de l'ordre de 3-4 semaines et représente la forme de stockage. Elle entre dans les cellules du tubule proximal rénal soit sous sa forme libre (non liée à la DBP) soit associée à la DBP en se liant à une protéine de surface : la mégaline [108].

Grâce à une enzyme : la 1-alpha hydroxylase, la 25(OH)D est hydroxylée sur le carbone 1 pour former la 1,25-di hydroxy vitamine D (1,25(OH)2D) ou calcitriol qui représente la forme active. Cette hydroxylation rénale est étroitement régulée, elle est stimulée principalement par la PTH, par une hypophosphatémie ou bien lorsque les apports alimentaires en calcium sont faibles. Elle est inhibée par le récepteur du fibroblaste growth factor et par l'hyperphosphatémie [109].

La 1,25(OH)2D est le métabolite actif de la vitamine D, sa demi-vie dans le sang est de 4 heures environ. Il existe par ailleurs une voie d'inactivation de la vitamine D via une enzyme : 25-Hydroxyvitamin D 24- hydroxylase (CYP24) qui induit la production de composés inactifs : les 24,25(OH)2 vitamines D et le 1, 24,25 (OH)3 vitamines D, qui sont transformés ensuite en acide calcitroïque inactif. (Figure 6).

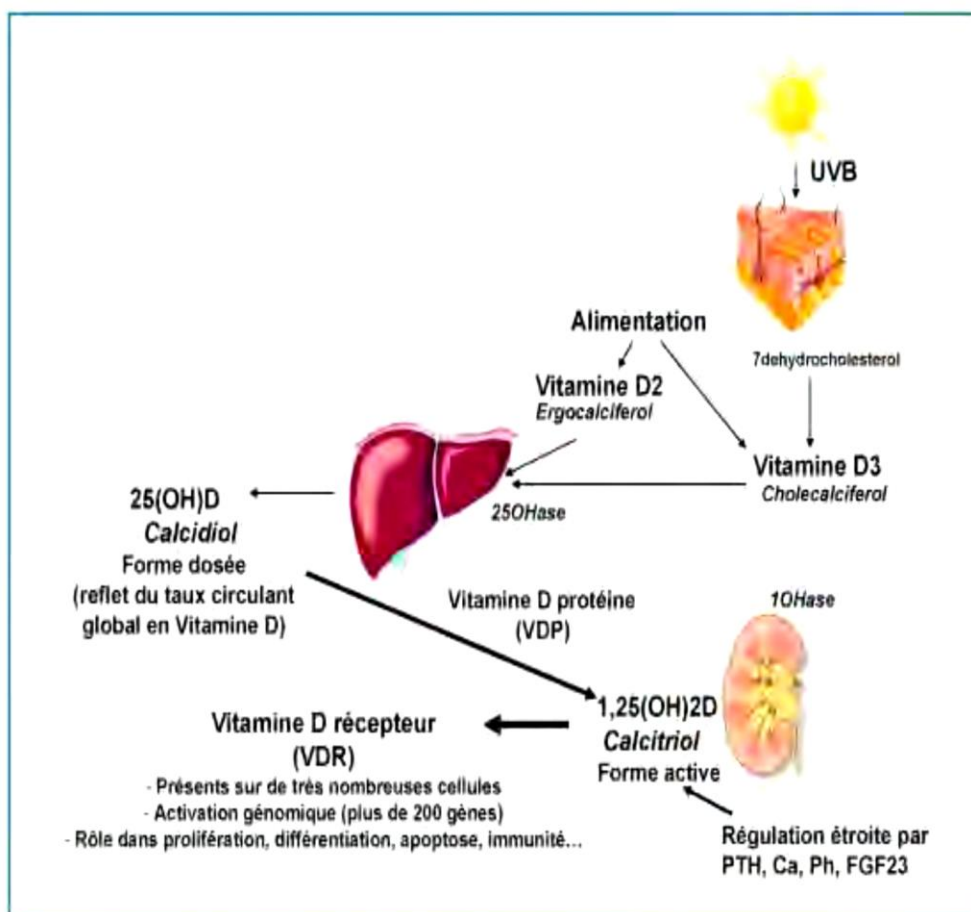


Figure 6 : Les différentes étapes de synthèse du calcitriol [106].

La vitamine D joue un rôle très important dans la régulation de la calcémie, de la phosphatémie et de l'homéostasie osseuse et agit à plusieurs niveaux :

- Au niveau intestinal, elle stimule l'absorption du calcium et du phosphate ce qui permet de maintenir une calcémie normale, nécessaire pour une minéralisation osseuse adéquate.
- Au niveau rénal, elle stimule la réabsorption tubulaire du calcium, puisque on a pu mettre évidence la présence du VDRE au niveau de la région promotrice du gène de TRPV5, également une augmentation de l'abondance de l'acide ribonucléique messenger (ARNm) de TRPV5 et de son expression sous l'effet du calcitriol [85, 106].
- Elle inhibe la synthèse de la parathormone [110] alors qu'à l'inverse la PTH stimule l'expression de la 1alpha- hydroxylase [111].
- Au niveau osseux, la vitamine D n'a pas d'effet direct sur la minéralisation mais elle agit par le maintien d'une calcémie et d'une phosphatémie efficaces. Au niveau ostéoblastique, elle stimule la sécrétion de nombreuses protéines spécifiques comme : l'ostéocalcine, l'ostéoprotégérine et le RANK ligand (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) alors qu'au niveau ostéoclastique, elle stimule la différenciation des précurseurs myélomonocytaires en lignées ostéoclastiques [112].

2.1.4.3. Le fibroblast growth factor (FGF23)

Il s'agit d'un peptide de 251 acides aminés (PM 32 kD), appartenant de par sa structure à la famille des fibroblast growth factors (FGFs). Cette hormone contrôle le bilan du phosphate dans l'organisme [113].

Le FGF23 est principalement exprimé dans l'os au niveau des ostéocytes. Sa concentration plasmatique est augmentée par : les apports digestifs en phosphate, l'hyperphosphatémie et la calcitriolemie.

L'augmentation du FGF23 induit une hypophosphatémie qui est secondaire à un défaut de réabsorption du phosphate dans le tubule proximal rénal, ce qui a pour conséquence l'inhibition de l'expression des principaux co-transporteurs rénaux du phosphate : le NPT2a, le NPT2c et à moindre degré le NPT1.

Le FGF23 inhibe la 1-alpha hydroxylase ce qui entraîne la baisse de la synthèse du calcitriol. Il stimule l'activité de la 24-25 hydroxylase qui dégrade le calcitriol et la 25(OH)D [114]. Il diminue aussi la quantité d'ARNm de la PTH dans les cellules parathyroïdiennes [115] (Figure7).

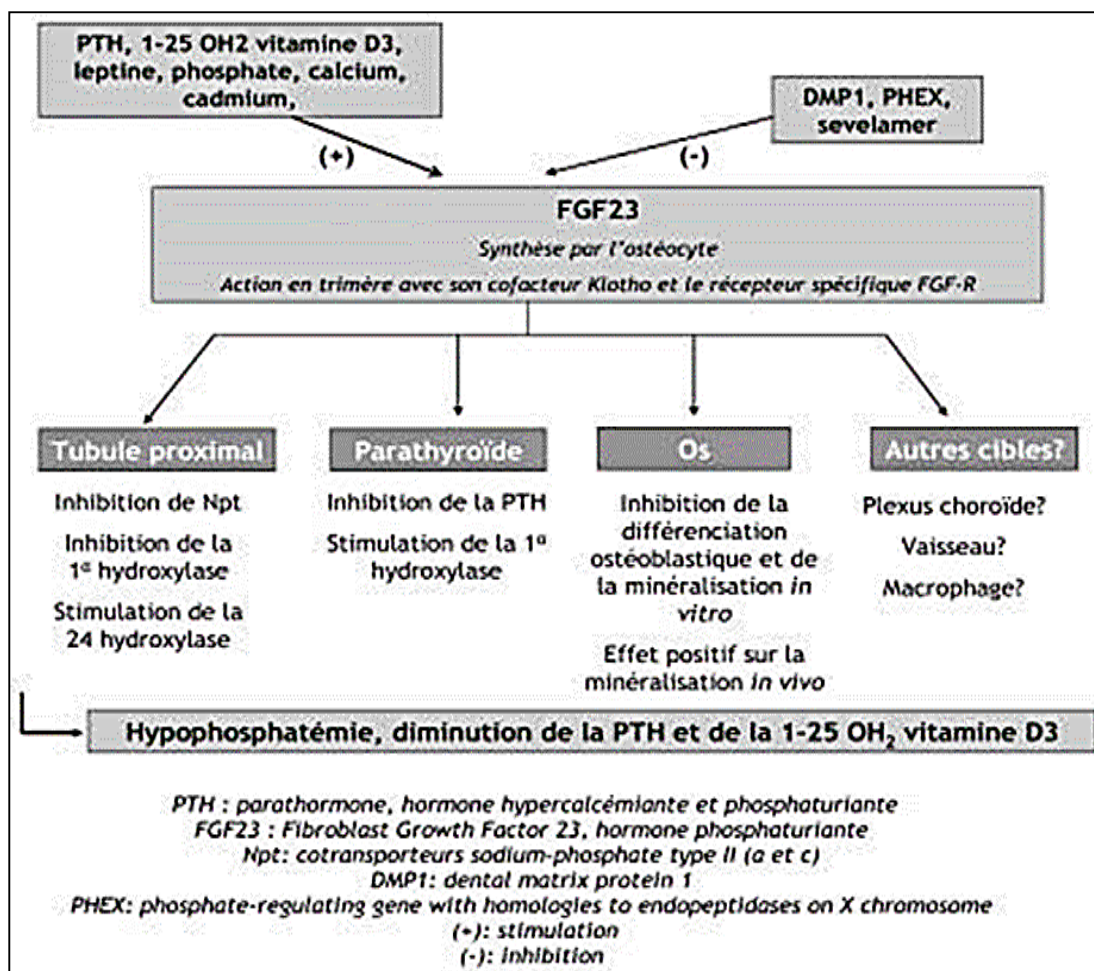


Figure 7 : Actions physiologiques du fibroblast growth factor [116]

Le mode d'action du FGF23 est particulièrement lié à son récepteur spécifique. Il existe quatre gènes pour des récepteurs aux FGF (FGFR). Cependant l'action spécifique du FGF23 sur certains tissus est due à la présence de la protéine Klotho. Il s'agit d'une protéine de 1014 acides aminés qui agit comme co-récepteur en transformant un récepteur non spécifique le FGFR en un récepteur spécifique du FGF23. Elle est exprimée tout particulièrement dans le tubule distal du rein et les glandes parathyroïdes [117].

Le FGF23 circulant agit au niveau du rein et provoque :

- une inhibition de la réabsorption des phosphates par les tubules rénaux proximaux (effet phosphaturiant), par inhibition de l'expression membranaire des co-transporteurs NPT2a et NPT2c [116].

- une inhibition de la synthèse du calcitriol par suppression de l'expression du gène : le cytochrome P450 family27 subfamily B member 1 (CYP27B1) qui code pour la 1 α -hydroxylase au niveau du tubule proximal et augmentation de sa dégradation par la stimulation de l'expression du gène CYP24 qui code pour la 24-hydroxylase [118].

Au niveau des glandes parathyroïdes, le FGF23 interviendrait dans la régulation de la synthèse de la PTH par une action directe au niveau parathyroïdien, mise en évidence chez le rat et ce par diminution de l'ARNm et donc de sa sécrétion [116].

2.2. Impact de l'insuffisance rénale chronique sur le métabolisme phosphocalcique

Au cours de l'IRCT, la réabsorption du calcium, l'excrétion du phosphate et la synthèse de la 1,25(OH)₂D sont affectées. Ces désordres se manifestent par une hypocalcémie, une hyperphosphatémie avec un déficit en 1,25(OH)₂D; une hyperparathyroïdie et une augmentation du FGF23 [119].

La chronologie exacte selon laquelle les désordres du métabolisme phosphocalcique apparaissent n'est pas encore bien connue. Il semblerait que l'augmentation du FGF23 soit la première manifestation, suivie du déficit en 1,25(OH)₂D alors que l'hyperphosphatémie, l'hypocalcémie et l'hyperparathyroïdie surviennent dans des stades plus avancés de l'IRC [120].

2.2.1. Anomalies de la calcémie et de la phosphatémie

Durant les stades initiaux de la maladie rénale chronique, la phosphatémie demeure normale. Elle commence à augmenter progressivement avec le déclin de la fonction rénale et la diminution de son excrétion [121].

L'hyperparathyroïdie est aussi impliquée dans l'aggravation de l'hyperphosphatémie puisque, avec le déclin de la fonction rénale les effets osseux de la PTH s'accroissent, ce qui induit une relâche osseuse importante de calcium et de phosphate, de ce fait la PTH amplifie l'hyperphosphatémie.

Dès le stade 3 de la maladie rénale chronique, la calcémie commence à diminuer en rapport avec la réduction de la production du calcitriol, associée à la diminution de la réabsorption tubulaire rénale et de l'absorption intestinale du calcium, par réduction des apports alimentaires. D'autres facteurs interviennent à savoir : la rétention du phosphate et la résistance périphérique à l'action de la PTH [122].

2.2.2. Anomalies de la parathormone (PTH)

L'hypocalcémie avec l'hyperphosphatémie et le déficit en 1,25(OH)₂D, sont directement impliqués dans le développement de l'hyperparathyroïdie durant l'IRCT [121]. De même, la diminution des récepteurs de la 1,25 (OH)₂D ; du calcium ; du FGF23 (FGF-R1) ainsi que la diminution de la protéine Klotho, favorisent l'augmentation de la PTH [123].

A des stades tardifs de la maladie, la stimulation prolongée par les taux élevés du phosphate, la baisse du calcium et de la 1,25(OH)₂D, provoquent l'hypertrophie et la prolifération cellulaire de la parathyroïde avec augmentation de la masse de la glande. Il a été rapporté que des apports élevés en phosphate causent une augmentation de l'expression des « transforming growth factor- α » (TGF- α) dans la glande parathyroïde et par conséquent la prolifération des cellules parathyroïdiennes ce qui engendre une majoration de l'hyperparathyroïdie [124].

Cette hyperplasie diffuse, s'accompagne éventuellement d'une d'hyperplasie nodulaire avec prolifération monoclonale et d'un développement d'adénomes autonomes. Dans ces régions, l'expression des récepteurs du calcium et de la 1,25(OH)₂D est plus diminuée que dans celles avec hyperplasie diffuse. Il s'agit d'une hyperparathyroïdie tertiaire ou réfractaire qui pourrait provenir de l'augmentation du volume de la glande mais aussi de la diminution de la réponse aux éléments inhibiteurs de la sécrétion et de la production autonome.

Elle se manifeste par une hypercalcémie et par une hyperparathyroïdie sévère qui ne répond plus à la régulation de sa sécrétion [124].

Une résistance de l'os à la PTH apparaît et est d'autant plus importante que la MRC progresse vers le stade terminal. Divers mécanismes sont impliqués : diminution de l'expression des récepteurs de la PTH dans l'os, diminution de l'expression des facteurs de différenciation ostéoblastique et augmentation des facteurs inhibiteurs de l'ostéoclastogénèse [125].

La méthode de référence pour évaluer l'HPTS au cours de la MRC est l'évaluation histomorphométrique d'une biopsie osseuse. Mais cette méthode invasive et complexe ne peut être utilisée dans la pratique clinique de routine. Le diagnostic d'HPTS repose actuellement sur le dosage sanguin de la parathormone intact (PTH). Cependant, cette méthode de dosage présente de nombreux inconvénients [126] :

- Certaines troupes supposées doser la PTH intacte (1-84), dosent également le fragment tronqué (7-84), où sa proportion peut dépasser 50 % au cours de la MRC suite à son accumulation dans l'organisme, par diminution de son élimination et sa sécrétion plus importante par les cellules parathyroïdiennes [127].
- Les valeurs théoriques ne sont pas les mêmes pour l'ensemble de la population des dialysés. En effet, certains présentent une ostéodystrophie rénale à haut remodelage osseux (>500 pg/ml), tandis que d'autres sont en bas remodelage osseux (<100 pg/ml).
- la biopsie osseuse et le dosage de la PTH ne sont pas toujours corrélés [128]. Cela serait dû à plusieurs facteurs : l'absence ou la présence d'un déficit en vitamine D ; l'âge et le débit de filtration glomérulaire [129].

A cet effet, les normes de la PTH utilisées chez les IRCT ne sont pas celles appliquées chez la population générale. Dans un but thérapeutique et pronostic, les KDIGO 2009 ont recommandé des cibles de la PTH situées entre deux et neuf fois la normale de la limite supérieure de la trousse de dosage utilisée [130].

2.2.3. Anomalies de la vitamine D

Au cours de la maladie rénale chronique, on observe une diminution de l'activité de la 1- α -hydroxylase et par conséquent une baisse du taux circulant du calcitriol. Il en résulte une hypocalcémie avec hyperparathyroïdie secondaire responsables de la maladie osseuse rénale.

Ces anomalies apparaissent à partir du stade 3 (FG > 30 ml/min) de la maladie rénale chronique et mettent en jeu d'autres mécanismes adaptatifs qui agissent également sur le métabolisme de la vitamine D, en particulier le FGF23 et sa protéine Klotho.

Avec l'évolution de la maladie rénale chronique, surtout au stade terminal, le FGF23 agit comme une véritable toxine urémique [131]. Il inhibe la 1- α -hydroxylase ainsi que la sécrétion de la PTH afin de maintenir une calcémie normale et limiter l'élévation plasmatique du phosphate.

L'urémie pourrait avoir un effet inhibiteur sur la protéine Klotho, le FGF23, la PTH et l'activité de la 1- α -hydroxylase. Avec la progression de l'insuffisance rénale, ces mécanismes sont néanmoins dépassés et la phosphatémie s'élève [132].

Il a été rapporté qu'au cours de l'IRC, la prévalence de l'insuffisance et du déficit en vitamine D est estimée respectivement à 30% et 75% et qu'elle augmente avec la détérioration de la fonction rénale [133,134].

Il existe une corrélation entre la diminution de la 25(OH)D et celle de la 1,25(OH)2D indépendamment du stade de l'insuffisance rénale [135, 136]. Les conséquences d'un déficit en 25(OH)D sont mal connues dans la maladie rénale. Ce déficit pourrait jouer un rôle dans les complications osseuses de l'IRCT. Cependant, il est fort probable que ses effets extra-osseux soient incriminés dans l'excès de mortalité chez ces patients [137,138].

Chapitre 3 : Complications osseuses et cardiovasculaires de l'IRC

3.1. Définition

Le métabolisme osseux et l'axe phosphocalcique sont indissociables. Les patients atteints d'IRC souffrent aussi de pathologies osseuses caractéristiques de la maladie et ce avant même d'atteindre le stade 5 et l'entrée en hémodialyse (HD) [139].

L'ostéodystrophie rénale (ODR) était le terme généralement utilisé pour décrire les différents symptômes osseux et anomalies phosphocalciques qui surviennent chez les insuffisants rénaux. Ces altérations ne sont ni statiques ni exclusives et peuvent, soit cohabiter les unes avec les autres, soit évoluer le plus souvent d'une pathologie à haut remodelage osseux vers une autre de bas remodelage et vice versa [140].

La conférence de consensus des Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), a proposé récemment d'utiliser le terme chronic kidney disease mineral and bone disorder (CKD-MBD) ou trouble minéral et osseux au cours de la maladie rénale chronique (TMO-MRC) [4] pour définir « la maladie systémique de l'insuffisant rénal touchant le métabolisme osseux et minéral » qui se caractérise par une ou plusieurs des manifestations suivantes :

- Ostéodystrophie rénale.
- Calcifications vasculaires.
- Anomalies des concentrations sériques de la parathormone (PTH), du calcium, du phosphore et de la vitamine D [4].

3.2. Insuffisance rénale chronique et pathologies osseuses

Les désordres du métabolisme minéral dans l'IRC ont des impacts sur le métabolisme osseux. Ces anomalies osseuses sont présentes de façon constante chez les IRC au stade de dialyse.

3.2.1. Physiopathologie des troubles du métabolisme minéral

Au cours de l'IRC, le phosphate n'est plus éliminé correctement par l'organisme. L'hyperphosphatémie va inhiber la 1,25 (OH)₂D, métabolite actif de la vitamine D et stimuler la sécrétion de FGF23.

La diminution de la sécrétion rénale du calcitriol (1,25(OH)₂D), entraîne une diminution de l'absorption intestinale des phosphates et du calcium et une diminution de leur réabsorption tubulaire. L'ensemble aboutit à une balance calcique négative qui va stimuler la sécrétion de la parathormone (PTH).

Le FGF23, hormone principalement sécrétée par les ostéocytes, augmente dans l'insuffisance rénale. Elle induit une diminution de la synthèse de la 1- α -hydroxylase rénale, une diminution de la réabsorption tubulaire des phosphates et une inhibition de la synthèse de la PTH (**Figure 8**) [141].

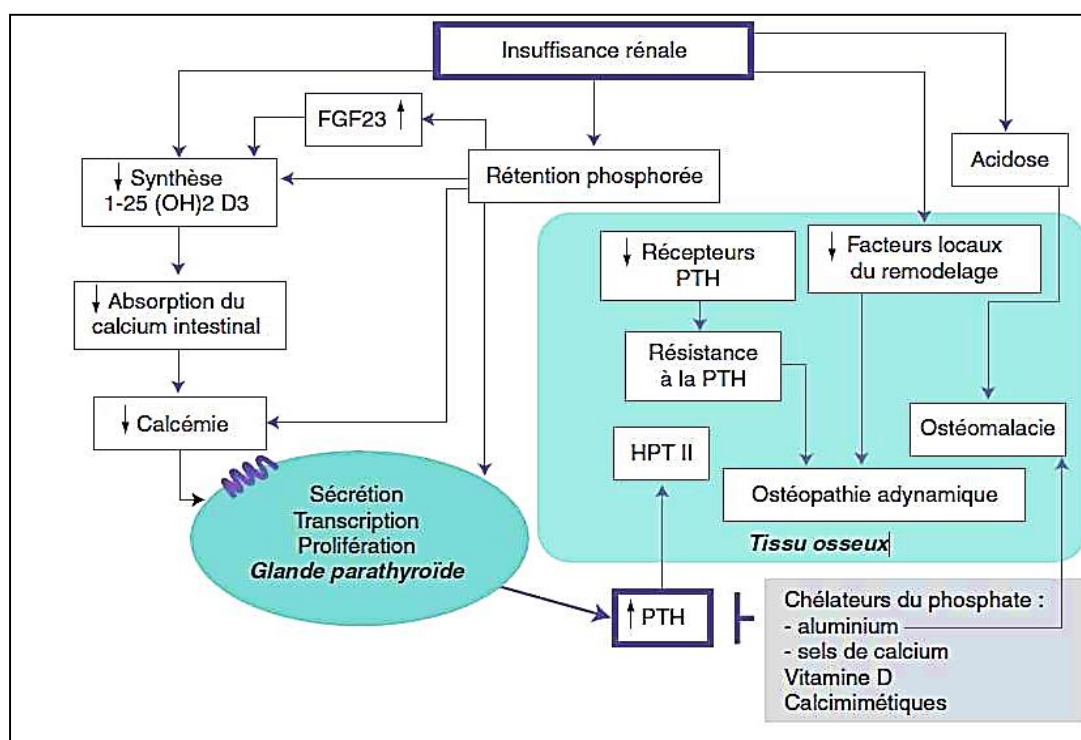


Figure 8 : Schéma physiologique des troubles du remodelage et de la minéralisation au cours de l'IRC [141]

3.2.2. Physiopathologie des lésions osseuses de l'ostéodystrophie rénale

Les maladies osseuses caractéristiques de l'IRCT sont divisées en deux catégories selon la communauté scientifique.

- Les maladies osseuses à remodelage rapide (high turnover) c'est l'ostéite fibreuse.
- Les maladies osseuses à remodelage lent : l'ostéomalacie (OM) et l'ostéopathie adynamique (OPA).

Dans les deux cas on retrouve un excès de minéraux en circulation dans le sang [142].

3.2.2.1. Ostéite fibreuse liée à l'hyperparathyroïdie secondaire

C'est l'atteinte osseuse la plus fréquente, elle est liée à l'hyperparathyroïdie et se caractérise par un hyper-remodelage osseux [143] du fait que la PTH est un stimulateur important de l'activité ostéoblastique et ostéoclastique. Cette hyperparathyroïdie est causée par les mécanismes suivants :

- L'hypertrophie des cellules parathyroïdiennes, et par conséquent une augmentation de leur sécrétion individuelle de la PTH [144].
- Une élévation du pourcentage des cellules activement sécrétrices [144] ainsi qu'une augmentation de leur nombre, ce qui induit une hyperplasie des glandes parathyroïdiennes [145].

Tous ces mécanismes sont stimulés par des facteurs autocrines et paracrines et des autres facteurs systémiques, les plus importants sont : l'hypocalcémie, la rétention phosphorée avant même que n'apparaisse l'hyperphosphatémie, la baisse de la 25(OH) vitamine D et l'acidose [146].

3.2.2.2. L'ostéopathie adynamique (OPA)

L'OPA se caractérise par un remodelage osseux diminué ou lent, mais avec une minéralisation normale, ce qui la différencie de l'ostéomalacie [147]

On retrouve une hypoparathyroïdie dite relative, puisque les niveaux absolus de la PTH sont normaux ou même élevés, mais son activité est basse. Les mécanismes en jeu ne sont pas bien compris, mais certains facteurs semblent être incriminés :

- Il s'agit probablement d'une inhibition de l'action des ostéoblastes avec accélération de leur apoptose, soit en rapport à une diminution de la concentration de la PTH ou bien à une résistance osseuse à l'action de la PTH.
- Le rétrocontrôle négatif de la synthèse des récepteurs de la PTH par l'urémie ainsi que par le blocage de ses récepteurs par les fragments C-terminaux inactifs de la PTH et en particulier le fragment 7-84 [148].
- La présence de d'autres facteurs tels que : le sexe masculin ; le diabète et l'âge [149].
- Chez certains patients, le métabolisme osseux demeure lent même en présence de niveaux élevés de la PTH. Le phénomène de résistance à la PTH est peut-être en cause dans ces cas particuliers, mais des études récentes chez les animaux ont montré que l'IRC seule, même en présence de niveaux sanguins normaux de phosphate, calcium, calcitriol et PTH peut entraîner la maladie osseuse adynamique [150].
- Les facteurs inhibant la formation osseuse, comme l'acidose, la toxine inhibitrice des ostéoblastes, la correction excessive de l'hypocalcitrémie [151].

3.2.2.3. L'ostéomalacie

Il s'agit d'un trouble de minéralisation caractérisé par une augmentation importante du volume ostéoïde et un défaut primaire de minéralisation. Chez l'insuffisant rénal, elle est due essentiellement à la carence en vitamine D et par le passé à l'intoxication à l'aluminium [152]. D'autres facteurs peuvent être rencontrés à savoir l'acidose, l'hypocalcémie [147] et l'accumulation de substances toxiques comme les pyrophosphates [153].

L'ostéomalacie se présente sous forme de stries de Looser-Milk Mann, non seulement pour des concentrations plasmatiques de 25(OH) vitamine D inférieures à 10 ng/ml (25 nmol/l) comme chez le non insuffisant rénal mais aussi pour des concentrations allant de 10 à 16 ng/ml (40 nmol/l) [154].

Quant à l'ostéomalacie aluminique, elle se voit en cas d'intoxication massive par le dialysat mais peut se voir également en cas de prise prolongée de fortes doses de complexant aluminique du phosphore. Il y a donc trois atteintes pathologiques bien définies par des caractéristiques spécifiques en IRC à savoir l'ostéite fibrosante, l'os adynamique et l'ostéomalacie. Toutefois ces pathologies ne se présentent pas toujours aussi distinctement et certains patients présentent parfois ce que l'on appelle une atteinte mixte. Ces patients présentent des caractéristiques d'atteinte causée par l'hyperparathyroïdie avec hyperremodelage osseux et des troubles de la minéralisation. Ils présentent aussi une augmentation de volume du tissu ostéoïde et de la fibrose de la moelle [155].

3.2.3. Les marqueurs biologiques des pathologies osseuses

L'ostéoformation et la résorption osseuse peuvent être explorées par différents dosages biochimiques

3.2.3.1. Marqueurs d'ostéoformation

✓ L'ostéocalcine

Appelée aussi GLA-protéine osseuse ou protéine de l'acide gamma-carboxyglutamique. Il s'agit d'un peptide de 49 acides aminés synthétisé et sécrété par les ostéoblastes [156]. Son rôle biologique est encore incertain et demeure controversé.

Elle participerait à la minéralisation osseuse par l'intermédiaire des résidus d'acide gamma-carboxyglutamique (GLa) liant le calcium et interviendrait dans la régulation de la fonction ostéoblastique. Elle a une demi-vie courte, rapidement dégradée à température ambiante. Sa dégradation a lieu dans le foie et le rein et ses concentrations sériques sont bien corrélées avec la vitesse du renouvellement osseux. Son dosage est réalisé par immunoanalyse. Cependant l'hétérogénéité des formes circulantes et l'instabilité de la molécule après le prélèvement impose sa prise en charge rapide. Son élimination rénale rend difficile son interprétation dans l'insuffisance rénale chronique [157].

✓ **La phosphatase alcaline osseuse**

Chez l'homme, il existe plusieurs iso enzymes de la PAL qui sont codées par 4 gènes , une PAL non spécifique s'exprimant principalement dans le foie, l'os, le rein et le placenta et trois autres iso formes ayant une expression tissulaire (intestinale, placentaire, germinale).

Les PAL osseuses (PALos) ou Bone Specific Alkaline Phosphatase (BPAL) sont des glycoprotéines tétramériques de 80 KDa, présentes à la surface des ostéoblastes et semblent jouer un rôle prépondérant dans le processus de minéralisation osseuse. Elles sont libérées dans le sérum suite à l'action des phospholipases et circulent sous formes d'homodimères. Leur concentration reflète ainsi l'activité d'ostéogenèse avec une demi-vie de deux (02) jours environs ce qui limite leur variabilité au cours de la journée. Du fait que l'iso enzyme osseuse possède une clairance hépatique et n'est ni filtrée par les reins, ni dialysable fait d'elle un meilleur marqueur d'ostéoformation en cas d'IRC. Le dosage est réalisé par des techniques immunologiques ou électrophorétiques [158].

✓ **Propeptide carboxy terminal du procollagène de type 1 (P1CP) :**

Le P1CP est un peptide de 35 KDa qui provient du clivage de la molécule du pro collagène au cours de son incorporation dans la matrice osseuse. Son poids moléculaire est de 100000 daltons formé de 2 chaînes peptidiques [159].

Sa dégradation est hépatique, il peut être considéré comme un bon marqueur de la formation osseuse. Toutefois sa concentration n'a pas de corrélation avec les autres marqueurs osseux. Chez l'insuffisant rénal, particulièrement chez le patient hémodialysé, le P1CP ne semble pas être un bon marqueur du remodelage osseux [160].

3.2.3.2. Marqueurs de la résorption osseuse

✓ La phosphatase acide plasmatique résistante à l'acide tartrique (TRAP)

Chez l'homme, il existe différentes iso enzymes de la phosphatase acide principalement dans l'os, la prostate, la rate, les plaquettes et les hématies. Elles ont été différenciées en fonction de la résistance au tartre et de leur mobilité électrophorétique.

La TRAP est une enzyme lysosomiale, glycoprotéine de 35-37 KDa qui correspond à l'iso enzyme 5 présente dans l'os spécifique aux ostéoblastes. Son rôle physiologique est encore mal connu mais elle joue vraisemblablement un rôle dans la résorption osseuse [161].

Une étude a montré qu'il existe une bonne corrélation entre la concentration sérique de la TRAP, le degré de résorption osseuse et la PAL osseuse plasmatique. Un autre groupe vient de démontrer que la concentration sérique de la TRAP avait une très bonne corrélation avec les surfaces érodées et le nombre des ostéoclastes. A l'heure actuelle, le dosage sérique de la TRAP manque encore de sensibilité chez l'hémodialysé, par conséquent son utilisation dans les troubles minéraux et osseux liés à l'insuffisance rénale reste encore très expérimentale [162].

✓ Les pyridinolines

Les pyridinolines sont des molécules de pontage (cross links) qui stabilisent les chaînes du collagène au sein de la matrice extracellulaire. Elles existent sous deux formes qui se distinguent par un groupement hydroxyle sur la chaîne latérale :

- La pyridinoline (PYR-Hydroxylysyle pyridinoline) abondante dans l'os et le cartilage.
- La désoxypyridinoline (DPYR-Lysyle pyridinoline) prédominante dans le collagène osseux et la dentine.

Ces molécules sont libérées directement dans la circulation sanguine lors de la résorption osseuse. Plusieurs études ont pu montrer une bonne corrélation entre les pyridinolines et les autres marqueurs osseux, notamment avec la phosphatase alcaline osseuse (PALos). Elles ont plus de sensibilité en cas de remodelage osseux élevé mais elles ne sont pas actuellement disponibles en routine quotidienne [160].

✓ **Les Télopeptides (N- ou C-terminaux) du collagène de type I**

Ce sont des petites séquences d'acides aminés des extrémités de la molécule du collagène, libérées lors de la résorption osseuse [163].

Au cours de l'IRC et notamment chez les hémodialysés par baisse de la filtration glomérulaire, les télopeptides s'accumulent dans le sérum et les études réalisées rapportent que le dosage sérique des télopeptides n'est pas un bon indicateur de l'activité ostéoclastique [160].

3.3. Insuffisance rénale chronique et complications cardiovasculaires

3.3.1. Physiopathologie

L'atteinte cardiaque et vasculaire de l'urémique est due à plusieurs facteurs. D'une part les altérations hémodynamiques et d'autres part les anomalies métaboliques liées à l'état urémique, ce qui conduit à un remodelage cardiaque et artériel caractéristique de l'état urémique [164,165].

L'atteinte cardiovasculaire (CV) constitue la principale cause de morbidité et de mortalité des patients atteints d'IRC et concerne tous les stades de la maladie y compris les plus précoces. Un patient urémique a plus de risque de mourir d'une atteinte CV que d'atteindre le stade de la dialyse [166].

La mortalité de cause CV est de trois à vingt fois plus élevée chez les dialysés que chez la population générale du même âge. Une prévalence élevée de comorbidité CV est observée dès le début du traitement de suppléance et elle est prédictive de la mortalité ultérieure en dialyse [167,168].

Plusieurs facteurs de risque traditionnels des maladies cardiovasculaires sont fréquents dans la population atteinte d'IRC dont le diabète, l'hypertension, l'âge, l'obésité et les dyslipidémies [169].

Toutefois des facteurs de risque non-traditionnels typiques de cette population ont aussi été associés avec le développement des maladies cardiovasculaires dont la diminution de la

filtration glomérulaire ; l'augmentation des apports en calcium et l'hyperparathyroïdie. Aux stades les plus avancés de la MRC la perte des néphrons fonctionnels est à l'origine d'une hyperphosphatémie qui est aujourd'hui reconnue comme un facteur de risque cardiovasculaire majeur chez les patients atteints de MRC. En effet le phosphate inorganique qui est un puissant inducteur de la minéralisation osseuse ostéoblastique est également un puissant inducteur de calcifications vasculaires in vitro et in vivo [170].

3.3.2. Les principales complications cardiovasculaires

3.3.2.1. Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque et les coronaropathies sont les atteintes les plus fréquentes. La principale anomalie morphologique observée chez les insuffisants rénaux est l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). Chez l'insuffisant rénal, elle est le plus souvent associée à une fibrose myocardique avec des conséquences cliniques délétères : altération des fonctions diastoliques ou systoliques responsables d'une insuffisance cardiaque, arythmie ventriculaire et susceptibilité particulière à l'ischémie myocardique [171].

Sa physiopathologie est complexe. La principale cause est l'augmentation du travail cardiaque qui est liée aussi bien à une surcharge de volume qu'à une surcharge de pression. Son dépistage repose sur la mesure de la masse cardiaque. Plusieurs études observationnelles ont révélé une prévalence élevée de l'HVG chez les patients atteints d'IRC terminale. En effet elle a été détectée par échocardiographie chez 60 à 75% des patients débutant la dialyse [172] et chez 60 à 90% des patients en dialyse chronique [173].

3.3.2.2. Calcifications cardiovasculaires

A côté de l'HVG, on retrouve les calcifications cardiovasculaires qui constituent elles aussi un facteur majeur de morbi-mortalité en hémodialyse chronique. Les mécanismes physiopathologiques sont dus à une précipitation minérale passive en rapport aussi bien avec les facteurs de risque classiques tels que l'âge, le diabète, la dyslipidémie qu'avec les facteurs propres à l'urémie tels que les perturbations phosphocalciques. Les valves mitrales et aortiques sont un site majeur des calcifications cardiaques chez les patients en IRCT. Les calcifications

de la valve mitrale ont été rapportées chez plus de 47% des patients hémodialysés et sont associées à un risque accru de mortalité par rapport aux patients qui n'ont pas de calcifications valvulaires [174].

3.3.2.3. L'artériopathie oblitérante du membre inférieur (AOMI)

D'autres complications cardiovasculaires peuvent être observées, à savoir la maladie vasculaire périphérique et notamment l'AOMI. Sa prévalence chez les patients dialysés est de l'ordre de 17 à 48%. La National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) rapporte entre 1999 et 2000 une prévalence de 24%. Les données de la Chronic Renal Insufficiency Cohort Study (CRIC) montrent une prévalence de 7% chez les patients en insuffisance rénale terminale [175].

3.3.2.4. L'accident vasculaire cérébral (AVC)

La maladie rénale chronique constitue aussi un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral ischémique et hémorragique. Le risque relatif d'AVC chez les patients en dialyse a été estimé entre 5 à 10 fois plus élevé par rapport à la population générale. La maladie vasculaire cérébrale a été définie comme étant une cause majeure de décès chez les patients en insuffisance rénale chronique. Le taux de mortalité par AVC était à peu près 3 fois plus élevé (35%) par rapport aux patients non dialysés [176].

La forte mortalité liée aux AVC est due probablement à la sous-estimation des AVC mineurs chez les patients en dialyse. Ces ischémies cérébrales silencieuses sont fréquemment observées chez les patients en hémodialyse et sont reconnues comme des marqueurs prédictifs majeurs d'AVC et d'évènements vasculaires [177].

3.3.3. Marqueurs biologiques du risque cardiovasculaire

Plusieurs marqueurs biologiques ont été identifiés comme étant associés à la morbidité et mortalité cardiovasculaires des patients en IRCT :

– ***Augmentation de la concentration des phosphates et du calcium***

En 1998 Block et al. [178], publient une étude transversale qui montre une association entre l'hyperphosphatémie et la mortalité des patients hémodialysés chroniques. Ce n'est qu'en 2004 qu'ils confirment ces résultats sur une cohorte de plus de 40000 patients hémodialysés chroniques. Des taux de phosphate supérieurs à 55,8 mg/l (1,8 mmol/l) sont associés à une surmortalité globale et cardiovasculaire [5].

Par quel mécanisme les taux élevés de phosphate peuvent-ils expliquer la surmortalité cardiovasculaire ? Pour répondre à cette question, plusieurs études ont été faites et ont souligné la capacité du phosphate à induire la transformation phénotypique des cellules musculaires lisses vasculaires en ostéoblastes qui ont la capacité d'induire une calcification des tissus. Le phosphate pourrait directement stimuler ces changements, prédisposant à la calcification des cellules musculaires lisses [179,180].

– ***La carence en vitamine D***

Elle est associée à un risque majoré d'évènements cardiovasculaires, de mort subite et de mortalité globale. En effet la littérature rapporte le lien entre les niveaux de vitamine D et les complications cardiovasculaires [181]. Il y a peu d'études prospectives sur ce sujet, mais cependant on retrouve les résultats de l'étude française de Jean et al. [182], réalisée sur des patients en IRCT où 89% des patients qui souffraient de complications cardiovasculaires étaient déficitaires en vitamine D.

Les patients qui présentent un déficit en vitamine D ont un taux de mortalité plus élevé [137]. Plusieurs études réalisées ces dernières années ont rapporté une amélioration de la survie chez les patients HD qui ont reçu de la vitamine D active [183,184,185].

On retrouve dans l'étude de Kovesdy et al. [186] menée sur une durée d'environ deux ans, une diminution de l'incidence des décès et des évènements cardiovasculaires combinés chez des sujets dialysés recevant du calcitriol.

– ***Augmentation de la concentration sérique des PAL totales et des PALos***

Les PAL totales et osseuses pourraient jouer un rôle prédictif dans la survenue des complications cardiovasculaires, notamment les calcifications vasculaires et les complications ischémiques indépendamment des paramètres osseux (calcium, phosphore et PTH) et ce par

la formation et le dépôt de cristaux d'apatite sur la paroi vasculaire , ainsi qu'à un changement phénotypique des cellules musculaires lisses vasculaires qui pourraient se transdifférencier en cellules de type ostéoblaste et par conséquent exprimer la PALos [187].

– *Augmentation de la concentration sérique du FGF23*

En tant que biomarqueur, le FGF23 aurait un intérêt dans l'estimation du risque cardiovasculaire chez les IRC. Plusieurs études prospectives ont montré clairement une corrélation linéaire entre les taux de FGF23 et le risque de mortalité, en particulier l'hypertrophie ventriculaire gauche par ses effets cardiotoxiques directs sur les cardiomyocytes [188].

- *L'hyperparathyroïdie*

L'hyperparathyroïdie secondaire est associée à la toxicité urémique via un dérèglement du métabolisme phosphocalcique, notamment l'hyperphosphatémie et le remodelage osseux. Elle constitue un facteur traditionnel des maladies cardiovasculaires en participant à la formation des calcifications valvulaires cardiaques chez les patients hémodialysés, ainsi qu'à la survenue des complications ischémiques telles que l'infarctus du myocarde [183,189].

Chapitre 4. Recommandations des Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (2009-2017)

4.1. Concept des recommandations des KDIGO :

La compréhension des mécanismes physiopathologiques a permis de définir des stratégies diagnostiques et thérapeutiques optimisées pour la prise en charge des insuffisants rénaux chroniques. En effet, le remplacement progressif des méthodes diagnostiques invasives (biopsie osseuse) par des marqueurs biologiques et méthodes radiologiques, ainsi que l'arrivée de nouvelles molécules thérapeutiques font partie des évolutions les plus marquantes.

Dans ce contexte, la National Kidney Foundation a émis en 2003 les Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI), qui représentent un ensemble de recommandations cliniques et biologiques et de stratégies thérapeutiques concernant le métabolisme phosphocalcique. Ces recommandations, proposent des valeurs biologiques cibles du bilan phosphocalcique (calcium, phosphore, PTH) pour optimiser la prise en charge des TMO de la MRC [7], afin de prévenir les complications osseuses et /ou cardiovasculaires en rapport avec la réduction du DFG [6].

En aout 2009, un article de consensus des Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) a été publié afin d'actualiser les recommandations des KDOQI, pour l'analyse des cibles biologiques chez les patients au stade de dialyse. Ils recommandent en plus de l'analyse des cibles biologiques les plus sensibles qui concernent les patients dialysés à savoir la phosphatémie, la calcémie et la concentration sérique de la PTH ; le dosage régulier de la phosphatase alcaline totale et osseuse (PALos) d'où la nécessité de disposer de marqueurs osseux et d'analyser leurs tendances évolutives [7]. Chez les insuffisants rénaux chroniques, le dosage plasmatique des PALos semble apporter plus de précision que le dosage des phosphatases alcalines totales. Il a été démontré qu'un taux sérique de PALos supérieur à 20 µg/l était un excellent prédicteur d'hyperparathyroïdie ou de remodelage osseux élevé. Une très bonne corrélation entre la PALos et la concentration plasmatique de parathormone a été observée [190,191].

La deuxième nouveauté est la recommandation du dosage de la 25 (OH) vitamine D, du fait que la carence en vitamine D est fréquente au cours des maladies rénales chroniques [192 ,193]. Le dosage de la vitamine D a mis en évidence que les patients à tous les stades de la maladie rénale et notamment les patients traités par dialyse chronique présentent des concentrations sériques basses voir effondrées de vitamine D [194].

4.1.1. Rythme de suivi

La fréquence du contrôle des paramètres impliqués dans les TMO repose sur la présence ; la persistance ; la sévérité de ces perturbations ainsi que le degré de l'évolution de l'IRC. Les KDIGO précisent que chez les patients atteints d'IRCT (au stade 5D) il est raisonnable d'établir une fréquence de surveillance du calcium, du phosphore et de la PTH sériques en fonction de la présence et de l'ampleur des anomalies et de la progression de l'IRCT [195,196].

Au stade cinq de dialyse (5D) de l'IRCT, la fréquence du contrôle des paramètres phosphocalciques est comme suit :

- Le calcium et le phosphore sériques sont dosés tous les 1 à 3 mois.
- La PTH tous les 3 à 6 mois.
- L'activité des phosphatases alcalines totales et osseuse tous les 12 mois ou plus fréquemment en cas de taux de PTH élevé.
- Concernant la vitamine D, le taux de la 25(OH)D peut être mesuré et la répétition de cette mesure dépendra du taux de base et des interventions thérapeutiques (**Tableau VI**) [196].

Tableau VI. Fréquence de surveillance du Calcium, phosphore , PTH et vitamine D selon les stades de l'IRC [195]

	MRC Progressive stade 3	MRC stade 4	MRC stade 5 et 5D
Calcium et Phosphore	6-12 mois	3-6 mois	1-3 mois
PTH et Phosphatase alcaline	Basale	6-12 mois	3-6 mois
Vitamine D	Basale	Basale	Basale

MRC : Maladie rénale chronique, PTH : Hormone parathyroïdienne.

4.1.2. Les cibles biologiques

Conventionnellement, les dosages biologiques devraient être réalisés le matin à jeun. Cependant en pratique, chez les insuffisants rénaux chroniques, les prélèvements sont effectués le matin au début des séances de dialyse et pour les patients en dialyse nocturne en début d'après-midi ou le soir.

Les cibles biologiques selon les KDIGO (2009-2017) sont comme suit :

- ✓ **Cibles de la PTH** : entre 2 et 9 fois la limite supérieure de la trousse de dosage utilisée.
- ✓ **Cible de la phosphatémie** : tendre vers les bornes normales du laboratoire.
- ✓ **Cible de la calcémie** : c'est la norme du laboratoire pour la calcémie totale.
- ✓ **Cible de la vitamine D** : mêmes cibles et mêmes schémas thérapeutiques que pour la population générale (> 75 nmol/l ou 30 ng/ml).
- ✓ **Cible de la phosphatase alcaline osseuse** : 12,9 -20 µg/l [196].

4.1.2.1. Bilan phosphocalcique

a) Calcémie

Avant, les KDOQI avaient fixés une valeur cible de 84 - 100 mg/l avec si possible un intervalle plus bas de 84-95 mg/l en utilisant des formules de corrections pour l'albumine. Ces formules ont été largement utilisées dans la plupart des études mais depuis, plusieurs études et publications ont montré l'inutilité d'appliquer les formules de la calcémie corrigée chez l'IRCT [197].

Pour les KDIGO, la nouvelle cible est la normalité de la calcémie totale qui semble améliorer la survie des patients dans les études observationnelles. Elle doit être toujours interprétée en fonction des valeurs de la phosphatémie, de la PTH, des PAL et de la vitamine D. On sait très bien que chez le dialysé la calcémie est nettement perturbée du fait de la résistance de l'os à l'action de la PTH mais aussi par la diminution de la production du calcitriol. Malgré cela, la PTH garde un rôle central dans cette régulation. De ce fait chaque valeur de la calcémie doit être interprétée selon la valeur de la PTH réalisée au même moment [8].

b) Phosphatémie

L'ancienne cible des KDOQI était de 35-55 mg/l. Les KDIGO par contre recommandent des bornes normales du laboratoire entre 25 et 45 mg/l [198]. La phosphatémie peut être modifiée surtout par la prise des chélateurs. Il convient donc d'évaluer les apports nutritionnels, la qualité de dialyse et le renouvellement osseux par le dosage de la PTH et les marqueurs osseux.

La phosphatémie pose deux problèmes :

- Le premier, qui est non résolu par les KDOQI et les KDIGO est celui du jour du prélèvement, car la phosphatémie est plus basse en milieu de la semaine et ce par rapport à une séance de dialyse suivant la période de trois jours sans dialyse [199].
- Le second problème est l'heure du prélèvement, notamment pour les patients qui dialysent en milieu de journée ou le soir du fait du cycle nyctéméral physiologique qui est modifié par la dialyse [200-201].

L'avantage de ces cibles de normalité, serait de diminuer la mortalité cardiovasculaire en rapport avec les calcifications cardiovasculaires [202].

Par ailleurs, il est à noter que les KDIGO recommandent que les valeurs individuelles du calcium et du phosphore sérique évaluées ensemble soient utilisées pour guider la pratique clinique plutôt que d'utiliser le calcul du produit phosphocalcique (Ca X P) [202].

4.1.2.2. La parathormone (PTH)

La PTH est dosée par des techniques basées sur des anticorps qui reconnaissent une zone moyenne du peptide ; mélange de fragments C- et N-terminaux appelées trousse de deuxième génération ou sur des anticorps spécifiques des zones N-terminales appelées trousse de troisième génération. Il existe de nombreuses trousse et techniques de dosage selon les laboratoires et les valeurs de la PTH sont très différentes selon les fragments dosés [203].

Les études qui ont servi à établir les valeurs de références de la PTH pour les patients IRCT, ont été réalisées avec des trousse de deuxième génération. C'est ainsi que les KDIGO recommandent de continuer d'utiliser en routine les dosages de deuxième génération en se référant à la zone de normalité de la trousse. En raison de la régulation très étroite de la calcémie par la PTH, il existe un cycle nyctéméral de la PTH inversement au calcium. Sachant que la PTH ne peut être interprétée sans un dosage de la calcémie [204].

Les valeurs de références en dialyse retenues par les KDIGO, sont alors de 2 à 9 fois la limite supérieure de la trousse de dosage utilisée (environ 130–585 pg/ml pour un dosage de deuxième génération). Ces valeurs hautes, recommandées, prennent en compte le déséquilibre en faveur des fragments C-terminaux en cas d'IRCT [205] mais également la résistance osseuse à la PTH [206].

Ces nouvelles cibles élargies vont recouvrir la grande majorité des situations puisqu'à l'intérieur de cette zone recommandée, toutes les formes d'ostéopathies peuvent se rencontrer. Par ailleurs il existe des situations où la PTH est inférieure à la cible. Elle est le plus souvent liée à un excès de thérapeutiques frénatrices mais peut parfois aussi être le témoin d'une situation de dénutrition, d'inflammation ou d'immobilisation.

Les risques sont surtout liés à l'hypercalcémie iatrogène et à l'ostéopathie adynamique (OA). De même, une PTH supérieure à la cible peut faire évoquer une hyperparathyroïdie secondaire, évoluant vers une forme tertiaire avec hypercalcémie [207].

Ces cibles de PTH, ont également pris en considération des critères de survie ainsi que les registres observationnels, qui ont rapporté un risque élevé de mortalité en relation avec des valeurs hautes de PTH variant de 400 à 600 pg/ml [183,206].

Chez les dialysés, la PTH est dosée régulièrement. Néanmoins, en pratique courante, elle ne peut être un marqueur osseux que si on y associe les valeurs de la calcémie, de la phosphatémie et qu'on réalise des dosages de véritables marqueurs osseux [208].

4.1.2.3. Phosphatases alcalines (PAL) totales et osseuses

Les recommandations internationales suggèrent de mesurer régulièrement les phosphatases alcalines (PAL) totales et osseuses chez les patients atteints d'IRC [8]. L'augmentation des PAL totales ou osseuses en l'absence d'hépatopathie est en faveur d'une augmentation du renouvellement osseux dans le cadre de l'HPT [209].

Plusieurs études ont montré l'intérêt du dosage des PALos pour apprécier le renouvellement osseux en dialyse [191] du fait que les PALos sont beaucoup plus stables dans le temps que la PTH, elles sont relativement résistantes et gardent la plus grande partie de leur activité après 72 heures à 4°C et après plusieurs années de conservation à -20°C [210].

Plusieurs résultats suggèrent qu'en l'absence de biopsie osseuse, la PALos plasmatique apporte à elle seule des informations importantes sur le remodelage osseux des patients hémodialysés et que sa combinaison avec la PTH affine le diagnostic biologique de ce type de remodelage [190].

Les PALos ne sont pas encore dosées par la plupart des laboratoires même si elles commencent à être intégrées dans certains automates. Elles seraient utiles pour le diagnostic de l'HPT pour des valeurs supérieures à 20 µg/l, mais également pour le diagnostic de l'ostéopathie adynamique en cas de PTH normale lorsque les valeurs de PALos sont plus basses [211].

Par ailleurs, il a été rapporté que des PALos et/ou une PTH élevées sont associées au risque de fracture [212]. Récemment les PALos élevées ont été associées à l'inflammation [213] et au risque de mortalité à court terme en dialyse [214].

4.1.2.4. Vitamine D

Lors de la conférence d'actualisation des recommandations des KDIGO [196], il a été établi qu'à partir du stade 3b de l'IRC, notamment en raison de son rôle dans la genèse de l'hyperparathyroïdie, de recommander la recherche et la correction d'une carence ou d'une insuffisance en vitamine D comme pour la population ostéoporotique.

En 2012, la haute autorité de santé (HAS) a publié un guide du parcours de soins pour la maladie rénale chronique de l'adulte où il est recommandé de doser la 25(OH)D dans le bilan initial du patient. A cet effet, il est indiqué que le traitement des carences en vitamine D commence à partir d'un taux de 30 ng/ml (75 nmol/l) de 25 (OH)D [215].

Chez le patient insuffisant rénal, il a été démontré également que la carence en vitamine D est associée à la mortalité aux stades 3 à 5 [216,217], à la rigidité artérielle et aux calcifications vasculaires [218].

4.1.3. Intérêts et limites des recommandations des KDIGO

Les recommandations des KDIGO ont un impact important dans le suivi biologique des patients dialysés à savoir : les cibles à atteindre, la fréquence des dosages et les marqueurs biologiques à étudier qui ont une implication particulière pour le biologiste.

L'atteinte des valeurs cibles des paramètres phosphocalciques ainsi que celles de la PTH selon les recommandations des KDIGO, permet aux patients en IRC, une diminution des taux de mortalité et de morbidité qui accompagnent ces troubles et représentent une opportunité à améliorer et renforcer le dialogue clinico biologique [196].

Plusieurs études ont évalué la prise en charge des TMO chez les patients hémodialysés : l'étude COSMOS, DOPPS, FARO, Photo-Graphe 2 et 3 [207]. Ces études ont démontré qu'une grande partie des patients n'atteignent pas les cibles biologiques recommandées.

L'étude européenne COSMOS [219], a démontré que les valeurs proposées par les KDIGO sont loin d'être sans risque pour les patients, notamment les risques cardio-vasculaires et le risque relatif de mortalité.

Dans ce sens, des plages de référence dans lesquelles la mortalité est la plus faible ont été déterminées : 36-52 mg/l, 79-95 mg/l et 168-674 pg/ml pour le phosphore, le calcium et la PTH respectivement. De même en 2019 une récente étude, a montré que la PTH n'est contrôlé que chez moins de la moitié des patients IRC [220].

En dehors de la sensibilisation, ces recommandations n'ont toujours pas atteint leurs objectifs.

Plusieurs facteurs, peuvent être responsables de cet échec :

- D'une part, des facteurs indirects, liés au contexte des patients : le niveau socio-économique, la qualité de dialyse et les médicaments qui diffèrent d'un pays à l'autre.
- D'autre part, on a des facteurs directement liés à la prise en charge biologique et thérapeutique du patient : les kits de mesures disponibles et les valeurs cibles des paramètres biologiques.

4.2. Autres recommandations

4.2.1. La haute autorité de santé (HAS) 2013

Pour le calcium et le phosphore, le rythme préconisé est de 1 à 3 mois au stade 5. Ce qui rejoint celles des KDIGO.

- Le dosage de la PTH est recommandé tous les 3 à 6 mois au stade 5 de la maladie.
- Pour les PAL totales et osseuses, la HAS préconise un contrôle plus rapproché que celui des KDIGO avec un dosage tous les 1 à 3 mois pour le stade 5.
- Pour la 25OH-vitamine D, la HAS recommande un dosage par an en l'absence de carence [221].

4.2.2. Les recommandations Japonaises

Selon les recommandations japonaises tout stade confondu, la fréquence de mesure de phosphore et du calcium est une à deux fois par mois. Quant à la PTH, ce dosage doit être

réalisé chaque 3 mois voir mensuellement en cas d'instabilité des valeurs, d'instauration de traitement ou en cas de préparation du patient pour une éventuelle intervention (para thyroïdectomie) [222].

4.2.3. Les recommandations Espagnoles

Elles préconisent pour les patients stade 5D les recommandations suivantes :
Calcium/Phosphore mensuellement, la PTH chaque 2 mois, la 25(OH)D une fois par trois mois par année [223].

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude transversale, prospective à visée analytique, portant sur l'évaluation des troubles osseux du métabolisme phosphocalcique et de ses complications osseuses et cardiovasculaires chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale.

1. Méthodologie :

1.1. Patients

Nous avons recruté des patients en insuffisance rénale chronique terminale, hémodialysés au niveau des services d'hémodialyse de l'HMRUC et du centre d'hémodialyse : Renadial Mansourah Constantine, entre octobre 2015 et juillet 2017.

Un recueil systématique des informations cliniques a été réalisé grâce à un questionnaire approprié (**voir annexes**). L'âge, le sexe, les données cliniques des patients, les antécédents personnels, la présence de complications liées à la maladie rénale chronique, la prise de thérapeutique ainsi que le nombre de séances d'hémodialyse ont été enregistrés.

Les analyses biologiques comprennent :

- Un bilan rénal standard par le dosage de l'urée et de la créatinine.
- Un bilan phosphocalcique : dosage de la calcémie et de la phosphatémie chaque 03 mois pendant une année, un dosage de l'albumine a été réalisé en parallèle afin de pouvoir calculer la calcémie corrigée.
- La PTH a été dosée tous les 06 mois durant une année.
- Un dosage de la vitamine D, réalisé en mois d'octobre en dehors du mois d'été, en sachant, que tous les patients n'étaient pas mis sous traitement vitaminique substitutif
- Un dosage des PAL totales avec les fractions osseuses (PAL os).

1.1.1. Critères d'inclusion

Les principaux critères de sélection des patients sont :

- L'insuffisance rénale chronique terminale (Stade 5).
- Les patients traités par hémodialyse.
- Les patients d'âge adulte.
- Les deux sexes féminin et masculin.

1.1.2. Critères de non inclusion

Ont été non retenus dans le présent travail :

- Les insuffisants rénaux aux stades 1, 2, 3 et 4 de la maladie.
- Les patients ayant bénéficié d'une greffe rénale.
- Les patients âgés de moins de 18 ans.
- Les atteintes hépatiques impactant le taux de la PAL.
- Les néoplasies avec atteinte osseuse.
- Les patients décédés avant la fin de l'étude.

1.2. Méthodes

1.2.1. Personnel

- Équipe de l'unité d'hémodialyse composée de néphrologues, et infirmiers.
- Équipe du laboratoire composée de biochimiste et laborantins

1.2.2. Équipements

Pour la réalisation de cette étude, le matériel utilisé au laboratoire comprend :

- une centrifugeuse : thermoscientific C3i multifonctions (Jouan),
- un congélateur : -60°C (UltralowFreezer Braun),
- des autos analyseurs de type :
 - Cobas Intégra 400 plus Roche Diagnostics.
 - Cobas e411 Roche Diagnostics.
 - Système HYDRASYS Sebia.
- Nous avons utilisés les réactifs suivants :
 - Cassettes réactifs Cobas Intégra pour le dosage du calcium, le phosphate, l'urée, la créatinine, la PAL et l'albumine, des laboratoires Roche diagnostics.
 - Le dosage de la PTH et de la vitamine D a été réalisé sur des coffrets, des laboratoires Roche Diagnostics
 - Le dosage de la PALosseuse a été réalisé sur des kits Hydragel 7 ISO-PAL et Hydragel 15 ISO-PAL, des laboratoires Sebia.

1.2.3. Traitement des échantillons

- Les prélèvements sanguins ont été effectués avant les séances d'hémodialyse sur des tubes de prélèvement contenant un gel séparateur, pour l'obtention du sérum, acheminés immédiatement au laboratoire central de l'HMRUC.
- Pour les malades prélevés au sein du centre d'hémodialyse de Mansourah Renadial Constantine, les prélèvements ont été placés dans de la glace et acheminés directement.
- Une fois le sérum récupéré, tous les prélèvements ont été divisés en 4 aliquotes, le premier était destiné au dosage du phosphore, de l'albumine, du calcium, de la PAL totale, de l'urée et de la créatinine. Le second au dosage de la vitamine D totale (25(OH)D) et de la PTH. Le troisième aliquote était destiné à l'électrophorèse pour le dosage de la phosphatase alcaline osseuse et enfin le quatrième aliquote était de réserve. Les échantillons numérotés et codifiés ont été conservés à l'abri de la lumière à -60 C .
- Les dosages ont été réalisés au sein du laboratoire central de l'HMRUC, unité de Biochimie.

1.2.4. Méthodes de dosage

1.2.4.1. Bilan rénal

1.2.4.1.1. Dosage de la créatinine

La cassette Cobas Intégra Créatinine Jaffé contient des réactifs de diagnostic in vitro destinés à la détermination quantitative de la créatinine dans le sérum et plasma.

a) Principe

Réaction de Jaffé cinétique tamponnée sans déproteinisation. Méthode compensée pour le sérum et plasma.

Dans une solution alcaline, la créatinine réagit avec le picrate pour former un produit jaune – rouge

Créatinine + acide picrique → complexe jaune –rouge

La quantité du colorant formée est directement proportionnelle à la concentration en créatinine de l'échantillon. Elle est mesurée par l'augmentation de l'absorbance à 512 nm.

b) Lecture et interprétation des résultats

Les valeurs sont exprimées en mg/l

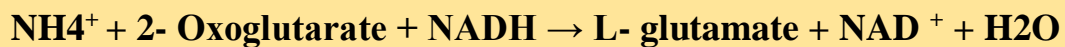
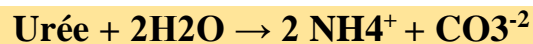
Normes : 5-12 mg/l

1.2.4.1.2. Dosage de l'urée

La cassette Cobas Intégra 400 Urea /BUN(UREAL) contient des réactifs de diagnostics in vitro destinés à la détermination quantitative de l'urée et de l'azote uréique.

a) Principe

Test cinétique utilisant l'uréase et la glutamate déshydrogénase. Sous l'action de l'uréase, l'urée est hydrolysée en ammoniac et carbonate. Lors d'une seconde réaction, le 2-oxoglutarate réagit avec l'ammoniac en présence de glutamate déshydrogénase (GLDH) et le Coenzyme NADH pour former du L-glutamate. La vitesse de diminution du NADH est directement proportionnelle à la concentration en urée de l'échantillon. Elle est déterminée en mesurant l'absorbance à 340 nm.



b) Lecture et interprétation des résultats

Les valeurs sont exprimées en g/l

Normes = 0,10-0,45 g/l

1.2.4.1.3. Dosage de l'albumine

La cassette COBAS INTEGRA Albumine (ALB) contient des réactifs de diagnostic in vitro destinés à la détermination quantitative de l'albumine dans le sérum et le plasma, sur les analyseurs COBAS INTEGRA 400.

Ce dosage a été réalisé dans le but de calculer la calcémie corrigée

a) Principe

1) Test de liaison au vert de bromocrésol modifié. L'albumine à PH 4.3 est suffisamment cationique pour se lier au vert de bromocrésol (BCG) et former un complexe coloré bleu-vert



2) L'intensité de la coloration bleu-vert développée est directement proportionnelle à la concentration en albumine de l'échantillon. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 629 nm.

b) Lecture et interprétation des résultats

Les résultats sont exprimés en g/l

Normes : 35-50 g/l

1.2.4.2. Bilan phosphocalcique

1.2.4.2.1. Dosage du calcium

Les cassettes COBAS INTEGRA Calcium (CA) destinées à la détermination quantitative in vitro du calcium dans le sérum, plasma et l'urine sur les analyseurs COBAS INTEGRA 400

a) Principe

1) Méthode selon Schwarzenbach avec l'o-cresophtaleine –complexon (o-CPC) en milieu alcalin pour former un complexe coloré en violet.

L'addition de 8- hydroxy quinoléine permet d'éviter les interférences du magnésium et du fer



L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en calcium. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 552 nm.

La calcémie a été corrigée par la concentration d'albumine selon la formule suivante :

$$\text{Ca corrigée (mg/l)} = \text{calcémie mesurée (mg/l)} + (40 - \text{albuminémie (g/l)})$$

b) Lecture et interprétation des résultats

Les valeurs sont exprimées en mg/l

Normes 86-106 mg/l

1.2.4.2.2. Dosage du phosphore

La cassette COBAS INTEGRA Phosphate contient des réactifs destinés à la détermination quantitative in vitro du phosphate inorganique dans le sérum, le plasma et l'urine sur les analyseurs COBAS INTEGRA 400

a) Principe

Méthode phosphomolybdate directe selon Daly et Ertingshausen

- 1) En présence de l'acide sulfurique, le phosphate inorganique réagit avec le molybdate d'ammonium pour former du phosphomolybdate non réduit.

Phosphate + molybdate → phosphomolybdate non réduit

- 2) La concentration en phosphomolybdate formé est directement proportionnelle à la concentration en phosphate inorganique. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 340 nm

b) Lecture et interprétation des résultats

Les valeurs sont exprimées en mg/l

Normes 25-45 mg/l

1.2.4.3. Bilan de la régulation phosphocalcique

1.2.4.3.1. Dosage de la Parathormone intact (iPTH)

Le dosage de la PTH a été effectué sur le Cobas e 411. Il s'agit d'un test immunologique pour la détermination in vitro de la parathormone intact (fragment 1-84) dans le sérum et plasma humain.

a) Principe

Le dosage par la technique électrochimiluminescence <<ECLIA>> est une méthode sandwich. Un anticorps biotinylé réagit avec le fragment N-terminal de la PTH et un anticorps monoclonal marqué au ruthénium réagit avec le fragment C-terminal.

- 1) 1^{ère} incubation ; 30 µl d'échantillon sont mis en présence d'un anticorps monoclonal anti PTH marqué à la biotine et d'un anticorps monoclonal anti PTH - marqué au ruthénium. Il se forme un sandwich
- 2) 2^{ème} 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.

- 3) Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. Une différence de potentiel à l'électrode déclenche la production de luminescence par un photomultiplicateur.
- 4) Lecture : les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration et elle est effectuée par l'appareil.

b) Lecture et interprétation des résultats

Normes : 15-65 pg/ml

Chez les insuffisants rénaux chroniques les normes de la PTH intact (iPTH) sont différentes de celles de la population générale. Les Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ont défini des cibles de normalité de l'iPTH dans l'IRCT et on parle d'une cible de **2 - 9** la normale de la limite supérieure (XLSN) de la trousse de dosage utilisée par le laboratoire.

Normes chez les insuffisants rénaux : 130-585 pg/ml

1.2.4.3.2. Dosage de la vitamine D totale (25(OH)D)

Le dosage a été effectué sur analyseur Cobas e411 Roche Diagnostics. Test par électrochimiluminescence (ECLIA) par liaison compétitive à une protéine.

Pour une meilleure observance le dosage de la 25 (OH) D a été réalisé entre le mois de juin et le mois d'octobre.

a) Principe du test

- 1) Dans un premier temps, l'échantillon est incubé 9 minutes avec un réactif de prétraitement. A ce stade, la VDBP naturelle de l'échantillon est dénaturée pour libérer la vitamine D (25-OH) liée.
- 2) Dans un deuxième temps, l'échantillon est incubé avec de la VDBP recombinante marquée au ruthénium, ce qui conduit à la formation de complexes de vitamine D (25-OH) avec la VDBP ruthénylée.
- 3) Dans une troisième étape, l'ajout de la vitamine D (25-OH) biotinylée permet d'occuper les sites de liaison encore libres de la VDBP. Les complexes ainsi obtenus de VDBP marquée au ruthénium et de la vitamine D (25-OH) biotinylée se lient à la phase solide (interaction entre la biotine et les microparticules couvertes de streptavidine qui sont fixées à la surface de l'électrode). Les substances non liées sont éliminées. L'application d'une tension électrique à l'électrode lance la réaction de chimiluminescence, laquelle est mesurée au moyen d'un photomultiplicateur.

b) Lecture et interprétation des résultats

Les résultats sont déterminés à l'aide d'une courbe de calibrage spécifique à l'appareil, calculée à partir d'un calibrage de 2 points et d'une courbe maîtresse grâce au code-barres du réactif.

Les normes reconnues par l'ensemble des sociétés savantes internationales s'intéressant à la problématique de l'insuffisance vitaminique D sont :

- Carence en vitamine D <10 ng/ml
- Déficit en vitamine D < 20 ng/ml
- Insuffisance en vitamine D : 20-30 ng/ml
- Taux optimal en vitamine D : ≥ 30 ng/ml

1.2.4.4. Bilan du remodelage osseux

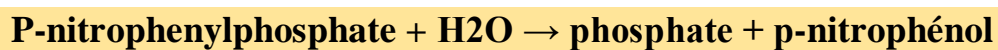
1.2.4.4.1. Dosage de la Phosphatase Alcaline Totale (PAL)

Les cassettes COBAS INTEGRA ALP IFCC Gen .2 Large (ALP2L) contiennent des réactifs in vitro destinés à la détermination quantitative de l'activité catalytique de la phosphatase alcaline (EC3.1.3.1 ; ortho-phosphorique mono ester phosphohydrolase, alcaline optimum) dans le sérum et le plasma sur les analyseurs COBAS INTEGRA 400.

a) Principe

1) Test colorimétrique selon une méthode standardisée.

En présence d'ions Mg^{++} et Zn^{++} , le p-nitrophenylphosphate est scindé par les phosphatases alcalines en phosphate et p-nitrophénol



2) La concentration en p-nitrophénol libérée est proportionnelle à l'activité de la phosphatase alcaline. Elle est mesurée par l'augmentation de l'absorbance à 409 nm.

b) Lecture et interprétation des résultats

Les résultats sont exprimés en UI/L

Normes : 35-135 UI/L

1.2.4.4.2. Dosage de la Phosphatase Alcaline Osseuse (PALos)

Nous avons réalisé le dosage de la PALos par méthode électrophorétique sur des gels d'agarose (Hydragel 7 ISO-PAL et Hydragel 15 ISO-PAL) dans le système semi-automatique HYDRASYS SEBIA, qui permet de réaliser toutes les séquences jusqu'à l'obtention du gel prêt pour l'analyse des différentes isoenzymes.

Après séchage du gel, une analyse qualitative peut être réalisée. La densitométrie donne une quantification relative précise de chaque fraction individualisée (**voir Annexes**).

Chaque gel d'agarose est prévu pour l'analyse de :

- Trois (3) échantillons pour le kit Hydragel 7 ISO-PAL
- Sept (7) échantillons pour le kit Hydragel 15 ISO-PAL.

a) Principe du test

- Il s'agit d'un test qui permet l'identification et la quantification des différentes isoenzymes de la phosphatase alcaline
- Les isoenzymes de la PAL sont codées par trois gènes de structure : 2 gènes codent respectivement pour les fractions placentaires (P1et P2) et les fractions intestinales (I1, I2, I3) ; le troisième gène est exprimé dans une grande variété de tissus tels que l'os, le foie et les reins.
- Les isoenzymes de la phosphatase alcaline sont séparées en milieu alcalin (pH 9.4), puis révélées à l'aide d'un substrat spécifique (bromochloro indoyl phosphate /nitrobleu de tétrazolium) en milieu aminométhyl propanol (AMP), PH 10,1.
- Après séchage du gel, une analyse qualitative peut alors être réalisée. La densitométrie donne une quantification relative de chaque fraction.
- Afin de pouvoir quantifier toutes les isoenzymes de la PAL, chaque échantillon de sérum est déposé deux fois (deux dépôts adjacents).

Devant l'un des 2 dépôts est appliquée une solution de lectine de germe de blé (Wheat Germ Agglutinin = (WGA) qui présente une très forte affinité pour les acides sialiques.

Toutes les isoenzymes sont plus au moins sialilées. Lors de la migration électrophorétique, les différentes isoenzymes traversent la zone où a été déposée la lectine WGA qui migre très légèrement coté cathodique. Il se produit une interaction entre les acides sialiques portés par les iso enzymes Os, H1, H2, P1, P2.

- La fraction osseuse possède d'avantage d'acides sialiques, l'interaction avec la lectine est suffisante pour précipiter la majorité de la fraction Os à proximité du dépôt de lectine, sous forme d'un arc. Ainsi, sur le profil avec lectine, les fractions H1 et P1 seront totalement dégagées de la fraction Os et pourront être quantifiées (**Figure 9**).

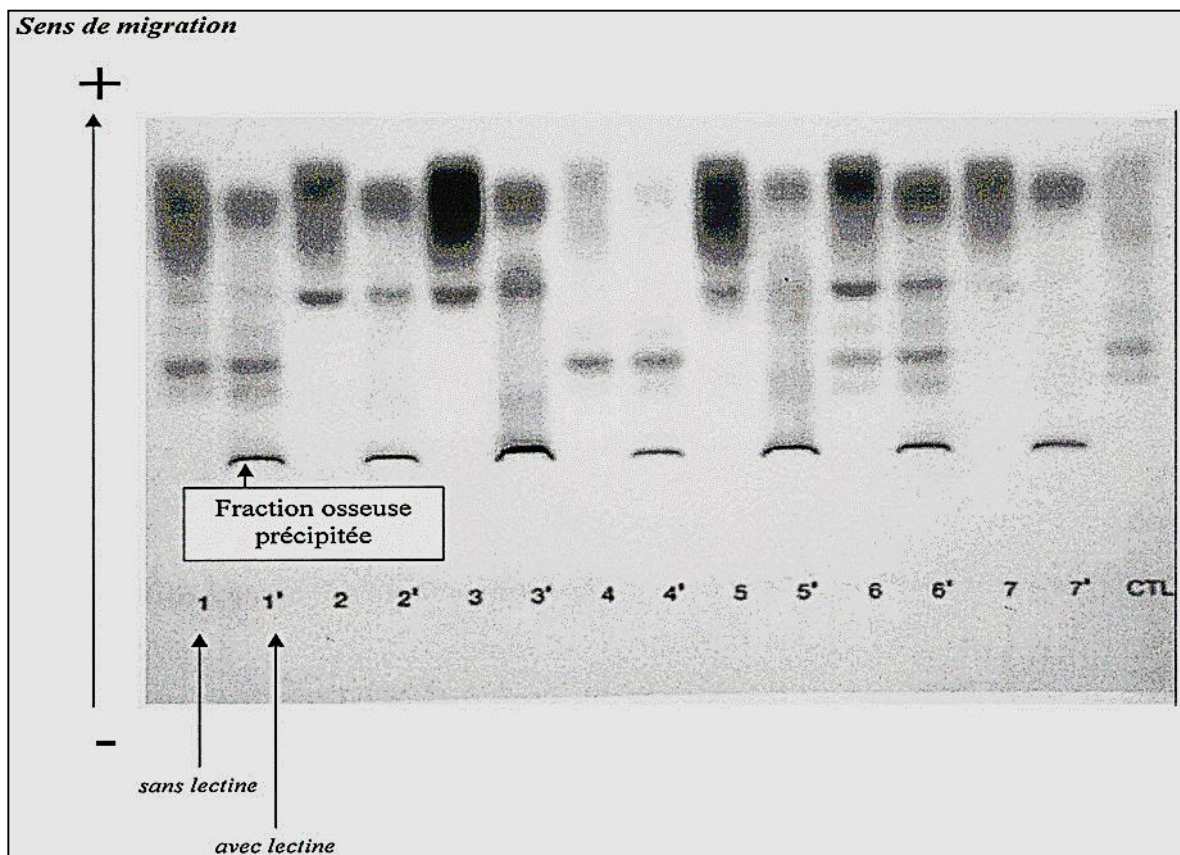


Figure 09 : Electrophorèse des iso enzymes de la PALos [224]

Chaque patient est déposé sur 2 pistes adjacentes, la première sans lectine, la seconde avec un dépôt de lectine précipitant la fraction osseuse sous la forme d'un arc

Pour obtenir l'activité enzymatique de chaque fraction, il convient de rapporter le pourcentage à l'activité totale.

La détermination des pourcentages des différentes fractions de la phosphatase alcaline se fait de la façon suivante :

- Lire au densitomètre les profils électrophorétiques de chaque échantillon obtenus avec et sans interaction avec la lectine (**Figure10**).
- Déterminer le pourcentage des fractions H1 et P1, à partir du profil électrophorétique obtenu avec lectine.

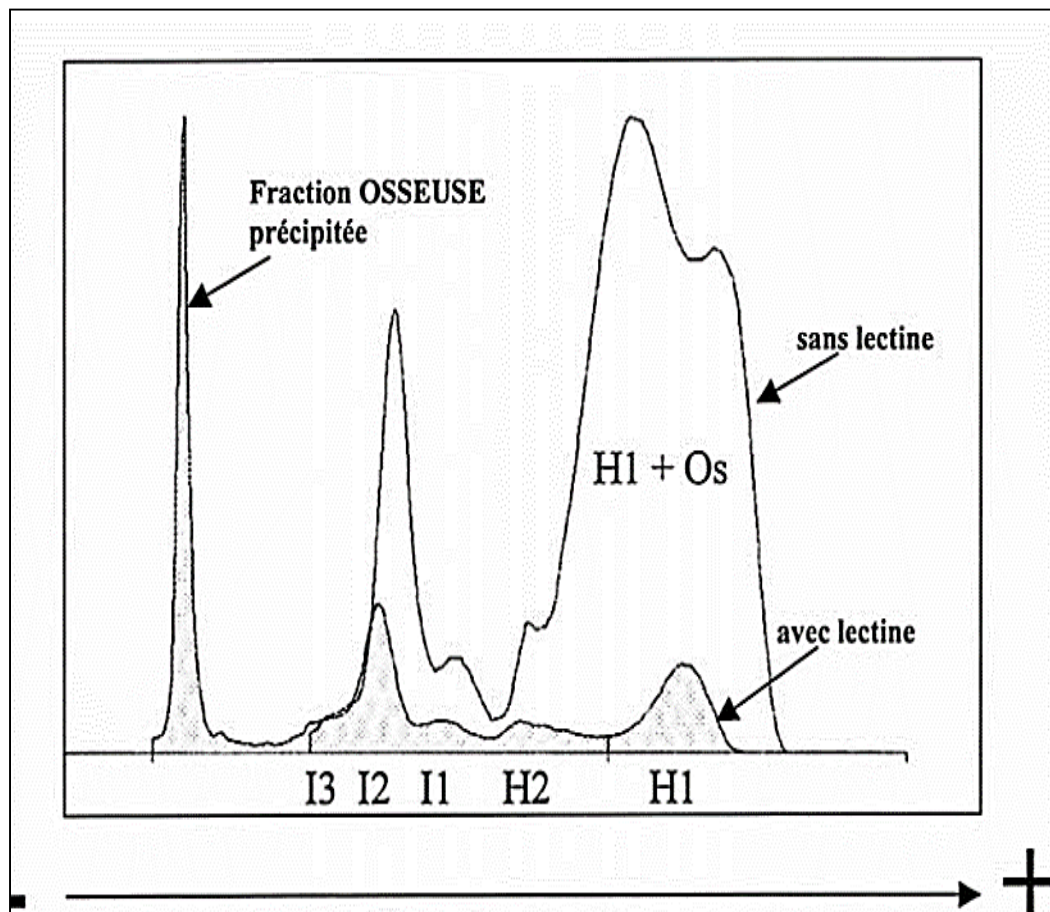


Figure 10 : Profil électrophorétique de la PAL avec et sans lectine [224]

Au cours de la migration électrophorétique, on rencontre de l'anode vers la cathode ; les fractions : hépatique (H1) et osseuse (Os) et éventuellement placentaire 1(P1) qui sont regroupées en un bloc unique : le bloc H1, Os, P1 puis l'isoenzyme hépatique H2 ; les trois isoenzymes intestinales (I1, I2, I3) ; l'isoenzyme placentaire (P2) se place entre I1 et I2. L'interaction avec la lectine est suffisante pour précipiter la majorité de la fraction Os à proximité du dépôt de lectine.

- Le pourcentage de la fraction osseuse est égal à : $\% (H1+Os+P1) - \% (H1+P1)$

Les valeurs normales de chaque fraction en UI/L devront être déterminées en fonction de la technique et de la température utilisée pour déterminer l'activité totale.

L'activité de la phosphatase alcaline osseuse en $\mu\text{g/l}$ s'exprime par la formule suivante :

$$\text{PAL os } (\mu\text{g/l}) = 0.364 \times \text{PAL osseuse en électrophorèse (UI/L)} + 1.8$$

Selon les KDIGO les valeurs de la PAL osseuse sont de : **12,9-20 $\mu\text{g/l}$**

1.2.5. Calcul de l'indice de masse corporelle (IMC)

L'IMC appelé aussi indice de Quételet, est une grandeur qui permet d'estimer la corpulence d'une personne. Il est défini par le rapport poids (kg) / taille (m²).

Dans le cadre de notre étude, le poids des patients utilisé est le poids sec après dialyse.

L'interprétation de l'IMC selon l'OMS 2014 est comme suit :

- Insuffisance pondérale : définie par un IMC < 18,5 kg/m².
- Corpulence normale : définie par un IMC entre 18,50 kg/m² et 24,99 kg/m².
- Surpoids défini : par un IMC ≥ 25 kg/m².
- Obésité définie : par un IMC ≥ 30 kg/m².

1.2.6. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées sur logiciel STATISTICA version 11.0.

- Les statistiques descriptives : comportent le calcul des moyennes, des médianes, des écarts-types et des variances.
- La comparaison des moyennes par sexe a été effectuée par :
 - Le test- t de Student pour une distribution normale des valeurs
 - Le test de Mann-Whitney U pour une distribution non paramétrique des valeurs
- Le test des tables de fréquences : utilisé pour le calcul des fréquences relatives
- Le test non paramétrique de Spearman : utilisé pour déterminer la corrélation entre les variables
- Les tests de Khi2 et de Fisher exact : Permettent la comparaison des fréquences
- L'analyse des variances (ANOVA) : Ce test a été utilisé afin d'estimer l'impact des anomalies phosphocalciques sur la survenue des complications cardiovasculaires
- La significativité statistique est définie pour une valeur de $p < 0,05$

2- Résultats

Au total, 109 patients urémiques chroniques, traités par hémodialyse, étaient retenus pour participer à la présente étude.

2.1. Caractéristiques cliniques des patients

2.1.1. Age

Tableau VII. Age moyen des patients

Paramètres	Patients (n=109)	Hommes (n= 55)	Femmes (n=54)	P
Moyenne (ans)	54,85 ± 15,42	54,85 ± 15,42	54,62 ± 14,66	0,93
Médiane (ans)	59,00 ± 15,42	59,00 ± 15,42	56,00 ± 14,66	> 0,05
Intervalle (ans)	20-86	20-86	25-78	-
Variance	238,05	238,05	215,1	-

L'âge moyen des patients est de 54,85 ± 15,42 ans. Il n'existe pas de différence significative de moyenne d'âge entre les deux sexes (Tableau. VII).

2.1.2. Répartition des patients par tranches d'âge

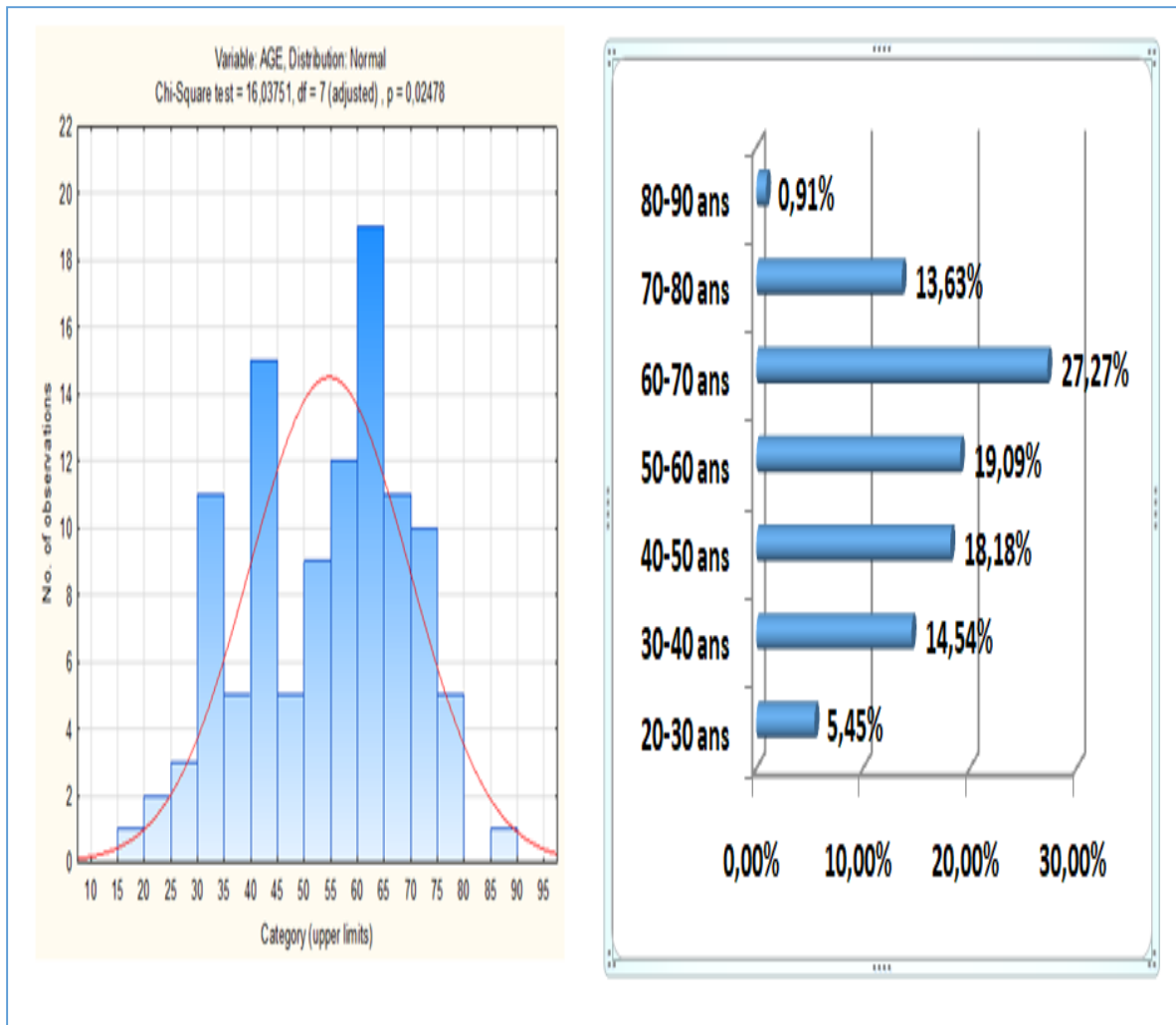


Figure 11. Répartition des patients par tranches d'âge

La fréquence la plus élevée des patients est retrouvée entre 60 et 70 ans (27,27% des cas) (Figure 11).

2.1.3. Répartition des patients par sexe

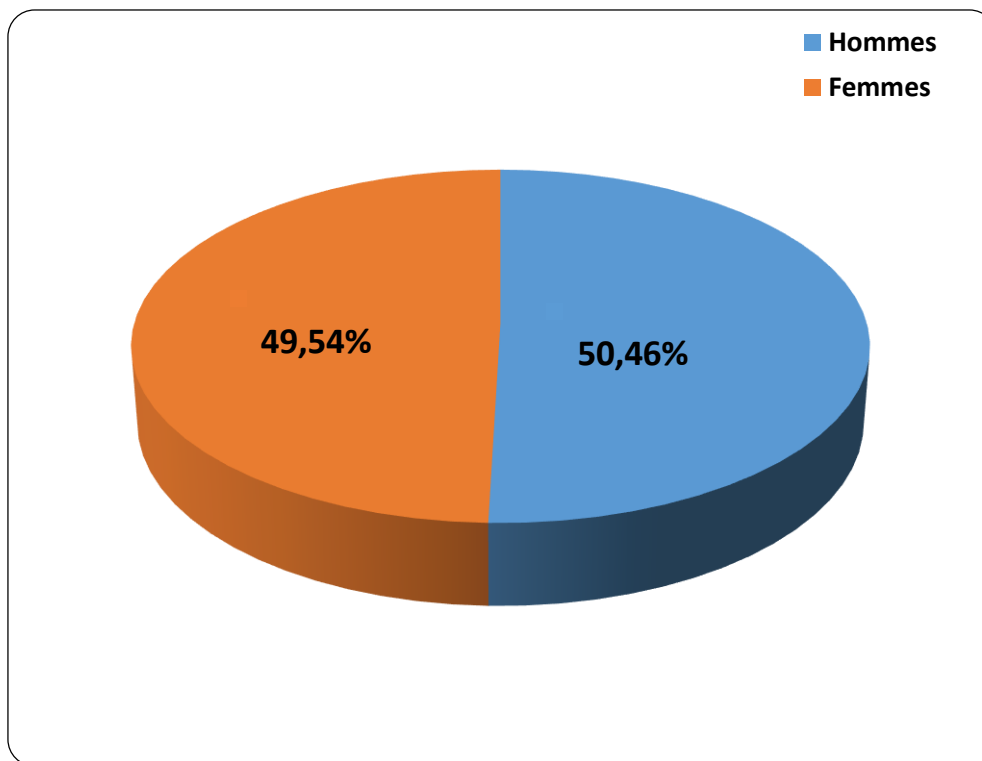


Figure 12. Répartition des patients par sexe

Il n'y a pas de prédominance de sexe chez nos patients (50,46 % d'hommes et 49,54% de femmes) (Figure 12). Le sexe ratio est de 1,01.

2.1.4. Pression artérielle

Tableau VIII. Pression artérielles moyenne chez les patients

Pression artérielle	Patients (n=109)	Hommes (n= 55)	Femmes (n=54)	P
PAS (mm Hg)	14,15 ± 2,52	14,4 ± 2,57	13,92 ± 2,46	> 0,05
PAD (mm Hg)	7,66 ± 1,28	7,78 ± 1,34	7,54 ± 1,23	> 0,05

PAS : Pression artérielle systolique
 PAD : Pression artérielle diastolique

La moyenne de la pression artérielle systolique de nos patients est de 14,15 ± 2,52 mm Hg, avec une moyenne diastolique de 7,66 ± 1,28 mm Hg. Il n'existe pas de différence entre les deux sexes (Tableau VIII).

2.1.5. Indice de masse corporelle (IMC)

2.1.5.1. IMC moyen des patients

Tableau IX. IMC moyen des patients

Indice de masse corporelle	Patients (n=109)	Hommes (n= 55)	Femmes (n=54)	P
IMC moyen kg / m ²	30,37 ± 4,32	29,01 ± 4,24	31,79 ± 4,03	< 0,001*

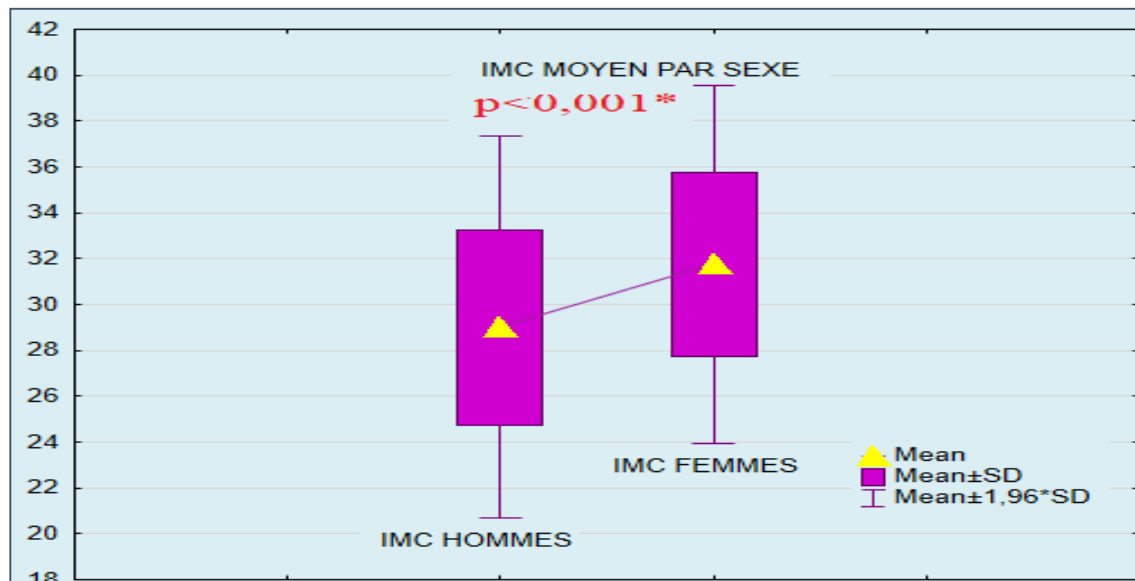


Figure 13. IMC moyen par sexe

L'IMC moyen est de $30,37 \pm 4,32$ kg/m². Une différence significative a été retrouvée entre les deux sexes : $31,79 \pm 4,03$ kg/m² chez les femmes vs $29,01 \pm 4,24$ kg/m² chez les hommes ; p < 0,001 (Tableau IX, Figure 13).

2.1.5.2. Répartition des patients selon l'IMC

Tableau X. Répartition des patients selon l'IMC

IMC	Patients (n=109)		Sexe masculin (n=55)		Sexe féminin (n=54)		P
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
[18,50 - 25[kg/m ²	12	11,00%	10	18,18%	02	3,70%	0,015*
[25 - 30[kg/m ²	37	33,94%	22	40,00%	15	27,77%	0,17
≥ 30 kg/m ²	60	55,04%	23	41,81%	37	68,51%	0,005*

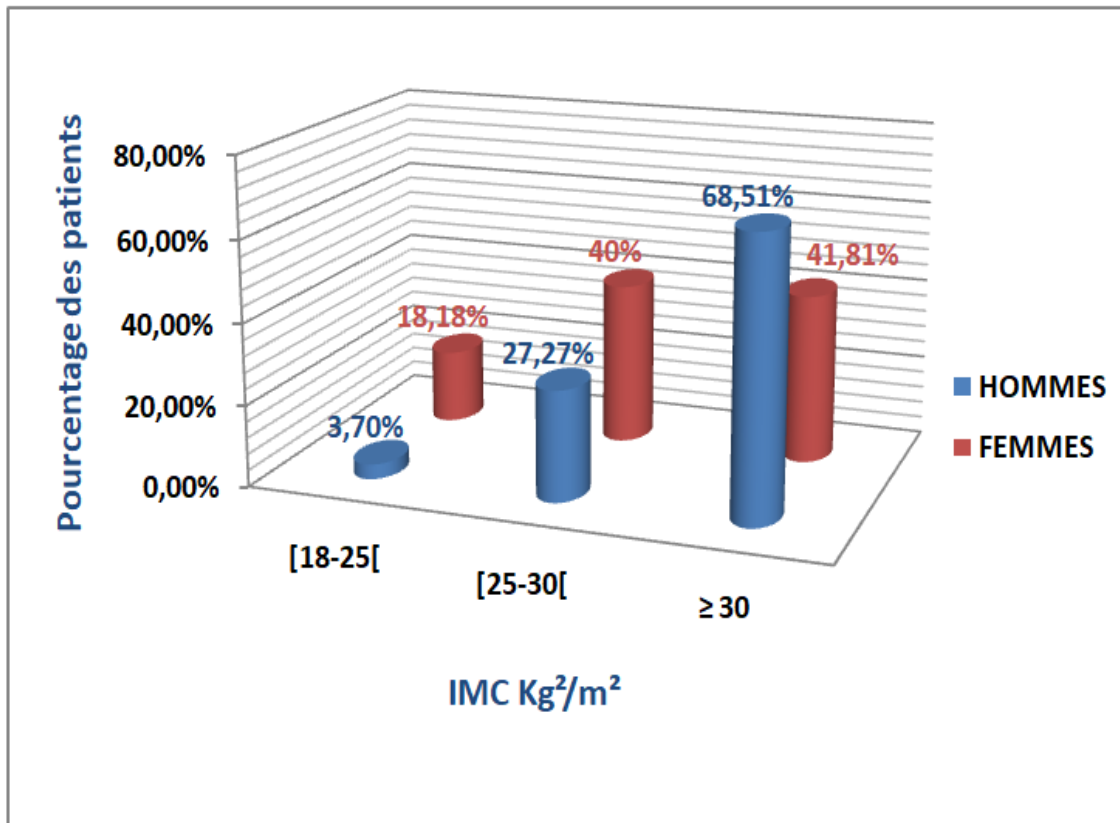


Figure 14. Répartition des patients selon l'IMC

La répartition des patients selon l'IMC retrouve ; 11, 00% des patients avec corpulence normale et 33,94% en surpoids. Environ 55,04% sont obèses avec une prédominance chez le sexe féminin (68,51% chez les femmes vs 41,81% des hommes ; $p = 0,005$) (Tableau X, Figure 14).

2.1.6. Durée de la dialyse

2.1.6.1. Durée moyenne de la dialyse

Tableau XI. Durée moyenne de la dialyse

Dialyse	Patients (n=109)	Hommes (n= 55)	Femmes (n=54)	P
Durée moyenne (ans)	5,37 ± 3,03	5,14 ± 2,73	5,61 ± 3,31	0,42
Intervalle (ans)	2,00 – 12,00	2,00 – 12,00	2,00 – 12,00	-

L'analyse statistique retrouve la moyenne de la durée des patients urémiques chroniques est $5,37 \pm 3,03$ ans avec minimum de 02 ans et un maximum de 12 ans. Il n'y a pas de différence significative dans l'ancienneté de la dialyse entre les deux sexes (Tableau. XI).

2.1.6.2. Répartition des patients selon la durée de la dialyse

Tableau XII. Répartition des hémodialysés chroniques selon la durée de la dialyse

Durée de dialyse (ans)	Patients (n=109)	Pourcentage %
2-4	53	48,62 %
2-6	24	22,01 %
6-8	12	11,00 %
8-10	12	11,00 %
10-12	8	7,3%
Total	109	100%

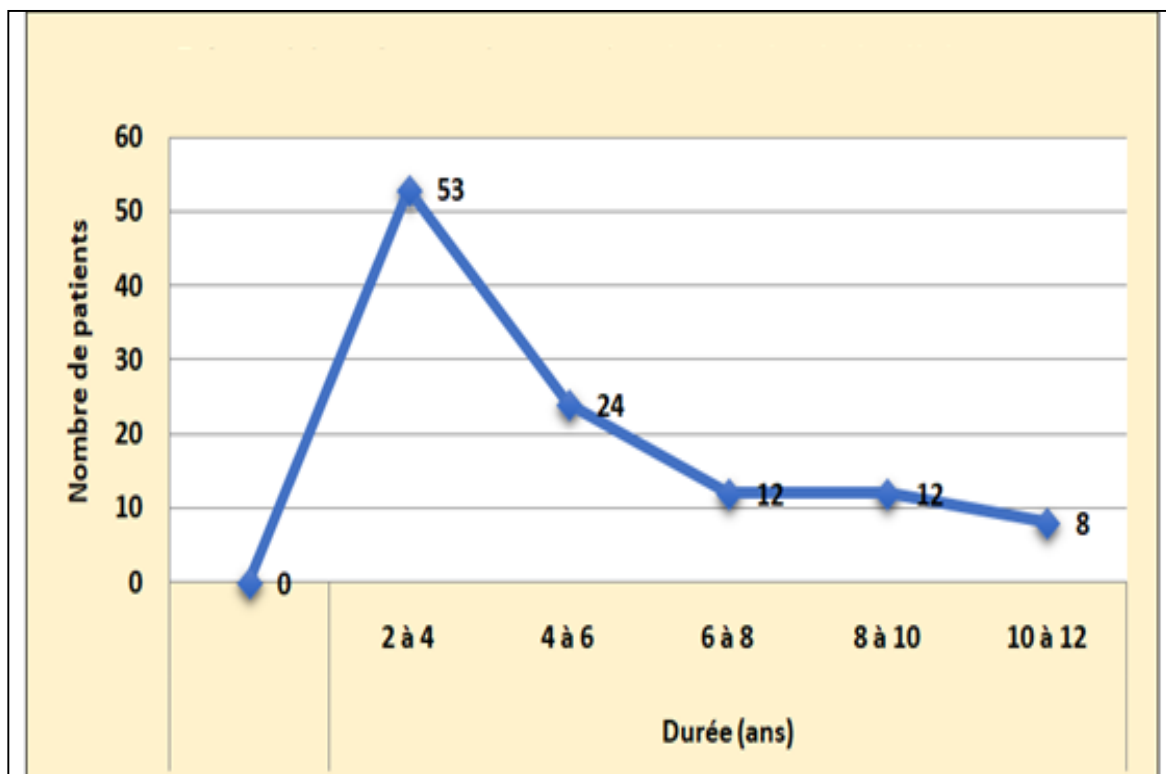


Figure 15. Répartition des patients selon la durée de dialyse

La majorité des patients sont hémodialysés sur une période allant de 02 ans à 04 ans, avec 48,62 % mais nous constatons que 22,01 % sont hémodialysés depuis 2 à 6 ans (Tableau XII, Figure15).

2.2. Etiologies de l'insuffisance rénale chronique terminale

Tableau XIII. Etiologies de l'IRC chez les patients

Maladies	Patients (n=109)		Sexe masculin (n=55)		Sexe féminin (n=54)		P
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
Hypertension artérielle	36	33,02%	15	27,27%	21	38,88%	> 0,05
Diabète	28	25,68%	12	21,81%	16	29,62	> 0,05
Glomérulo-néphrite chronique	22	20,18%	12	21,81%	10	18,51%	> 0,05
Syndrome néphrotique	09	8,25%	06	10,90%	03	5,55%	> 0,05
Néphropathie vasculaire	02	1,83%	05	9,09%	02	3,70%	> 0,05
Polykystose	04	3,66%	02	3,63%	00	00%	> 0,05
Lupus	01	0,91%	03	5,45%	01	1,81%	> 0,05
Néphropathie interstitielle	07	6,42%	00	00%	01	1,81%	> 0,05
Total	109	100%	55	100%	54	100%	> 0,05

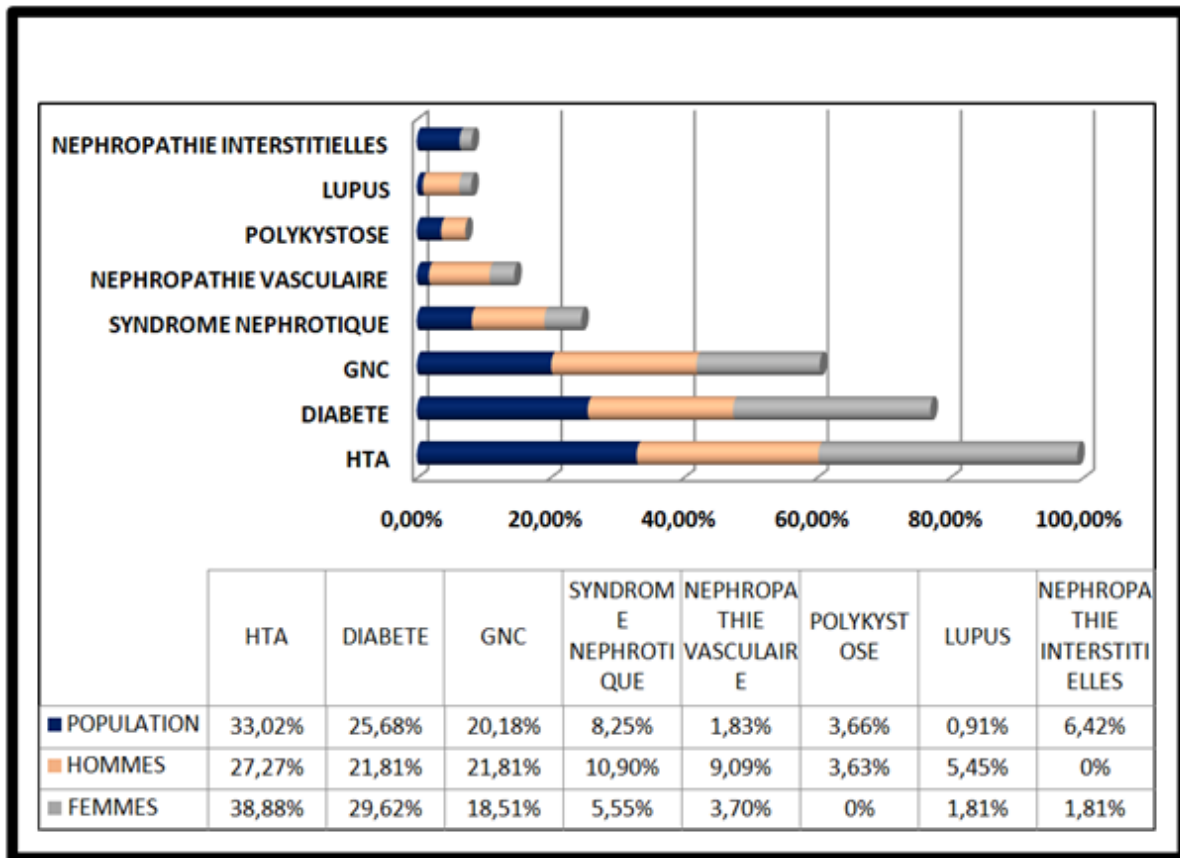


Figure 16. Etiologies de l'IRC chez les patients

Les étiologies à l'origine de l'insuffisance rénale chronique terminale en hémodialyse sont majoritairement d'origine hypertensive avec 33,02% (27,27% chez les hommes vs 38,88% chez les femmes) suivie de celles d'origines diabétique 25,68% des cas (21,81% chez les hommes vs 29,62% chez les femmes) et glomérulaire (GNC) 20,18% des cas (21,81% chez les hommes vs 18,51% chez les femmes). La différence des fréquences par sexe est statistiquement non significative pour toutes les pathologies observées ($p > 0,05$ respectivement) (Tableau. XIII, Figure.16).

2.3. Complications cardiovasculaires chez les patients

Tableau XIV. Complications cardiovasculaires chez les patients

Complications cardiovasculaires	Patients (n=109)		Sexe masculin (n=55)		Sexe féminin (n=54)		P
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
HVG	25	22,93%	12	21,81%	13	24,07%	> 0,05
IA avec calcifications	12	11,00%	06	10,90%	06	11,11%	> 0,05
IM avec calcifications	15	13,76%	07	12,72%	8	14,81%	> 0,05
Embolie pulmonaire	02	1,83%	02	3,63%	00	00%	> 0,05
IDM	05	4,58%	03	5,45%	02	3,70%	> 0,05
AVC	08	7,33%	03	5,45%	05	9,25%	> 0,05
AOMI	04	3,66%	01	1,81%	03	5,55%	> 0,05
Hypertrophie septale	05	4,58%	04	7,27%	01	1,85%	> 0,05
Insuffisance tricuspidiennne	03	2,75%	02	3,63%	01	1,85%	> 0,05
ACFA	03	2,75%	01	1,81%	02	3,70%	> 0,05
Total	82	75,52	41	74,45%	75,92%	41	> 0,05

HVG : Hypertrophie ventriculaire, IA : Insuffisance aortique, IM : Insuffisance mitrale, IDM : Infarctus du myocarde.
 AVC : Accident vasculaire cérébral, AOMI : Artériopathie oblitérante du membre inférieur.
 ACFA : Arythmie complète par fibrillation auriculaire

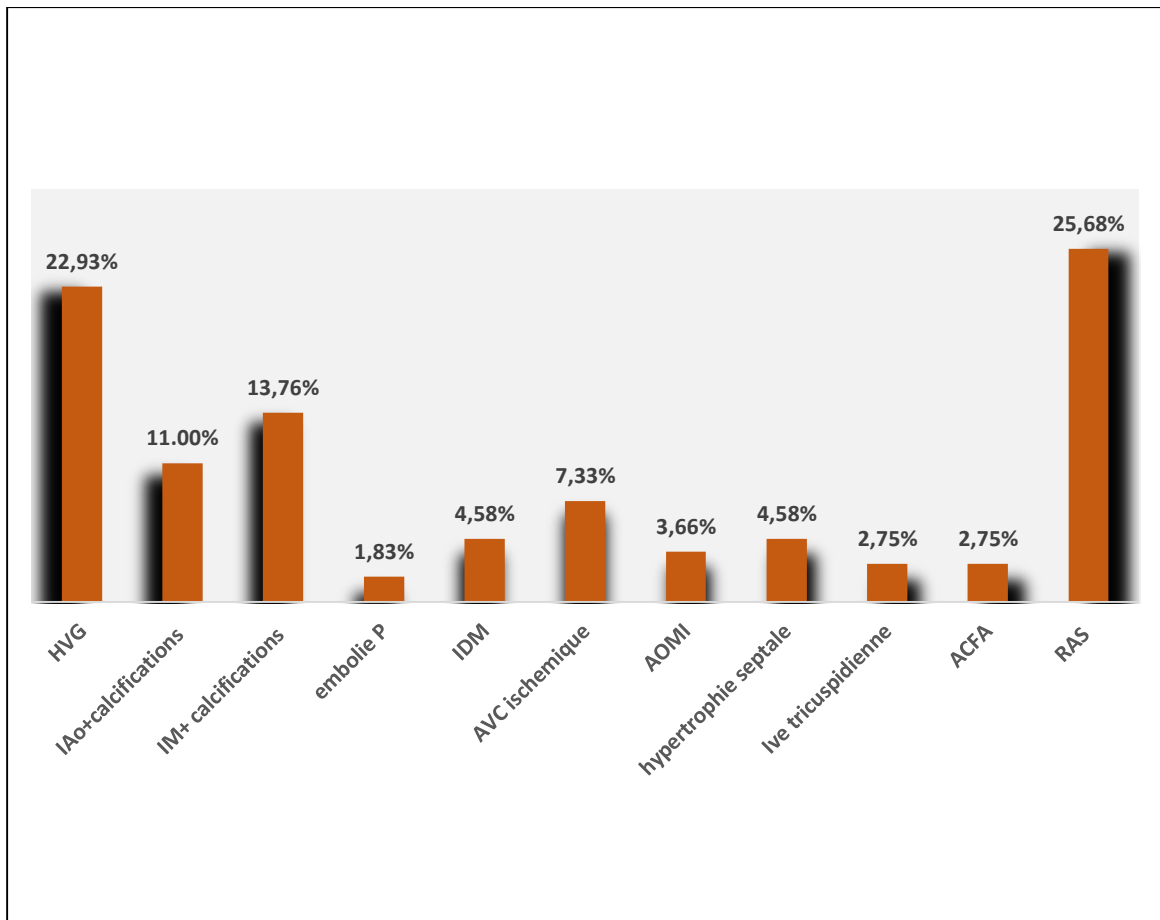


Figure 17. Principales complications cardiovasculaires chez les patients

La cardiopathie urémique est retrouvée chez 75,52% des patients et est répartie équitablement entre les deux sexes. Une nette prédominance de l'HVG est observée (22,93% avec 21,81% chez le sexe masculin vs 24,07% chez le sexe féminin). L'embolie pulmonaire est rare et n'est retrouvée que chez le sexe masculin. La différence des fréquences des complications cardiovasculaires par sexe est statistiquement non significative ($p > 0,05$ respectivement) (Tableau. XIV, Figure. 17).

2.4. Statut biologique des patients

2.4.1. Statut rénal

Tableau XV. Statut rénal

Paramètres	Patients (n=109)	Hommes (n= 55)	Femmes (n=54)	P
Créatinine				
Moyenne (mg/l)	88,89 ± 28,97	99,34 ± 28,40	78,24 ± 25,94	< 0,001*
Médiane (mg/l)	84,40 ± 28,97	94,20 ± 28,40	78,70 ± 25,94	< 0,05*
Intervalle (mg/l)	26,20 – 162,10	46,50 - 162,10	26,20 - 143,10	-
Variance	839,75	806,65	660,59	-
Urée				
Moyenne (g/l)	1,18 ± 0,42	1,29 ± 0,43	1,06 ± 0,38	0,25
Médiane (g/l)	1,12 ± 0,42	1,23 ± 0,43	1,01 ± 0,38	> 0,05
Intervalle (g/l)	0,56 – 2,74	0,59 – 2,66	0,56 – 2,74	-
Variance	0,17	0,18	0,14	-

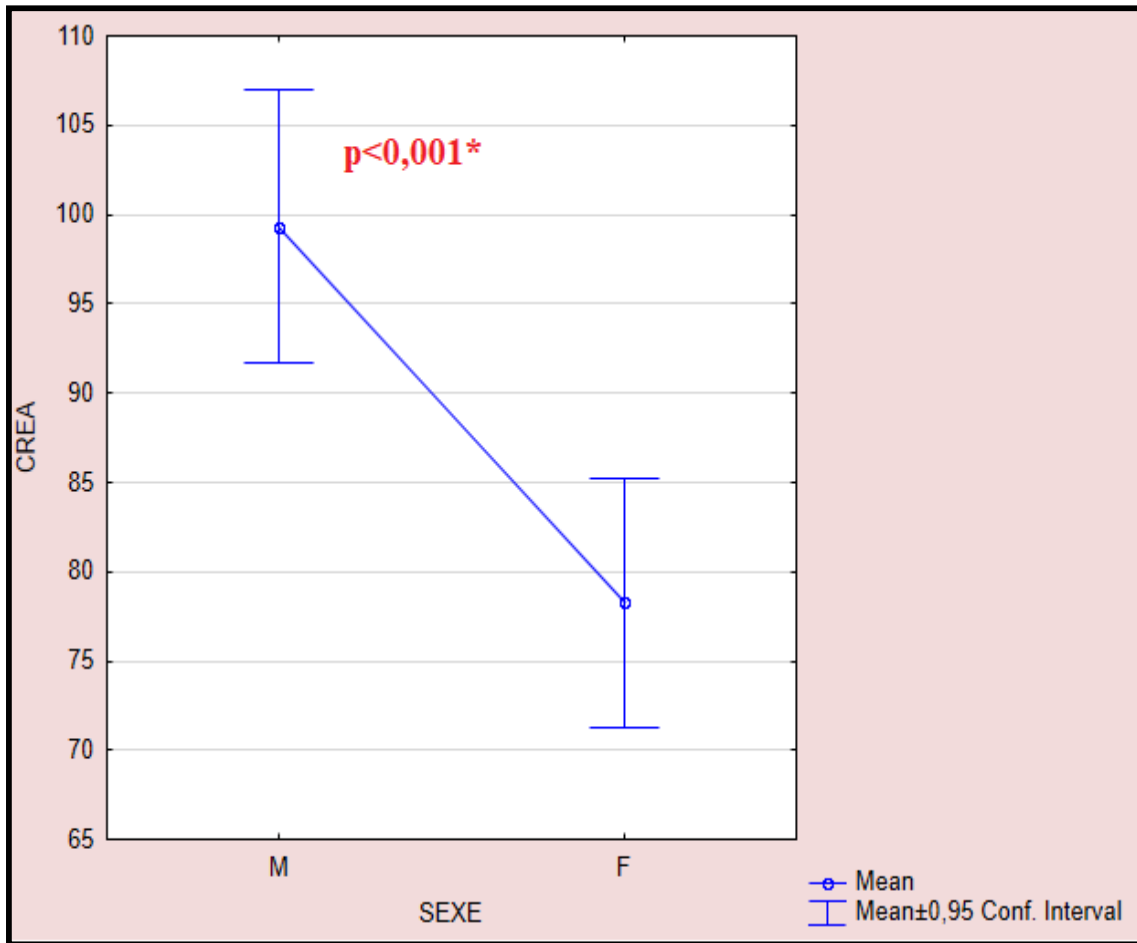


Figure 18. Variation du statut rénal des patients par sexe

Le statut biologique rénal est celui d'une insuffisance rénale avec des taux moyens élevés de créatinine et d'urée. On retrouve une nette prédominance masculine pour la créatininémie avec une moyenne de $99,34 \pm 28,40$ mg/l chez les hommes vs femmes $78,24 \pm 25,94$ mg/l chez les femmes ($p < 0,001$) (Tableau. XV, Figure.18).

2.4.2. Statut phosphocalcique

Tableau XVI. Statut phosphocalcique chez les patients

Paramètres	Patients (n=109)	Hommes (n= 55)	Femmes (n=54)	P
Calcémie				
Moyenne (mg/l)	89,65 ± 9,23	88,42 ± 8,46	90,91 ± 9,97	0,15
Médiane (mg/l)	91,60 ± 9,23	89,60 ± 8,46	92,00 ± 9,97	> 0,05
Intervalle (mg/l)	64,00 -117,6	65,6 – 106,00	64 – 117,60	-
Variance	85,3	71,67	97,50	-
Calcémie corrigée				
Moyenne (mg/l)	92,54 ± 9,25	90,91 ± 9,97	94,38 ± 8,45	0,038*
Médiane (mg/l)	93,36 ± 9,25	91,52 ± 9,97	94,28 ± 8,45	< 0,05*
Intervalle (mg/l)	61,33 – 114,0	61,33 – 109,20	74,50 – 114,40	-
Variance	85	95,66	70,2	-
Phosphatémie				
Moyenne (mg/l)	54,74 ± 14,98	43,85 ± 18,66	38,14 ± 13,52	0,99
Médiane (mg/l)	38,66 ± 14,98	41,00 ± 18,66	38,00 ± 13,52	> 0,05
Intervalle (mg/l)	20,00 - 86,00	16,33 – 96,00	15,66 – 75,33	-
Variance	275,2	348,33	191,8	-

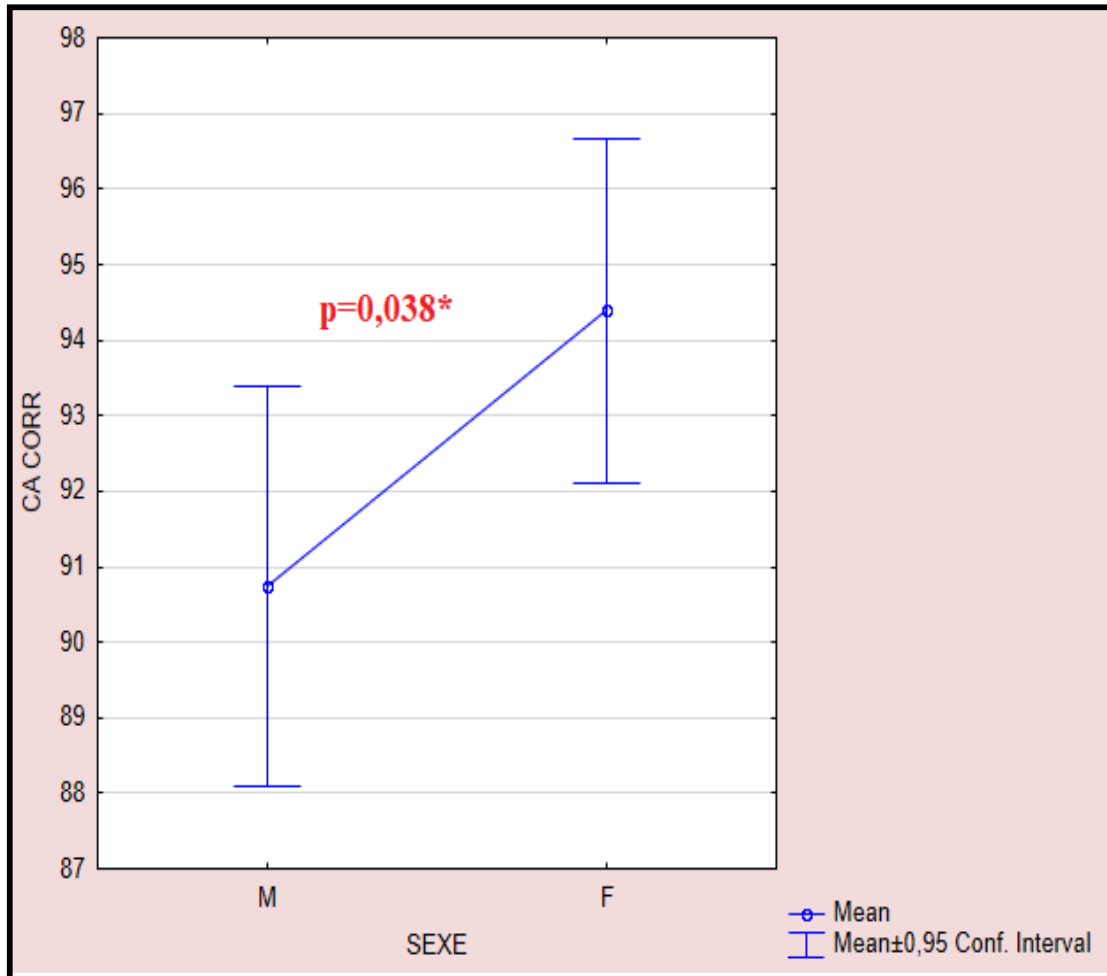


Figure 19. Variation de la calcémie corrigée par sexe

Le statut global de la calcémie et de la phosphatémie semble équilibré et est équivalent entre les deux sexes (Tableau XVI). La calcémie corrigée retrouvée chez les femmes est significativement plus élevée que celle retrouvée chez les hommes ($94,38 \pm 8,45$ vs $90,91 \pm 9,97$; $p=0,038$) (Tableau. XVI, Figure. 19).

2.4.3. Statut des hormones de la régulation phosphocalcique

Tableau XVII. Statut des hormones de la régulation du métabolisme phosphocalcique chez les patients

Paramètres	Patients (n=109)	Hommes (n= 55)	Femmes (n=54)	P
PTH intact				
Moyenne (pg/ml)	353,40 ± 553,24	211,68 ± 216,07	487,57 ± 733,9	0,0038*
Médiane (pg/ml)	186,80 ± 553,24	140,90 ± 216,07	244,10 ± 733,9	< 0,05*
Intervalle (pg/ml)	4748,800	856,00	21,00 - 4748,80	-
Variance	306079,7	46687,69	534065,3	-
Vitamine D				
Moyenne (ng/ml)	16,74 ± 12,97	26,47 ± 26,79	21,64 ± 23,31	0,46
Médiane (ng/ml)	12,51 ± 12,97	18,48 ± 26,79	12,68 ± 23,31	> 0,05
Intervalle (ng/ml)	3,00 – 58,34	3,25 -101,00	3,48 -102,00	-
Variance	168,3	718,01	537,5	-

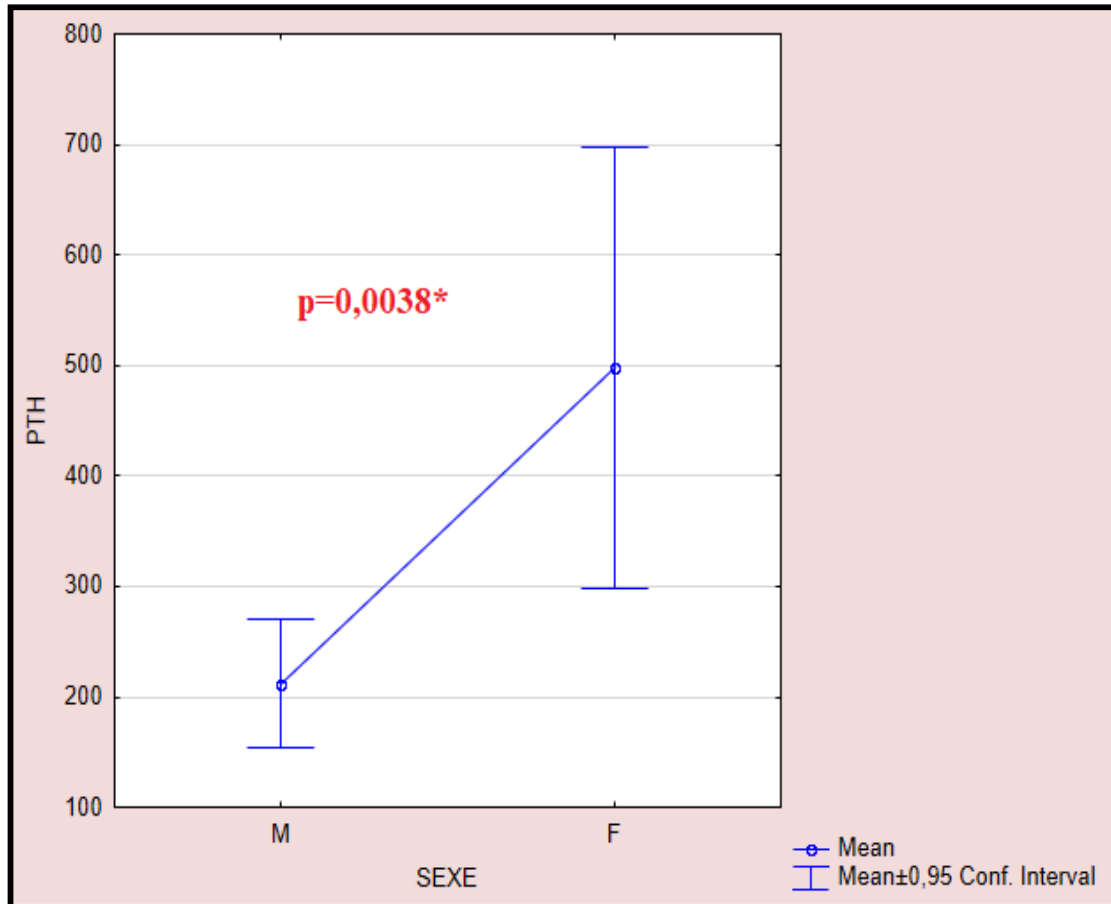


Figure 20. Variation de la PTH par sexe

Le statut global de la PTH est plus élevé que la normale. Il existe une différence significative des valeurs de PTH la entre les deux sexes ($211,68 \pm 216,07$ pg/ml chez les hommes vs $487,57 \pm 733,9$ pg/ml chez les femmes ($p = 0,0038$) (Tableau. XVII, Figure.20).

Le statut vitaminique D des patients est bas avec une moyenne de $16,74 \pm 12,97$ ng/ml. Il n'existe pas de différence significative entre les deux sexes (Tableau. XVII).

2.4.4. Statut des marqueurs du remodelage osseux

Tableau XVIII. Statut des marqueurs du remodelage osseux chez les patients

Paramètres	Patients (n=109)	Hommes (n= 55)	Femmes (n=54)	P
Phosphatase alcaline totale				
Moyenne (UI/L)	147,13 ±125,05	132,00 ± 92,07	164,47 ± 151,61	0,27
Médiane (UI/L)	111,00 ±125,05	101,00 ± 92,07	125,00	> 0,05
Intervalle (UI/L)	31,00 -841,00	43,00 - 516,00	31,00 - 841,00	-
Variance	15639,00	8477,56	22750,6	-
Phosphatase alcaline osseuse				
Moyenne (µg/L)	22,69 ± 18,96	21,60 ± 17,31	23,81 ± 20,60	0,54
Médiane (µg/L)	16,44 ± 18,96	15,12 ± 17,31	18,26 ± 20,60	> 0,05
Intervalle (µg/L)	4,90-127,79	4,90 - 101,00	8,82 -127,79	-
Variance	359,63	299,95	424,7212	-

Le statut global de la phosphatase alcaline osseuse est plus élevé que la normale avec une moyenne de 22,69 ± 18,96 µg/L. Il n'existe pas de différence significative entre les deux sexes (Tableau. XVIII).

2.5. Troubles phosphocalciques

2.5.1. Calcium

Tableau XIX. Troubles de la calcémie chez les patients

Troubles	Patients (n=109)		Sexe masculin (n=55)		Sexe féminin (n=54)		P
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
Hypocalcémie (Ca <86 mg/l)	32	29,35%	20	36,36%	12	22,22%	0,10
Hypercalcémie (Ca >106 mg/l)	02	1,83%	0	0,00 %	02	3,70%	0,24
Total	34	31,12%	20	36,36%	14	25,92%	0,23

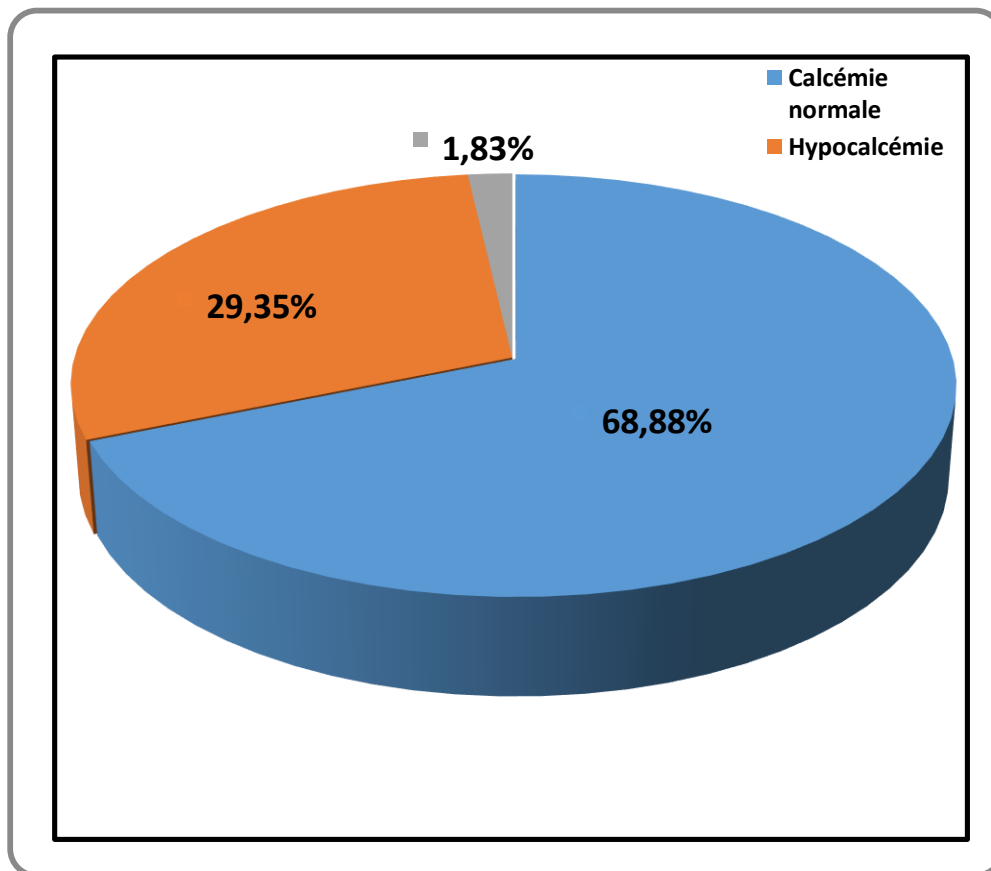


Figure 21. Troubles de la calcémie chez les patients

Les troubles de la calcémie sont retrouvés chez 31,12% des patients. L'hypocalcémie est prédominante, observée chez 29,35% des patients. Aucune différence significative n'est observée entre les deux sexes (Tableau. XIX, Figure.21).

2.5.2. Phosphore

Tableau XX. Troubles de la phosphatémie chez les patients

Troubles	Patients (n=109)		Sexe masculin (n=55)		Sexe féminin (n=54)		P
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
Hypophosphatémie (Ph<25mg/l)	16	14,67%	06	10,90%	10	18,51%	0,23
Hyperphosphatémie (Ph>45mg/l)	36	33,02%	20	36,36%	16	29,62%	0,45
Total	52	47,7%	26	47,27%	26	48,14%	0,92

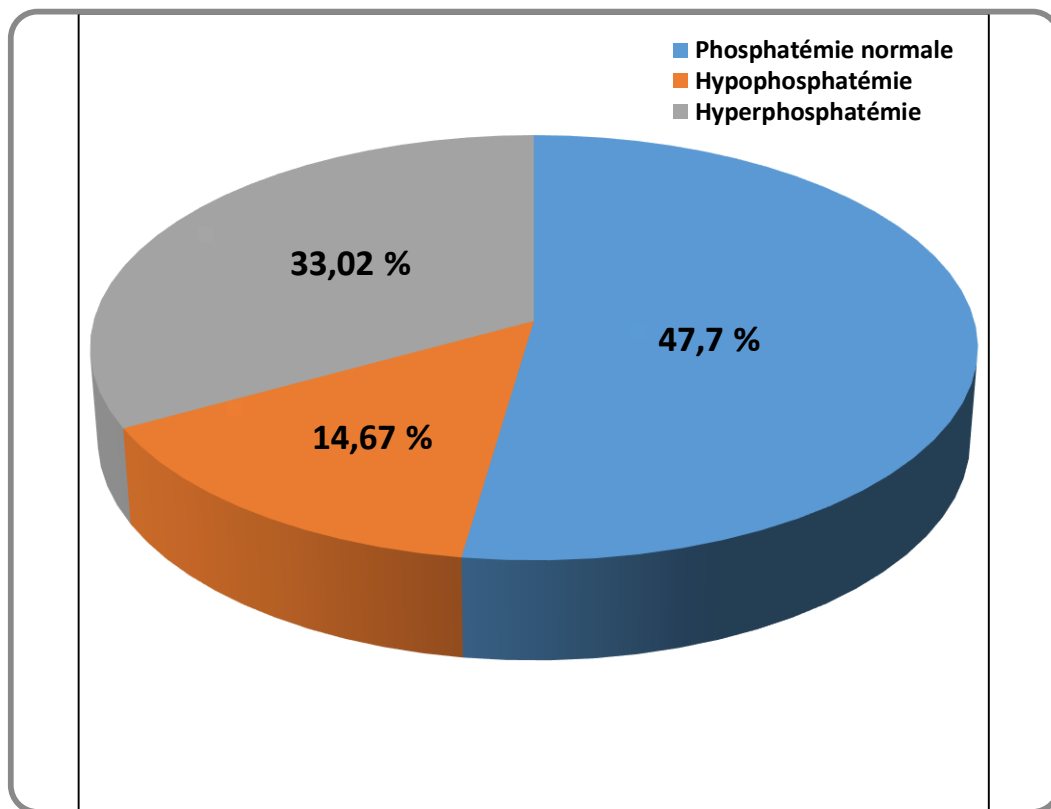


Figure 22. Troubles de la phosphatémie chez les patients

Près de la moitié des patients présentent des troubles de la phosphatémie (47,7%). L'hyperphosphatémie prédomine, elle est retrouvée chez 33,02 % des cas. Aucune différence significative n'est observée entre les deux sexes (Tableau XX, Figure.22).

2.5.3. Vitamine D

Tableau XXI. Troubles de la vitamine D chez les patients

Troubles	Patients (n=109)		Sexe masculin (n=55)		Sexe féminin (n=54)		P
	Nbr	%	Nbr	%	Nbr	%	
Insuffisance en Vitamine D <i>(20-30) ng/ml</i>	20	18,34 %	13	23,63 %	07	12,96%	0,15
Déficit en VD <i>(10 -20) ng/ml</i>	33	30,27 %	19	34,54 %	14	25,92%	0,32
Carence en VD <i>(< 10) ng/ml</i>	41	37,61 %	16	29,09%	25	46,29%	0,063
Total	94	86,23%	48	87,72%	46	85,18%	0,42

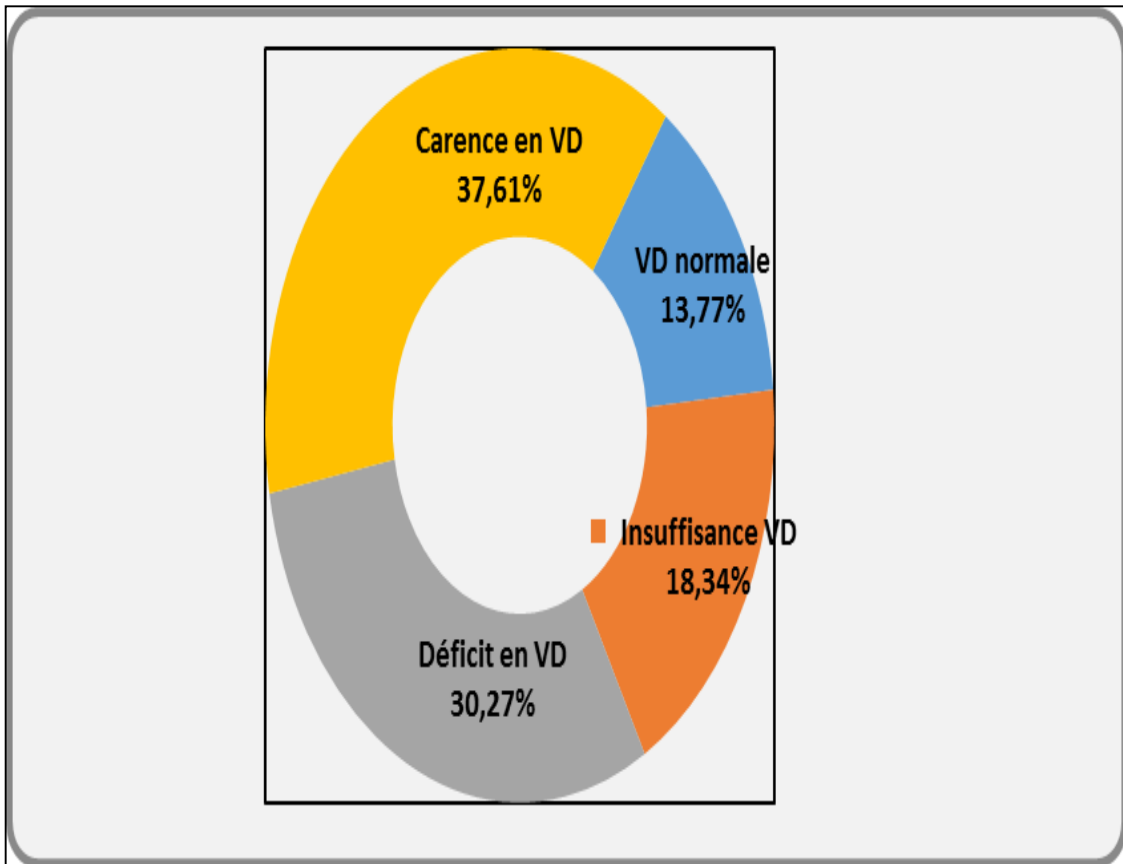


Figure 23. Troubles de la vitamine D chez les patients

Concernant le statut vitaminique D, on retrouve que la fréquence de la carence en vitamine D <10 ng/ml est plus élevée (37,61%) comparativement au déficit (30,27%) et à l'insuffisance (18,34%). Il n'existe pas de différence significative entre les deux sexes (Tableau XXI, Figure. 23).

2.6. Anomalies des marqueurs du remodelage osseux

2.6.1. Parathormone (PTH)

Tableau XXII. Troubles de la PTH chez les patients

Troubles	Patients (n=109)		Sexe masculin (n=55)		Sexe féminin (n=54)		P
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
iPTH <i><130 pg/ml</i>	42	38,18%	27	49,09 %	15	27,77%	0,022*
iPTH <i>> 585 pg/ml</i>	20	18,18 %	06	10,90 %	14	25,92%	0,044*
Total	62	56,36%	33	60%	29	53,70	0,5

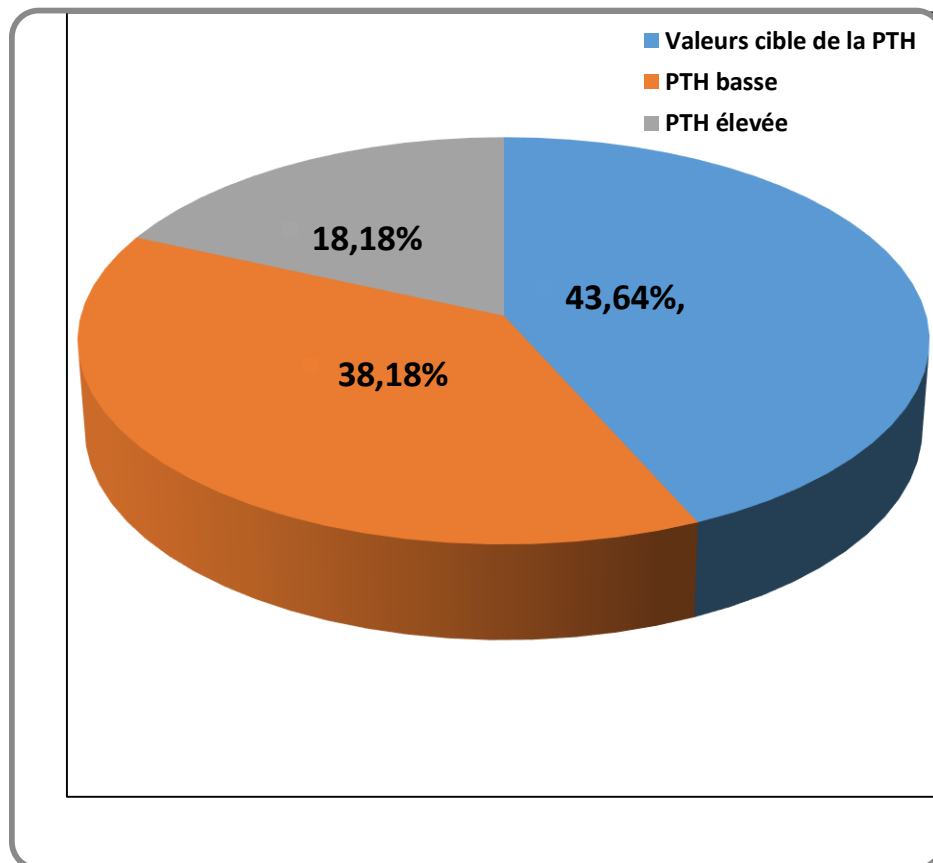


Figure 24. Troubles de la PTH chez les patients

Les troubles de la PTH sont retrouvés chez 56,36% des cas. L'hypoparathyroïdie représente le trouble le plus fréquent de la PTH (38,18%). L'hyperparathyroïdie est plus rare, observée chez 18,18% des patients (Tableau. XXII, Figure. 24).

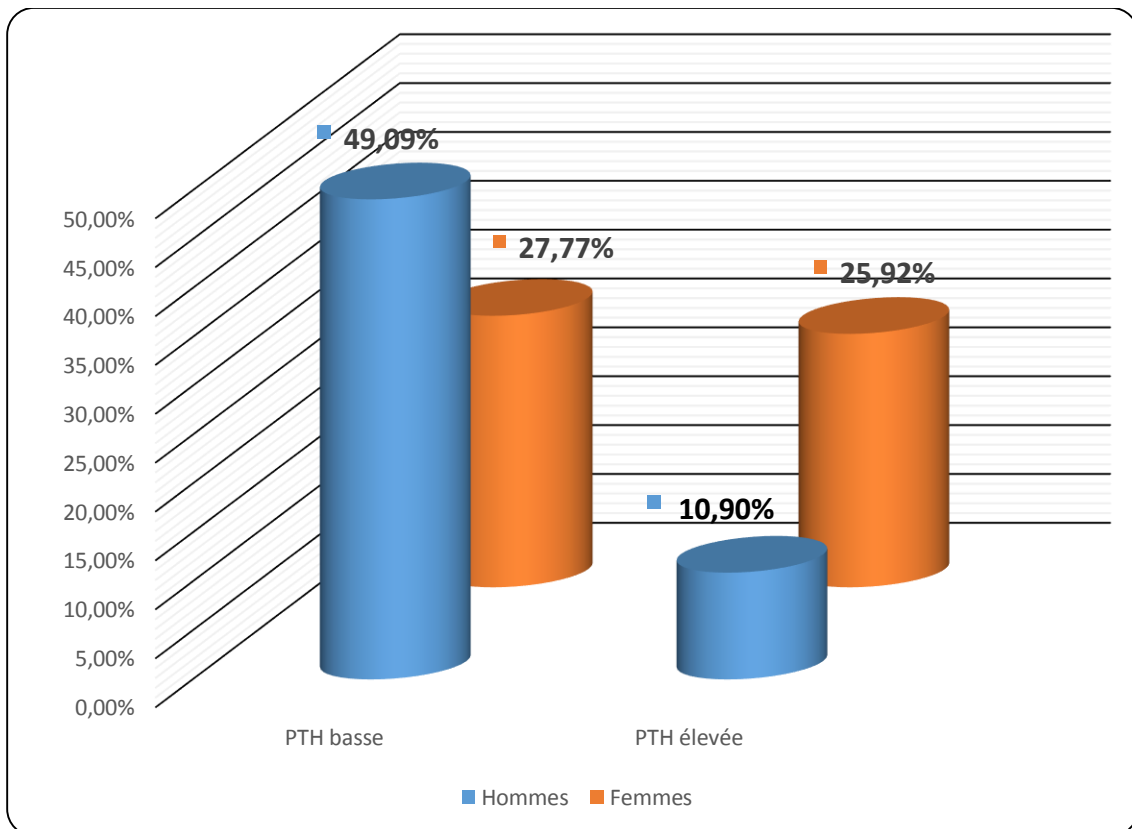


Figure 25. Troubles de la PTH par sexe

La fréquence de l'hypoparathyroïdie est significativement plus élevée chez le sexe masculin comparativement au sexe féminin (49,0% vs 27,77% ; $p=0,022$). L'hyperparathyroïdie est significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes (25,92% vs 10,90% ; $p=0,044$) (Tableau. XXII, Figure.25).

2.6.2. Les phosphatases alcalines osseuses (PALos)

2.6.2.1. Evaluation des PALos seules

Tableau XXIII. Troubles de la PAL os chez les patients

Troubles	Patients (n=109)		Sexe masculin (n=55)		Sexe féminin (n=54)		P
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
PALos < 12,9 µg/l	31	28,44%	19	34,54 %	12	22,22%	0,15
PALos >20 µg/l	41	37,61%	20	36,36%	21	38,88%	0,78
Total	72	66,05%	39	70,90%	33	61,11%	0,28

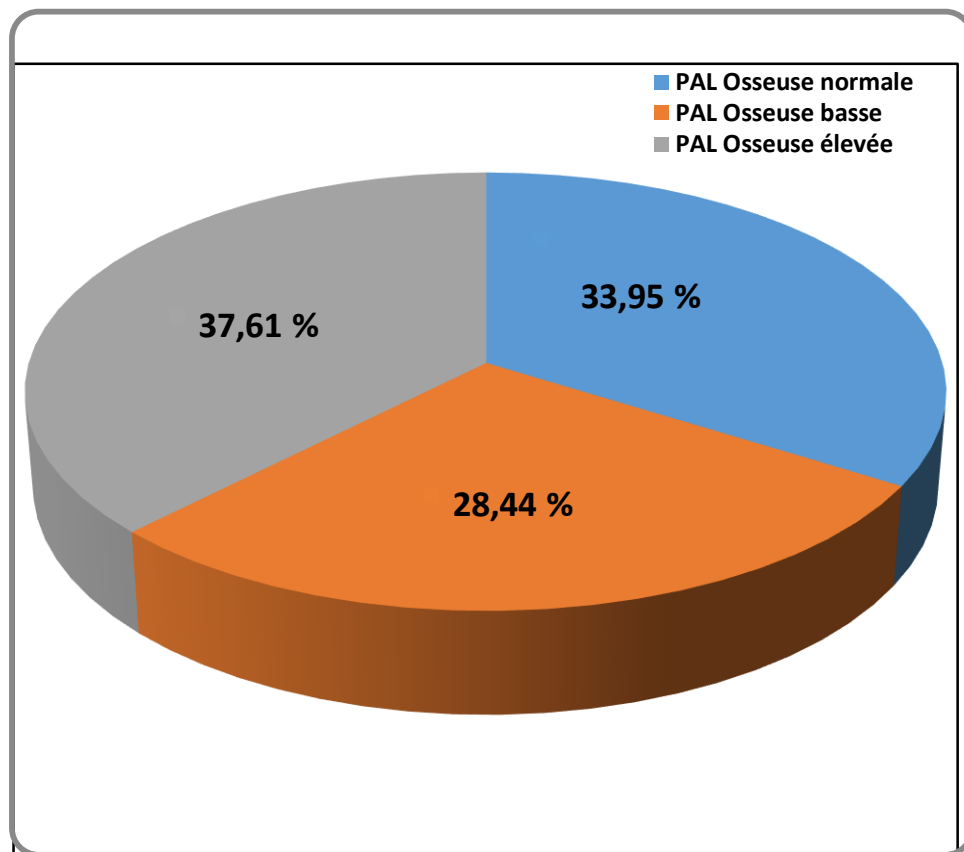


Figure 26. Troubles de la PAL osseuse chez les patients

Les troubles de la PAL osseuse sont retrouvés chez 66,05% des patients. Le trouble le plus fréquent est représenté par l'augmentation de la PAL osseuse (37,61%), la valeur est basse chez 28,44% des cas. Il n'y a pas de différence significative entre les deux sexes ($p > 0,05$) (Tableau. XXIII, Figure.26).

2.6.2.2. Evaluation des PALos selon les seuils de la PTH

Tableau XXIV. Variation des taux de la PAL selon les seuils de la PTH

Seuils de PALos	Seuils de PTH					
	PTH <130 pg/ml (n=42)		PTH 130-585 pg/ml (n=47)		PTH > 585 pg/ml (n=20)	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
PALos < 12,9 µg/l	19	45,23%	11	23,40%	01	5%
PALos 12,9-20 µg/l	15	35,71%	16	34,04%	07	35%
PALos >20 µg/l	08	19,04 %	19	40,42%	12	60%
Total	42	100%	46	97,87%	20	100%

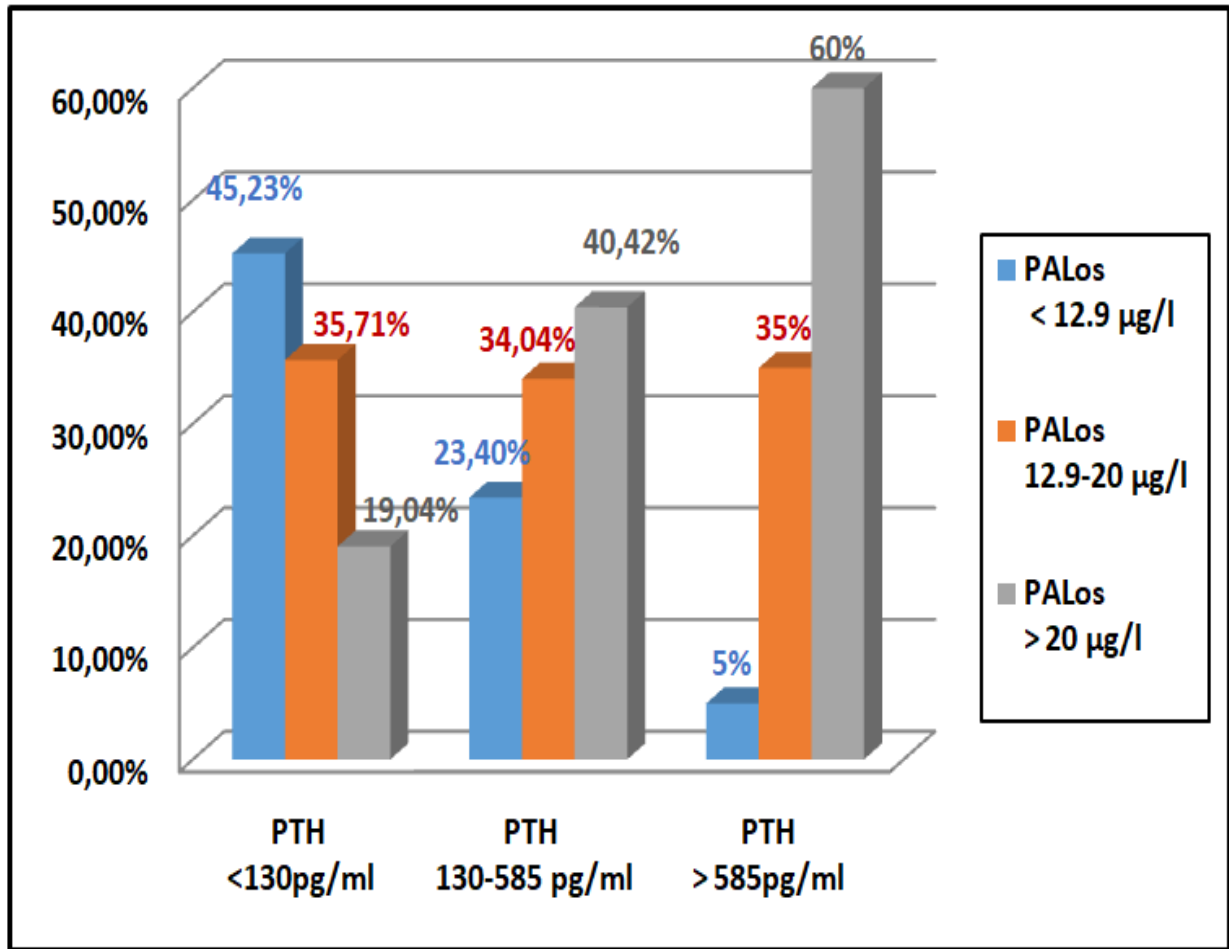


Figure 27. Variation des taux de la PAL osseuse selon les seuils de la PTH

Pour une PTH <130 pg/ml, les troubles de la PALos sont dominés par des taux bas chez 45,23% des patients. Pour une PTH dans les valeurs recommandées (130-585 pg/ml), les troubles observés sont prédominés par l'augmentation de la PALos (40,42%), est une PAL os dans les normes chez 34,04% des patients. Pour une PTH supérieure aux valeurs recommandées (> 585 pg/ml), 60% des patients ont une PALos > 20 µg/l (Tableau. XXIV, figure. 27).

2.7. Corrélation entre les marqueurs

Tableau XXV. Corrélations entre les marqueurs du remodelage osseux chez les patients

Corrélation de Spearman			
Paramètres	PTH	VD	PALos
PTH	1,000000	-0,199477*	0,363415*
VD	-0,199477*	1,000000	0,016601
PALos	0,363415*	0,016601	1,000000

* Coefficient R de Spearman ; $p < 0,05$

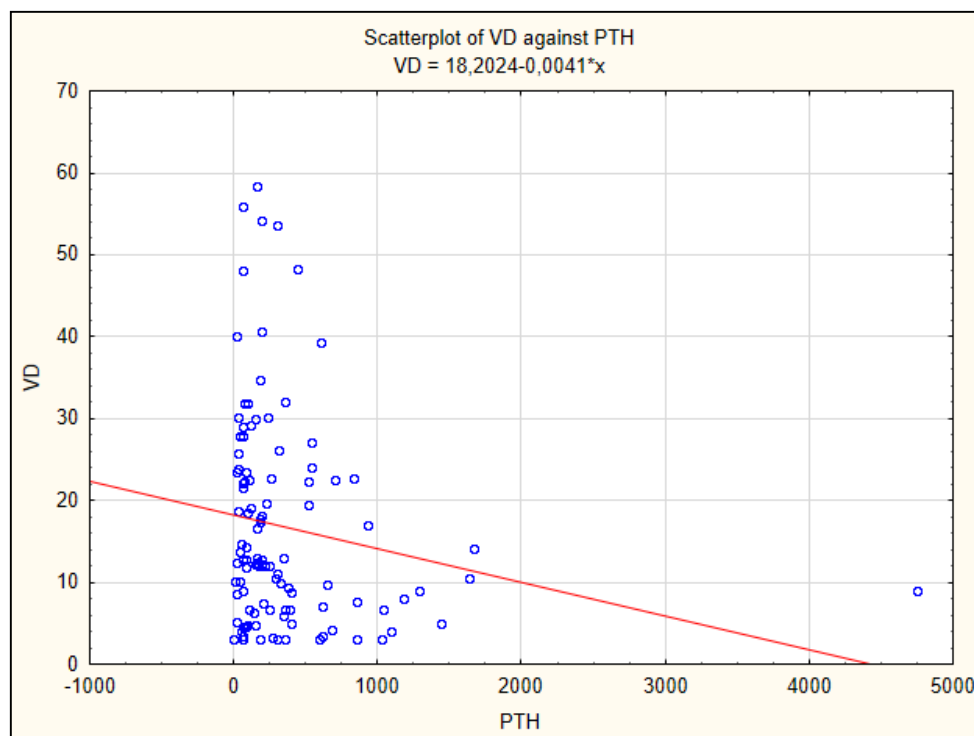


Figure 28. Corrélation de la PTH avec la vitamine D

Il existe une corrélation significative négative entre la PTH et la VD chez les patients ($r = -0,19$; $p < 0,05$) (Tableau. XXV, Figure. 28).

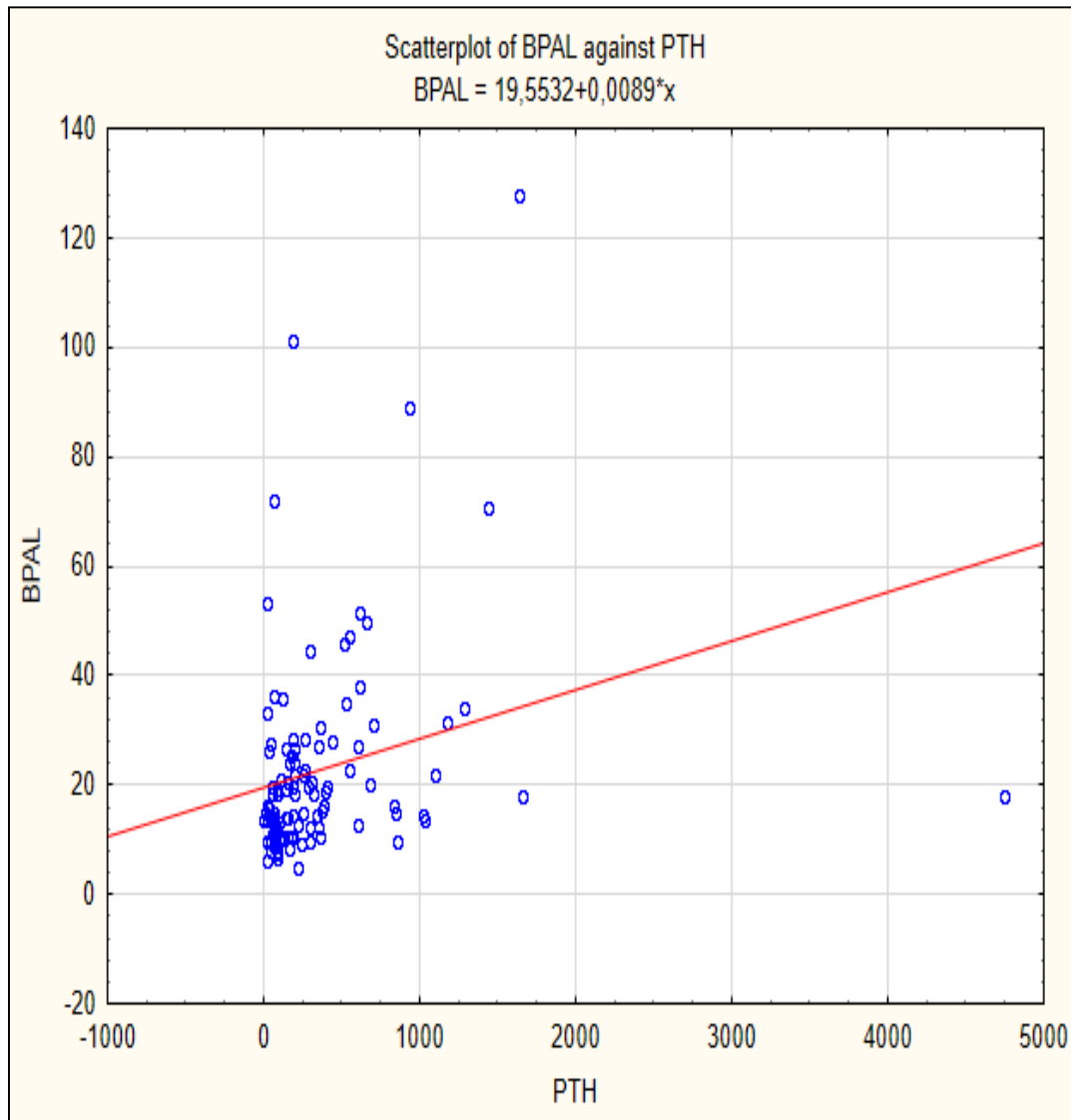


Figure 29. Corrélation de la PTH avec la PAL osseuse

Il existe une corrélation significative positive entre la PTH et la PALos chez les patients ($r= 0,36$; $p<0,05$) (Tableau. XXV, Figure. 29).

2.8. Troubles phosphocalciques et risque cardiovasculaire

2.8.1. Calcifications valvulaires

Elles regroupent les calcifications mitrales, aortiques et de la valve tricuspide

Tableau XXVI. Analyse de variance des paramètres incriminés dans les calcifications valvulaires

ANOVA											
Patients avec calcifications valvulaires (n=30) vs Patients sans maladies cardiovasculaires (n=27)											
	<i>Multiple R</i>	<i>Multiple - R²</i>	<i>Adjusted - R²</i>	<i>SS - Model</i>	<i>df - Model</i>	<i>MS - Model</i>	<i>SS - Residual</i>	<i>df - Residual</i>	<i>MS - Residual</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
P	0,09032	0,008159	-0,009874	111	1	111	13500	55	245	0,4524	0,50
PTH	0,20106	0,040426	0,022979	1055565	1	1055565	25055588	55	455556	2,3170	0,13
PAL	0,15545	0,024165	0,006423	22251	1	22251	898557	55	16337	1,3619	0,24
PALos	0,29552	0,087333	0,070739	17666	1	17666	184621	55	3357	5,2629	0,025

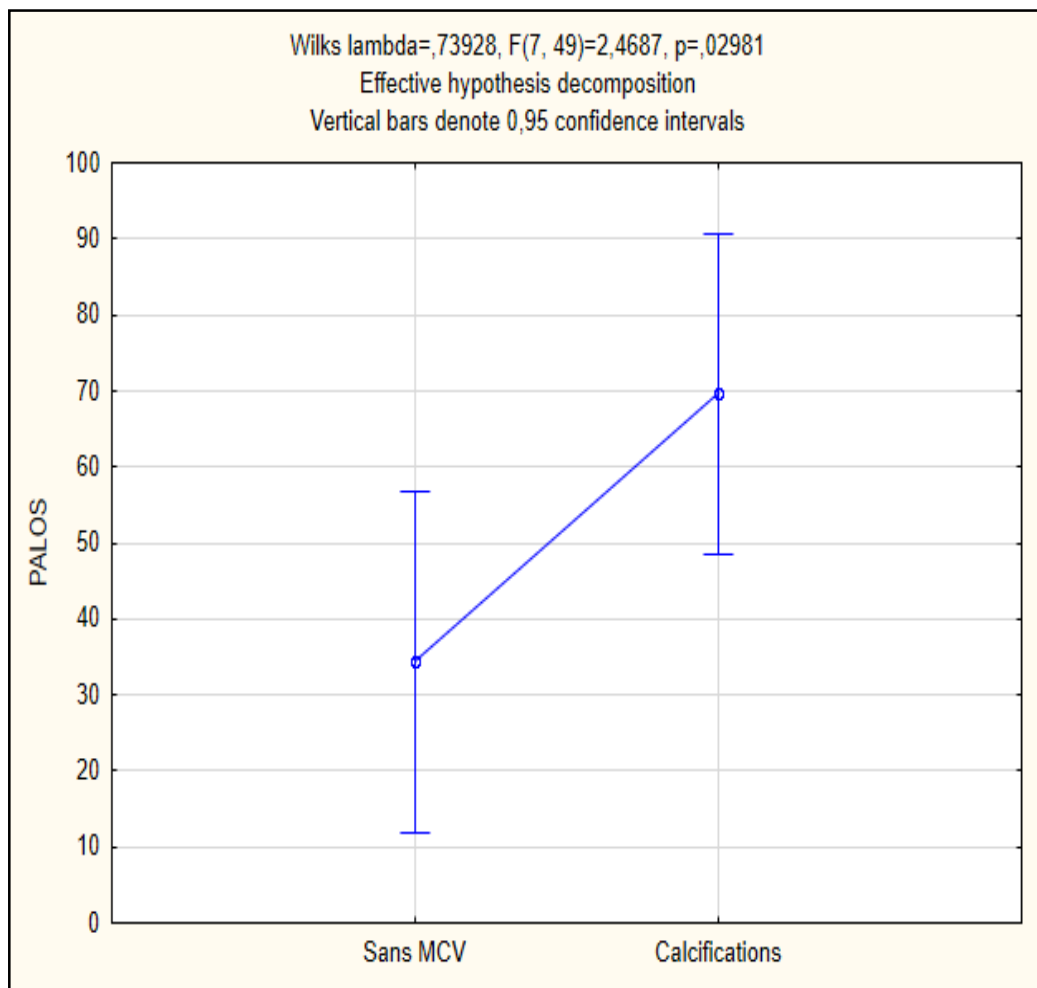


Figure 30. Analyse de variance de la PALos : Patients avec calcifications valvulaires vs Patients sans maladies cardiovasculaires

L'analyse des variances montre une augmentation significative des taux moyens de la PALos chez les patients ayant des calcifications valvulaires comparativement aux patients qui n'ont aucune maladie cardiovasculaire ANOVA : P =0,025. L'ANOVA est non significative avec le phosphore, la PTH et PAL totale P > 0,05 ; respectivement (Tableau. XXVI, Figure.30).

2.8.2. Complications ischémiques

L'ischémie cardiovasculaire est répartie en : infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC), artériopathie oblitérante du membre inférieur AOMI et embolie pulmonaire.

Tableau XXVII. Analyse de variance des paramètres incriminés dans l'ischémie cardiovasculaire

ANOVA											
Patients avec ischémie cardiovasculaire (n=21) vs Patients sans maladies cardiovasculaires (n=27)											
	<i>Multiple - R</i>	<i>Multiple - R²</i>	<i>Adjusted - R²</i>	<i>SS - Model</i>	<i>df - Model</i>	<i>MS - Model</i>	<i>SS - Residual</i>	<i>df - Residual</i>	<i>MS - Residual</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
P	0,1035	0,01072	-0,010780	157	1	157	14438	46	314	0,4987	0,4836
CA	0,0063	0,00004	-0,021699	0	1	0	3099	46	67	0,0018	0,9660
PTH	0,3092	0,09564	0,075987	690031	1	690031	6524337	46	141833	4,8650	0,032
PAL	0,2352	0,05532	0,034793	44974	1	44974	767876	46	16693	2,6942	0,10
PALos	0,3329	0,11082	0,091493	11990	1	11990	96199	46	2091	5,7332	0,020
VD	0,2094	0,04387	0,023084	433	1	433	9438	46	205	2,1105	0,15

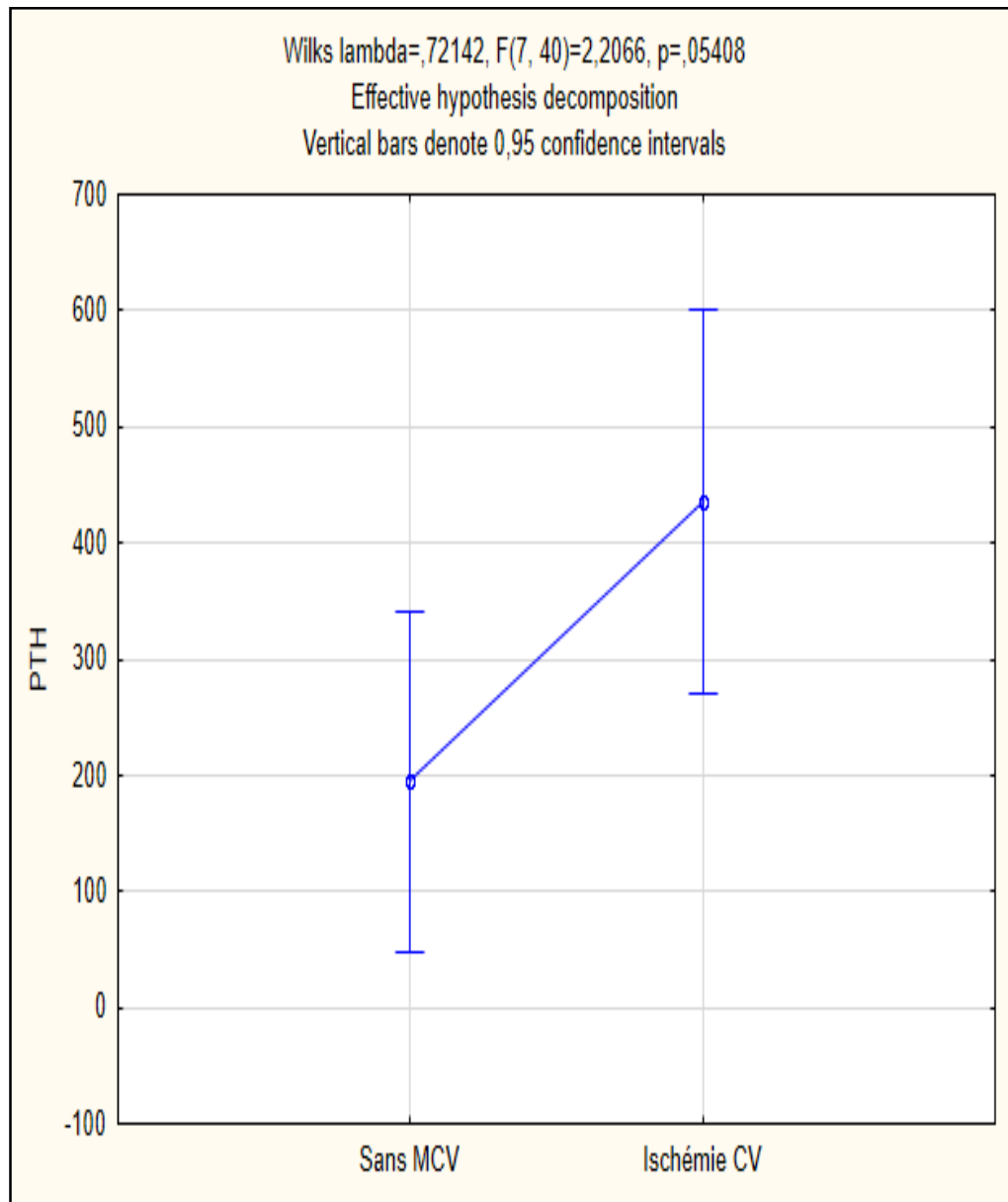


Figure 31. Analyse de variance de la PTH : Patients avec complications ischémiques vs Patients sans maladies cardiovasculaires.

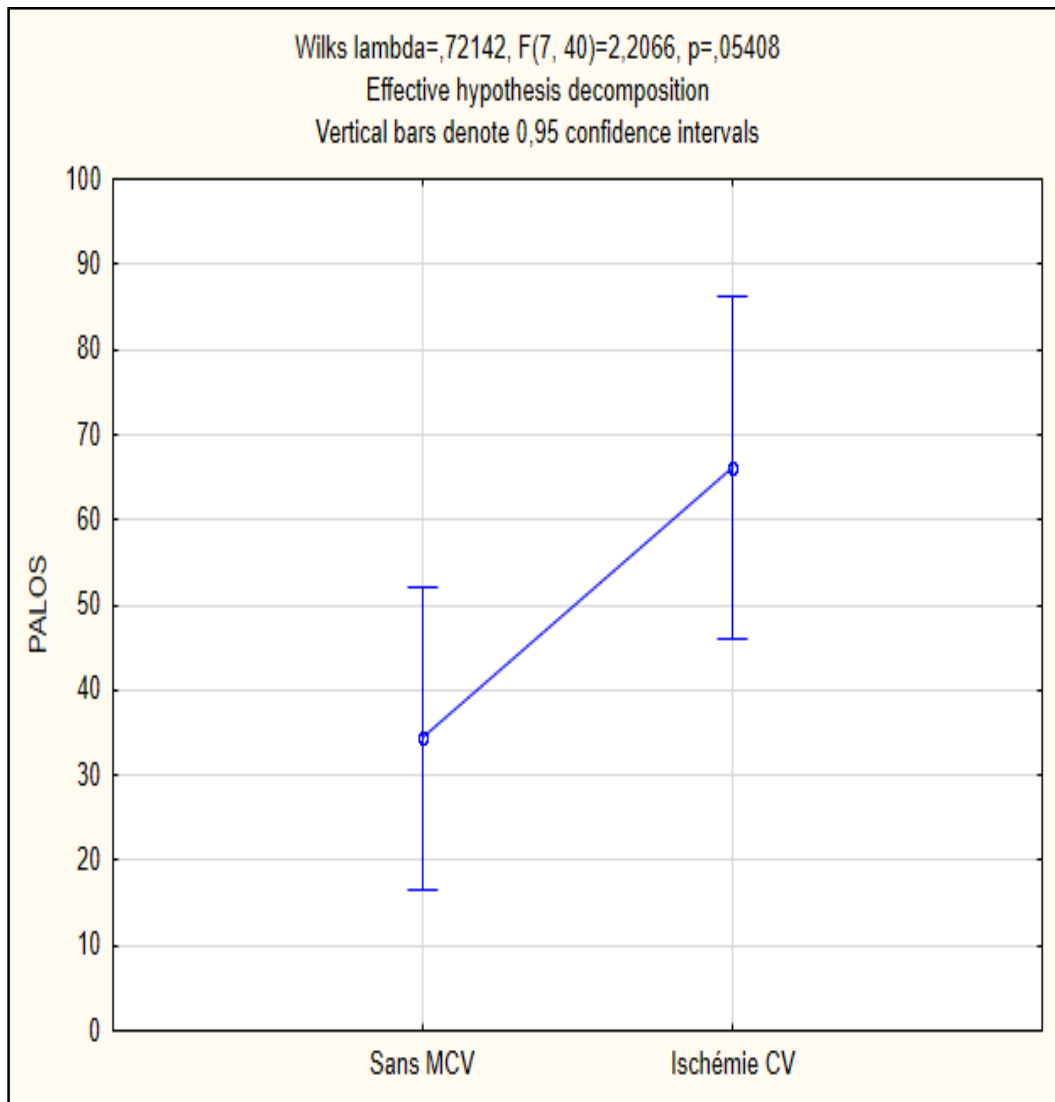


Figure 32. Analyse de variance de la PAL os : Patients avec complications ischémiques vs Patients sans maladies cardiovasculaires

Concernant les paramètres incriminés comme facteurs de risque d'ischémie cardiovasculaire, l'analyse des variances montre une augmentation significative des taux moyens de la PTH et de la PALos chez les patients ayant des ischémies cardiovasculaires comparativement aux patients qui n'ont aucune maladie cardiovasculaire avec respectivement ; ANOVA : $p=0,032$ et $p=0,020$; respectivement. L'ANOVA est non significative avec le phosphore, le calcium la PAL totale et la vitamine D ; $P > 0,05$ respectivement (Tableau. XXVII, Figures. 31,32).

2.8.3. Hypertrophie myocardique (HVG)

L'hypertrophie myocardique : regroupe l'hypertrophie ventriculaire gauche et l'hypertrophie septale

Tableau XXVIII. Analyse de variance des paramètres incriminés dans l'hypertrophie myocardique

ANOVA											
Patients avec hypertrophie myocardique (n=26) vs Patients sans maladies cardiovasculaires (n=27)											
	<i>Multiple - R</i>	<i>Multiple - R²</i>	<i>Adjusted - R²</i>	<i>SS - Model</i>	<i>df - Model</i>	<i>MS - Model</i>	<i>SS - Residual</i>	<i>df - Residual</i>	<i>MS - Residual</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
P	0,1288	0,01661	-0,000946	302	1	302	17872	56	319	0,9461	0,33
CA	0,0626	0,00392	-0,013865	18	1	18	4600	56	82	0,2205	0,64
PTH	0,2220	0,04929	0,032318	273191	1	273191	5268822	56	94086	2,9036	0,09
VD	0,0370	0,00137	-0,016457	14	1	14	10507	56	188	0,0771	0,78

Concernant les paramètres incriminés comme facteurs de risque d'hypertrophie myocardique (phosphore, calcium, PTH et vitamine D), l'analyse des variances ne montre aucune différence significative entre les patients atteints d'HVG et ceux n'ayant aucune maladie cardiovasculaire ANOVA : > 0,05 (Tableau XXVIII).

2.9. Taux d'adhésion des patients aux valeurs cibles des KDIGO

Tableau XXIX. Taux d'adhésion des patients aux recommandations des KDIGO

Valeurs cibles des KDIGO	Patients (n=109)		Sexe masculin (n=55)		Sexe féminin (n=54)	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Calcémie <i>[86-106] mg/l</i>	75	68,88%	35	63,63%	40	74,07%
Phosphatémie <i>[25-45] mg/l</i>	57	52,29%	29	52,72%	28	51,85%
PTH <i>[135-585] pg/ml</i>	47	43,11%	22	40%	25	46,29%
PAL <i>[35-135]UI/L</i>	61	55,96%	33	60%	28	51,85%
PALos <i>12,9-20 µg/L</i>	37	33,94%	16	29,09%	21	38,88%
Adhésion globale (Ca, Ph, PTH)	15	13,76%	6	10,90%	9	16,66%

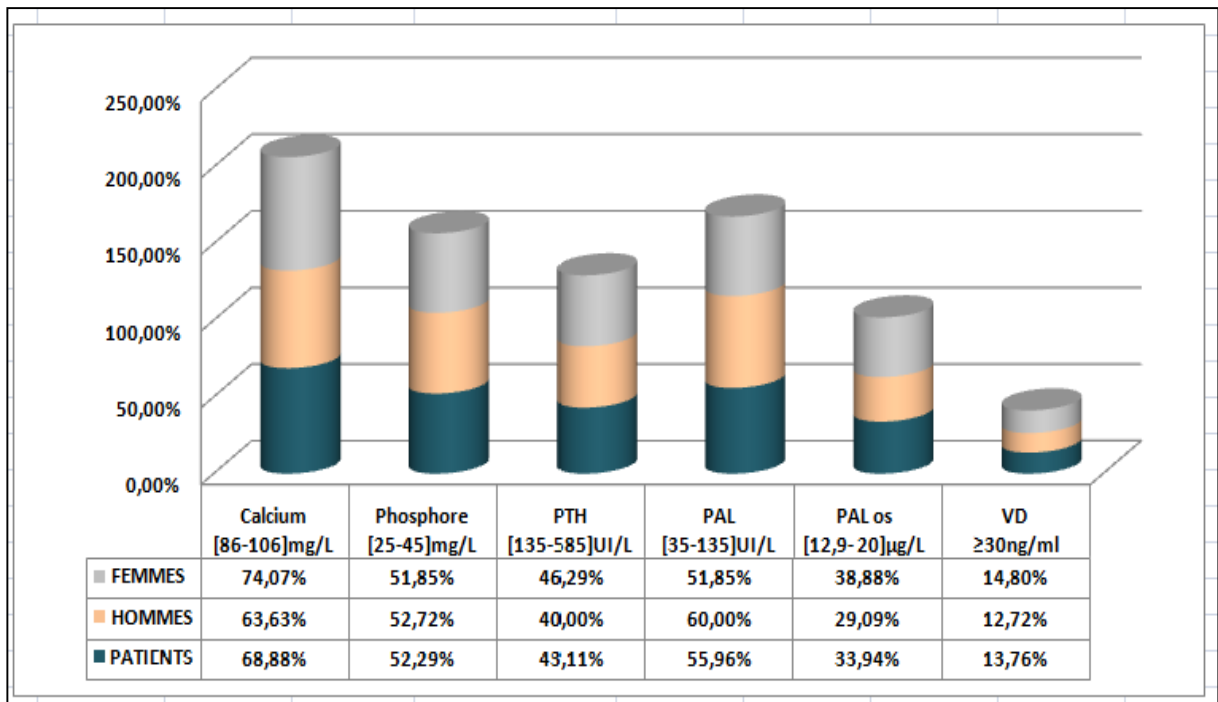


Figure 33. Taux d'adhésion des patients aux recommandations des KDIGO

Le taux d'adhésion des patients aux recommandations des KDIGO concernant les cibles biologiques est respectivement de 68,88 % pour la calcémie ; de 52,29 % pour la phosphatémie ; de 43,11 % pour la PTH ; de 55,96 % pour la PAL ; de 33,94 % pour la PAL os et seulement de 13,76 % pour la VD. Il n'y a aucune différence significative entre les deux sexes ($p > 0,05$ respectivement) (Tableau. XXIX, Figure. 33).

3. Discussion

La présente étude a été entreprise dans le but d'établir le profil du statut phosphocalcique des hémodialysés chroniques. Notre discussion portera sur :

- les caractéristiques sociodémographiques ;
- l'appréciation des troubles phosphocalciques et du remodelage osseux ;
- la fréquence de survenue des complications cardiovasculaires et leurs liens avec les troubles minéraux et osseux ;
- le taux d'adhésion de nos patients aux cibles requises par les KDIGO.

❖ Les caractéristiques sociodémographiques

L'âge

Les données de la littérature indiquent que le déclin de la fonction rénale est lié à l'âge et les patients en IRCT sont de plus en plus âgés. La survenue de la MRC à un âge avancé pourrait être due à un retard de la consultation de la part des patients, ou à une évolution particulièrement lente et progressive de la maladie, qui ne devient symptomatique que tardivement mais aussi à la fréquence de la néphropathie diabétique qui se manifeste à un âge avancé [225].

Dans notre étude, l'âge moyen des patients est estimé à 54,74 ans. Nos résultats sont proches de ceux rapportés par Hayati F et al. [226] en Iran où l'âge moyen était de 52,6 ans et de Ramilitiana et al. [227] à Madagascar où il était de 52 ans.

En Espagne, selon l'étude de Collado et al. [228] la moyenne d'âge des patients en IRCT est de 60,7 ans. En Suisse, selon l'étude de Tobias et al. [229] elle est de 64,5 ans et dans la série d'Alfred et al. [230] aux Etats-Unis, elle est de 58 ans. En Chine, Kong et al. [231] rapportent que la moyenne d'âge des patients en IRCT était de 57,1 ans. Les résultats retrouvés dans les études occidentales reflètent probablement le vieillissement de la population [232].

Le sexe

La littérature rapporte, que les patients insuffisants rénaux chroniques sont en majorité de sexe masculin. Cette inégalité de sexe face à l'IRCT, dans les différentes études, est due à la fréquence des maladies rénales chez le sexe masculin et leur progression rapide vers l'insuffisance rénale chronique [233].

Certaines hypothèses suggèrent que le déclin de la fonction rénale est plus marqué chez les hommes parce qu'ils ont un style de vie qui accumule plus de facteurs de risque classiques. D'un autre côté, les femmes semblent être plus protégées par le fait que les œstrogènes ont un effet réno-protecteur grâce à leurs propriétés antifibrotiques, à leurs effets vasodilatateurs et à leur stimulation de la prolifération tubulaire [234].

Dans notre série, la prédominance masculine chez les patients hémodialysés n'est pas vérifiée, le sex-ratio était de 1,01. Ceci peut être expliqué en partie par le fait que la plupart des femmes qui ont participé dans notre étude sont en âge de la ménopause (54,62 ans). Les femmes non ménopausées semblent être mieux protégées contre la progression de la maladie rénale comparativement aux femmes en âge de ménopause. La ménopause pourrait avoir un impact sur le statut osseux des femmes hémodialysées auquel s'ajoutent, des altérations ostéoarticulaires liées à l'insuffisance rénale chronique et à l'hémodialyse [234] ou bien du fait de la taille de notre échantillon qui reste faible et le nombre des patients des deux sexes est presque identique .

Une prédominance masculine a été retrouvée dans plusieurs études ; à savoir celle de l'étude de Kiss et al. [235] où sur 5008 patients atteints d'IRCT en dialyse, 52,8 % des patients étaient des hommes et un sexe ratio de 1,11 et celle de Zouari et al. [236] en Tunisie qui retrouve une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,71.

Néanmoins certaines études rapportent une prédominance féminine. C'est le cas d'une étude transversale nichée dans la cohorte de « Tanve Health Study » (TAHES). Elle est réalisée au Bénin sur 1584 patients, dont le but est de décrire la prévalence et les facteurs associés à l'IRCT. Cette même étude a retrouvé une nette prédominance de l'IRCT chez le sexe féminin, avec 77,3% [237].

L'IMC

Dans notre étude, la valeur moyenne de l'IMC est de 30,37 kg/m². Environ 55 % des patients sont obèses (IMC \geq 30). Ces résultats se rapprochent de ceux retrouvés dans l'étude de Stevens et al. [238] en Australie où l'IMC moyen des patients était de 35,4 kg/m² ainsi que dans l'étude Iranienne de Minoo et al. [239] avec un IMC moyen de 38,1 kg/m².

Bien que la prévalence des maladies rénales en relation avec l'obésité ne soit pas clairement définie, elle fait l'objet depuis quelques années de nombreux travaux de recherche [240]. Il existe en effet une croissance continue du nombre de patients traités par dialyse ou par transplantation parallèlement à l'augmentation de la prévalence de l'obésité. Elle se caractérise par une prédominance croissante des néphropathies vasculaires ou métaboliques. Ainsi, l'obésité est de plus en plus reconnue comme facteur de risque rénal [241].

Aux Etats Unis, les conséquences rénales de l'excès pondéral incluant le diabète et l'hypertension artérielle (HTA) représentent les deux tiers des causes d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) [242]. En France, près de 50 % des nouveaux cas d'IRC terminale sont secondaires au diabète et à l'HTA et 20 % des sujets entrant en dialyse ont un IMC supérieur ou égal à 30 kg/ m² [243].

La relation entre l'obésité et la maladie rénale chronique est liée à la présence de nombreux facteurs, tels que l' HTA et diabète, l'âge semble y être incriminé. La littérature rapporte que les sujets en IRC ayant un IMC \geq à 30 kg/m² sont âgés de plus de 40 ans. L'inactivité physique pourrait être considérée aussi comme un facteur de risque majeur d'obésité au cours de la MRC [244].

Par ailleurs, il est démontré que l'IMC est positivement corrélé au risque de développer une insuffisance rénale terminale, principalement chez les hommes [245]. Il est supposé que les hormones sexuelles soient à l'origine des différences entre hommes et femmes dans le développement de la maladie rénale [246].

Cependant, dans notre étude, on a retrouvé une différence significative entre les deux sexes où la valeur de l'IMC était significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes ($p < 0,05$).

❖ Les principales étiologies de l'IRCT

✚ L'HTA

Comme l'IRCT est un enjeu majeur de santé publique par l'élévation de son incidence, et que dans le monde, le profil épidémiologique varie d'un pays à un autre, on a essayé dans notre étude de voir quelles sont les pathologies sous-jacentes les plus fréquemment retrouvées. L'HTA et le diabète étaient en première ligne ce qui rejoint les données de la littérature. En effet, dans les pays développés, l'HTA et le diabète sont les principales étiologies de l'IRCT associées au vieillissement de la population [24, 247].

L'interaction entre l'HTA et l'insuffisance rénale est complexe [248]. D'une part, l'HTA est une cause potentielle dans la mesure où elle est responsable d'environ 30% des cas d'IRCT [249, 250]. D'autre part, c'est une conséquence fréquente de l'IRCT, où environ 80% des patients souffrant d'une IRCT présentent une HTA au stade de dialyse [251].

La fréquence de l'HTA dans notre étude est de 33,02%, ce qui reste faible par rapport aux études faites en Europe où elle est estimée entre 60 et 80%. Dans l'étude, Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), la prévalence de l'HTA est respectivement de 83,3% aux Etats-Unis, 72,7% en Europe et de 55,9% au Japon [252]. Nos résultats s'expliquent probablement par le fait que notre étude est monocentrique à faible échantillon.

✚ Le diabète sucré

La néphropathie diabétique est considérée comme la plus grave des complications microangiopathiques du diabète. Elle expose au double risque d'insuffisance rénale terminale et de mortalité cardiovasculaire. Elle représente 25 à 50% des causes d'IRCT. La survie en dialyse de ces patients est deux fois plus faible que celle des patients ayant une autre maladie rénale [253].

Plusieurs études ont pu montrer que le diabète était la cause principale de la mise en dialyse dans la plupart des pays, 44% aux USA [254], 34% en Australie et en Nouvelle-Zélande [255], 35% en France [256] et 41% dans l'étude de Hayati et al. [226].

Dans notre étude, la fréquence de la néphropathie diabétique est de 25,68%, elle est proche des résultats obtenus par Portolès et al. [257] avec une fréquence de 25,9% et celle des résultats de Collado et al. [228] avec une fréquence de 26,8%. Nos résultats restent cependant inférieurs à ceux observés dans l'étude d'Alfred et al. [230] avec 42% des cas et ceux de Ramilitiana et al. [227] avec 41% des patients.

❖ Les troubles phosphocalciques

L'impact de la maladie rénale minérale et osseuse sur l'hémodialysé a été étudié dans de grandes études cliniques internationales multicentriques, se basant sur les paramètres essentiels du métabolisme osseux (PTH sérique, calcémie, phosphatémie), à savoir l'étude : Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [258], l'étude COSMOS<< Current Management of Secondary Hyperparathyroidism : a Multicenter Observational Study >> [259] ainsi d'autres études [260-263].

Les principaux troubles retrouvés dans notre étude sont :

✚ L'hyperphosphatémie

L'hyperphosphatémie varie selon les études. Dans notre, série elle est de 32,72%, ce qui se rapproche des résultats de Mahamat et al. [264] avec une fréquence de 30,8%. Nos résultats restent plus élevés que ceux retrouvés dans les travaux d'Alaoui et al. [265] qui étaient de 28,6 % et inférieur que ceux d'El Hebil et al. [266] où 41,2% des patients présentaient une hyperphosphatémie. Dans l'étude de Rajbhandari et al. [267], on retrouve le pourcentage le plus élevé, avec une fréquence de 63,6%.

En dehors de la diminution du nombre de néphrons observée dans l'insuffisance rénale chronique, la genèse de l'hyperphosphatémie est favorisée par l'apport alimentaire et l'extraction insuffisante des phosphates par l'hémodialyse, puisque même si le phosphore alimentaire est réduit aux valeurs recommandées, il est absorbé entre 50 et 60% au niveau intestinal.

L'hémodialyse n'en retire en moyenne que 30% ce qui induit une balance positive dans un schéma classique de traitement par hémodialyse de trois séances par semaine [268].

D'autres facteurs y participent également : l'influence du taux de la PTH et du renouvellement osseux, l'heure du prélèvement, surtout pour les patients qui dialysent en milieu de journée ou le soir, puisqu'il existe un cycle nyctéméral modifié par la dialyse [207], mais aussi le jour de semaine du prélèvement sanguin car la phosphatémie se trouve plus basse au milieu de semaine par rapport à une séance suivant la période de 3 jours sans dialyse [269].

L'hypocalcémie

Les résultats de notre étude ont révélé que l'hypocalcémie était retrouvée chez 28,44 % des patients, ce qui rejoint les résultats de Mahamat et al. [264] qui ont trouvé une hypocalcémie dans 23% des cas. Par contre, dans l'étude de Rajbhandari et al. [267], la fréquence de l'hypocalcémie était plus élevée avec 60,6%

L'hypocalcémie dans l'IRC s'expliquerait par la diminution de la filtration glomérulaire au-dessous de 20 ml/min à partir du stade 3 de la maladie [270]. D'autres facteurs sont responsables, notamment la baisse des taux du 1,25 di-OH vitamine D, la rétention du phosphate et aussi la résistance périphérique à l'action de la PTH [271].

Le déficit en vitamine D

L'évaluation du statut vitaminique D des hémodialysés chroniques est appréciée par le dosage de la 25(OH)D. Les niveaux sanguins de la 25(OH)D diminuent avec la perte de la fonction rénale en IRC [121]. En effet, d'après deux études réalisées à Boston [137,272] la prévalence du déficit et de l'insuffisance en vitamine D au stade 5 de la maladie rénale chronique est très élevée, elle est respectivement de 78 et 88 %.

Nos résultats ont montré que 37,27% des patients avaient une carence en vitamine D ; 18,34% étaient en insuffisance et 30,27% en déficit. Ce qui se résultats de l'étude de Clayton et al. [273] en Australie qui ont observé 49% de cas de carence et 22% de cas en insuffisance. A l'opposé, Wolf et al. [137] aux USA ont trouvé que 15 à 30% des hémodialysés étaient en carence alors que 58 à 70% avaient une insuffisance en vitamine D.

Nos résultats montrent également une corrélation négative entre la 25(OH)D et la PTH, ($r = -0,19$; $p < 0,05$). Cela est dû au fait que le déficit en vitamine D augmente la transcription du gène de la PTH et contribue à l'hyperparathyroïdie secondaire. Dans une étude française de supplémentation en vitamines, il a été montré qu'il existait une augmentation de la PTH pour des concentrations sériques de 25(OH)D inférieures à 30 ng/ml [274].

Le déficit en vitamine D peut être dû à plusieurs facteurs : une exposition insuffisante au soleil, un régime alimentaire appauvri en vitamine D, la diminution de la masse néphronique chez les hémodialysés, le sexe féminin, l'ancienneté de la dialyse ainsi que l'âge avancé en raison de la perte cutanée du tissu lipidique [136]. Ce déficit peut s'expliquer également par le fait que la majorité des patients dans notre étude ne sont pas mis sous un traitement vitaminique substitutif.

L'hyperparathyroïdie :

Dans leurs recommandations, les KDIGO ont proposé des valeurs cibles flexibles de la PTH ; situées entre 2 - 9 fois la normale supérieure de la trousse de dosage utilisée. Le but de ces cibles est de palier à plusieurs écueils à savoir : la variabilité interkits de la PTH ; l'absence de standardisation des méthodes de dosage ; la variabilité de la population de référence choisie pour établir les valeurs normales ainsi que la résistance à l'action de la PTH chez les HDC [275].

Nos résultats montrent que 43,11% des patients avaient des valeurs de la PTH dans la cible (2-9XLSN) et pourraient de ce fait être considérés comme ayant un remodelage osseux normal.

Cependant, une valeur de la PTH dans l'intervalle cible n'exclut pas l'existence d'un remodelage osseux anormal [276].

En effet, les études d'histomorphométrie ont bien montré que dans cette zone (130-580 pg/ml), on peut trouver un os adynamique, HPT, une ostéomalacie et rarement un os normal.

D'un autre côté, la PTH à seule, n'est pas considérée comme un marqueur fiable du renouvellement osseux.

L'une des principales raisons est liée au fait que le tissu osseux possède une inertie et une vitesse de modification qui peut s'étaler en semaines ou en années, alors que la PTH a une cinétique très rapide, de quelques minutes et sa valeur prise isolément, a peu de chance de représenter l'état osseux, sauf dans ses valeurs extrêmes [277]. Dans ce cas, l'évaluation du remodelage osseux nécessite une étude dynamique, associant la PTH et des marqueurs osseux pertinents dont le maniement sera indispensable pour fixer une cible optimale de la PTH dans cette large zone recommandée [276,277].

Concernant les taux faibles de la PTH, nous avons trouvé que 38,18% des patients avaient une PTH <2XLSN, témoignant de l'existence probable d'un bas remodelage osseux.

Il s'agit d'une hypoparathyroïdie relative puisque les niveaux absolus de PTH sont normaux ou même élevés, mais son activité est basse par résistance osseuse à l'action de la PTH et les mécanismes physiopathologiques responsables du développement d'un os adynamique ne sont pas complètement clairs [150]. Selon la littérature, une concentration sérique de PTH inférieure aux cibles biologiques peut avoir plusieurs significations :

- Il peut s'agir d'une hypoparathyroïdie iatrogène, due à la suppression excessive de la sécrétion de la PTH par les sels de calcium ; la restriction phosphorée sévère et la prise antérieure de corticoïdes [151].
- Elle peut aussi être en partie causée par l'âge avancé, le diabète sucré (hyperglycémie inhibe la croissance des ostéoblastes) et le sexe masculin [149].

Dans notre étude, ces résultats semblent être expliqués en partie par la prédominance de l'hypoparathyroïdie chez le sexe masculin (49,09% hommes vs 27,77% femmes ; $p < 0,05$). Cependant, le diagnostic dépendra du contexte et des résultats des marqueurs osseux.

A l'opposé, 18,18% des patients présentaient une valeur de PTH > 9XLSN, suggérant la possibilité que ces derniers soient en haut remodelage osseux. Ces données se rapprochent de celles de Haddad et al. [278], qui ont rapporté que 23 % des patients étaient en hyperparathyroïdie. Les études DOPPS I et II rapportées par les travaux de Young et al. [279] ont respectivement trouvé que 21,4 et 26,2% de la population étudiée étaient en hyperparathyroïdie.

Durant l'IRCT, l'hyperparathyroïdie secondaire est inéluctable. En effet les niveaux de la PTH commencent à augmenter lorsque la filtration glomérulaire baisse en dessous de 60ml/min/ m², entraînant une résistance de l'os à la PTH au fur à mesure que la MRC progresse vers le stade terminal, d'où un déséquilibre entre la résorption et la formation osseuse, fragilisant ainsi l'os [280].

Plusieurs mécanismes pourraient concourir au développement d'une hyperparathyroïdie chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale. D'une part, l'hypocalcémie et l'hyperphosphatémie favorisent la sécrétion de la PTH, indépendamment de l'action du calcitriol [271,280].

D'autres part, d'autres facteurs sont incriminés, tels que les toxines urémiques, le sexe féminin, le diabète et l'âge avancé [281].

Par ailleurs, une élévation de la PTH est très souvent traitée à tort comme une hyperparathyroïdie tertiaire ou secondaire alors qu'il suffirait d'y associer le dosage des PAL os pour mieux interpréter les changements du statut parathyroïdien . Ainsi, à titre d'exemple, si la PTH est élevée en présence de valeurs basses de la PALos, cela témoignerait d'un os résistant à la PTH sans pour autant que l'élévation de cette dernière n'impacterait la formation osseuse [190].

Enfin, concernant l'impact du sexe, nous avons trouvé une nette prédominance féminine parmi les patients ayant une hyperparathyroïdie ($p < 0,05$). Dans les études d'Ait Menssour et al. [282] et d'El Habil et al. [266], cette prédominance féminine était également observée, toutefois, elle n'avait pas atteint le seuil de significativité statistique.

Les données de la littérature rapportent que les hormones oestrogéniques, exercent un impact direct sur la régulation positive des taux d'expression de l'ARNm de la PTH dans les cellules parathyroïdiennes. Ainsi, les œstrogènes augmenteraient la prolifération cellulaire intra glandulaire et auraient un impact indirect à travers le métabolisme calcique et celui de la vitamine D. Un effet inverse est observé au stade de la ménopause, ce qui pourrait expliquer la différence entre les deux sexes. Le sexe féminin et l'âge sont des facteurs de risque d'HPT associés à la maladie rénale chronique [283,284].

La PAL osseuse

Actuellement, les phosphatases alcalines osseuses, représentent le marqueur de choix dans l'évaluation du remodelage osseux au cours de la maladie rénale chronique [158].

En effet, le recours à d'autres marqueurs biologiques tels que : le Propeptide carboxy terminal du procollagène de type 1 ; la pyridinoline ou la désoxypyridinoline ; la phosphatase acide tartrate-résistante ou encore le télopeptide C-terminale du procollagène de type 1, n'a pas montré un intérêt clinique particulier chez les IRC [157, 160,161].

A l'inverse, les phosphatases alcalines osseuses (PALos), marqueurs de la formation osseuse, trouvent toute leur place et semblent être le biomarqueur le plus sensible et le plus spécifique surtout en raison de leur indépendance vis- à-vis de la fonction rénale [285,191].

Les travaux rapportés par Urena et al. [286] sur des patients hémodialysés, montrent que la PALos est le meilleur marqueur prédictif d'une augmentation du remodelage osseux chez les patients hémodialysés avec 100 % de sensibilité, 100 % de spécificité et 84 % de valeur prédictive positive.

Nos résultats montrent que les troubles de la PAL osseuse sont retrouvés chez 66,05% des patients. Le trouble le plus fréquent est représenté par l'augmentation de la PALos (>20 µg/l), avec une fréquence de 37,61 % ce qui peut témoigner d'un hyper remodelage osseux. Une PALos basse (<12,9µg/l) est retrouvée chez 28,44% des patients témoignant d'un os adynamique.

Nos résultats sont proches de ceux retrouvés dans l'étude d'Urena et al. [286] où un taux élevé de la PAL os était retrouvé dans 32,72% des cas et un taux bas dans 33,63% des cas.

Cependant, selon les recommandations des KDIGO, les valeurs cibles de la PALos, situées entre 12,9 et 20 µg /l, sont considérées comme limites d'un renouvellement osseux optimal chez le patient insuffisant rénal chronique et leur interprétation clinique devrait être associée à celle de la PTH. Ainsi, des PAL osseuses supérieures à 20 µg/l seraient des marqueurs intéressants et utiles dans le diagnostic de l'HPT, alors que des taux bas, inférieurs

à 12,9 ug/l, en présence de PTH normale ou basse, permettraient de poser le diagnostic d'ostéopathie adynamique [196].

Toutefois, l'intérêt du dosage de la phosphatase alcaline osseuse pour rendre plus sensible l'interprétation de la PTH reste controversé [191].

Evaluation du remodelage osseux

Nous avons évalué le remodelage osseux par le dosage de parathormone intact PTH (iPTH) combiné à celui du dosage de la fraction osseuse de la phosphatase alcaline (PAL os).

Nos résultats montrent, une corrélation positive entre la iPTH et la PAL osseuse ($r = 0,36$, $p < 0,05$). Ces données rejoignent les résultats de Román-Flores et al. [287], qui ont également trouvé une corrélation positive entre la PAL os et la iPTH ; ($r = 0,27$, $p < 0,05$) ainsi que ceux de Jean et al. [288] ($r = 0,47$, $p < 0,001$).

Toutefois, l'étude des corrélations à elle seule ne permet pas d'évaluer le statut osseux. A cet effet, nous avons réalisé une étude catégorielle sur les variations de la PALos par seuils de PTH ; respectivement bas, normaux et élevés.

Nous avons trouvé chez 45,23% des patients ayant une PTH intacte basse, une PALos basse. Ces taux bas reflètent probablement l'incapacité des ostéoblastes à minéraliser l'os. On parle alors d'ostéomalacie ou incapacité à former l'os c'est à dire une ostéopathie adynamique par insuffisance cellulaire [289].

Pour le groupe des patients présentant une iPTH normale, plus du tiers (34,04%) des patients avaient une PALos normale, ce qui témoigne d'un remodelage osseux normal, alors que 40,42% voyaient leur PALos augmentée. Cette discordance entre la PTH et les PALos a pu être expliquée par une étude menée par Urena et al. [290] sur 100 patients urémiques, qui ont rapporté que la production des PALos pourrait provenir des cytokines ayant une activité PTH-like. Cette situation s'observe fréquemment chez les urémiques. Par ailleurs, l'augmentation des PALos pourrait être induite par l'hyperphosphatémie. Ceci a été démontré sur des cultures de cellules d'ostéosarcomes où l'activité des PALos augmentait avec les taux des phosphates du milieu [291].

Delanaye et al. [292] ont également trouvé chez 51% des patients dialysés ayant une PTH inférieure à 9N, des variations opposées de la PALos. Ils ont proposé que les patients ayant une PTH inférieure à 9N sans baisse des PALos pourraient donc présenter une indication osseuse à un traitement par calcimimétiques dont le but serait de restituer une sensibilité normale de l'os à la PTH.

Pour une PTH > 9 (NXLS), 60% des patients avaient une PALos élevée témoignant d'une hyperparathyroïdie. Paradoxalement, 35% des patients avaient une PALos normale. Cette situation pourrait s'expliquer soit par d'une altération fonctionnelle des ostéoblastes entravant ainsi l'activité ostéoblastique [293], soit par que ces patients pourraient avoir accumulé dans leur sang des quantités de fragments C terminaux de la PTH, par diminution de leur clearance [294] ou encore l'existence d' résistance osseuse à l'action de la PTH -1-84 [295].

Dans tous les cas, en dépit d'une augmentation de la PTH, ces patients ont histologiquement un remodelage modéré, ce qui confirme la bonne corrélation entre la PALos et la vitesse de formation osseuse [296].

❖ Complications cardiovasculaires et troubles phosphocalciques

La survenue des maladies cardiovasculaires chez les patients insuffisants rénaux chroniques est de 10 à 30 fois plus élevée que chez la population générale [228]. Selon les études, cette prévalence varie entre 52,8% et 72,9% [228 - 297].

Nos résultats montrent que la survenue des complications cardiovasculaires infra cliniques à savoir l'HVG et les calcifications valvulaires cardiaques sont les plus fréquentes.

Dans notre étude, la fréquence des calcifications valvulaires est de 26,60%. Elle est plus faible que celle rapportée dans l'étude de Renaud et al. [298] avec une fréquence de 58% et celle de l'étude de Goldsmith et al. [299] avec 92%.

Dans notre série, l'HVG est retrouvée chez 22,93% des patients. Nos résultats sont proches de ceux retrouvés dans la série japonaise avec une fréquence de 23,8% [300].

Toutefois, nos résultats restent inférieurs par rapport à d'autres travaux tels que l'étude de Paoletti et al. [301] qui ont retrouvés une fréquence de 74% d'HVG et celle de Nardi et al. [302] avec une de fréquence 47,1%.

Les troubles du métabolisme phosphocalcique participent à la formation des calcifications artérielles et valvulaires cardiaques [189]. Elles constituent un facteur majeur de morbi-mortalité des patients en IRCT de plusieurs manières, dont l'ischémie myocardique et périphérique, la détérioration de la fonction myocardique, l'insuffisance valvulaire, la susceptibilité à l'arythmie et l'infarctus du myocarde [303].

L'hyperphosphatémie est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Les travaux de London et al. [304] ont permis d'établir une relation de causalité entre l'hyperphosphatémie et les accidents cardiovasculaires chez les patients dialysés avec une forte association du développement des calcifications valvulaires cardiaques.

Les données de la littérature restent toutefois discordantes. En effet, certaines études ont montré que les calcifications valvulaires sont étroitement liées aux taux sériques du calcium et du phosphate [305, 306]. D'autres n'ont pas retrouvé ce lien, c'est le cas de l'étude de sayarlioglu et al. [307] en Turquie où la relation entre les taux sériques du calcium, phosphore et PTH et la survenue des calcifications valvulaires n'était pas significative ($p = 0,75$; $0,50$; $0,70$) respectivement.

Par contre, dans l'étude de Rufino et al. [308] en Espagne, une corrélation significative entre l'hyperphosphatémie et la survenue des calcifications valvulaires était retrouvée ($p < 0,001$).

Dans notre étude, l'analyse des variances n'a pas démontré l'existence d'une relation significative entre l'hyperphosphatémie et respectivement : survenue des calcifications valvulaires et HVG ; ANOVA : ($p = 0,50$ et $p = 0,30$ respectivement). De même, l'association hypocalcémie et HVG n'était pas significative. Nos résultats sont semblables aux travaux de J Vigan et al. [309] où l'hyperphosphatémie et l'hypocalcémie n'étaient pas associées à l'HVG avec respectivement $p = 0,60$, $p = 0,42$.

L'hyperparathyroïdie secondaire constitue aussi un facteur traditionnel de formation des calcifications valvulaires cardiaques [310] et de survenue des complications ischémiques chez les patients hémodialysés chroniques [311]. Ces données convergent avec les résultats de notre étude où l'analyse des variances montre une augmentation significative des taux moyens de la PTH chez les patients ayant des ischémies cardiovasculaires comparativement aux patients qui n'ont aucune maladie cardiovasculaire ; ANOVA : $p = 0,032$.

Dans une méta analyse de Kalantar-Zadeh et al. [183], incluant plus de 50 000 patients hémodialysés, l'hyperparathyroïdie a été associée aux antécédents d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque congestive.

A côté des paramètres phosphocalciques (calcium, phosphore et PTH). La phosphatase alcaline osseuse, marqueur de l'ostéof ormation, aurait aussi un rôle prédictif dans la survenue d'évènements cardiovasculaires chez les patients insuffisants rénaux chroniques, tels que la coronaropathie, la maladie vasculaire périphérique et l'accident vasculaire cérébral [187].

Dans notre étude, l'analyse des variances montre une augmentation significative des taux moyens de la PALos chez les patients ayant des calcifications valvulaires comparativement aux patients qui n'ont aucune maladie cardiovasculaire (ANOVA : $p = 0.025$). Il en est de même pour les patients ayant des ischémies cardiovasculaires comparativement aux patients qui n'ont aucune maladie cardiovasculaire ANOVA : $p = 0,020$. Nos résultats s'accordent avec ceux de l'étude de Fahrleitner et al. [187] où la relation entre les taux de de la PAL os et la survenue des complications cardiovasculaires était significative ($p < 0.05$). D'autres études ont permis de mettre en évidence un lien entre la survenue des calcifications valvulaires et les valeurs élevées de la fraction osseuse de la PAL chez ces patients [312].

La littérature retrouve aussi un lien entre le déficit en vitamine D et respectivement survenue d'HVG et calcifications valvulaires [313].

Certaines études observationnelles dans la population générale ont suggéré qu'il existe une relation inverse entre les concentrations de 25-hydroxyvitamineD et les événements cardiovasculaires, tandis que d'autres n'ont pas trouvé une telle association [314].

Dans notre étude, la relation entre le déficit en vitamine D et l'HVG n'était pas significative. Notamment que des essais randomisés de supplémentation en vitamine D chez la population générale n'ont pas démontré une réduction des événements cardiovasculaires [315].

❖ Taux d'adhésion des patients aux recommandations des KDIGO

Dans cette étude, nous avons estimé le taux des patients qui répondaient au mieux aux recommandations des KDIGO.

Rappelons que les KDIGO ont établi des recommandations avec des cibles à atteindre dans le suivi biologique des patients hémodialysés chroniques.

Les paramètres les plus sensibles sont : la phosphatémie (25-45 mg/l), la calcémie (86-108 mg/l) et la concentration sérique d'hormone parathyroïdienne (PTH) qui est entre 2 et 9 fois la limite supérieure de la trousse de dosage utilisée (130-585 pg/ml). Ils ont rajouté deux autres paramètres : les phosphatases alcalines (PAL) et leurs fractions osseuse PALos (12,9 - 20 µg/l) ainsi que la 25(OH) vitamine D (>30 ng/l).

Les KDIGO ne recommandent pas le dosage du 1,25(OH)₂D (calcitriol) dont la mesure n'est pas standardisée et dont les valeurs sont influencées par les concentrations sériques de 25(OH)D et par la prise de dérivés α-hydroxylés [8].

L'analyse du produit phosphocalcique ne fait pas parti des recommandations, car les KDIGO ont considéré que l'analyse séparée de la calcémie et de la phosphatémie est beaucoup plus judicieuse, elle permet l'évaluation thérapeutique paramètre par paramètre.

Dans notre étude, le taux d'adhésion global incluant le calcium, le phosphore et la PTH était de 13,76%. Ce taux reste inférieur à celui retrouvé dans les travaux de Gbaguidi et al. [316] en Martinique qui était de 17,78% et un peu plus élevé que les résultats de laradi et al. [317] en France où le taux d'adhésion pour les trois paramètres phosphocalciques était de 10%, l'étude de Samaké et al. [318] ramène le taux le plus faible avec 5,9% seulement.

Dans le même sens, une étude prospective longitudinale, de l'observatoire national du métabolisme phosphocalcique mis en place en 2005, a montré que les objectifs d'amélioration du statut phosphocalcique des patients hémodialysés visés par les premières recommandations du groupe K/DOQI de 2003 étaient encore loin d'être atteints. En effet, après trois ans de sensibilisation aux recommandations, seuls 10,5 % des 9000 patients de la cohorte étaient dans les cibles fixées pour les trois principaux paramètres phosphocalciques : la phosphatémie, la calcémie et la PTH sérique. Après la parution des recommandations des KDIGO la proportion des patients dans les intervalles cibles est passée de 11,1% en 2008 à 11,5% en 2012, soit une augmentation pas très significative [319].

La calcémie adhère aux recommandations des KDIGO avec un taux de 69,97% et semble être mieux contrôlée. Ce taux est comparable à celui rapporté par l'étude de Laradi et al. [317] avec 63.6%.

Les pourcentages de contrôle de la phosphatémie dans les séries de la littérature varient entre 26,7% et 61%. Dans notre série, la phosphatémie présente un pourcentage d'adhésion de 52,29%. Ce taux se rapproche à ceux rapporté par l'étude de Ben Abdellah et al. [319] avec 61% et celle de Mahamat et al. [264] avec un taux d'adhésion de 60,9%.

Le pourcentage d'adhésion de la PTH dans notre étude est de 43.11%, ce pourcentage se situe entre celui de Djukanovich et al. [320] et celui de Ben Abdellah et al. [321] avec respectivement 42,8% et 43%. Les résultats de l'étude du FARO de Cozzolino [322] avaient les meilleurs pourcentages avec un taux d'adhésion de 63%.

Dans notre étude le taux d'adhésion pour la PAL osseuse est de 33,54%, cependant, les études qui ont évalué le statut phosphocalciques des HDC n'ont pas étudié la cible de la PAL os, cela est dû probablement au coût du réactif qui reste cher et son dosage qui n'est pas standardisé dans la plupart des laboratoires.

Le taux d'adhésion pour la vitamine D (25OHD) de nos patients était de 13,7%. Ce taux reste faible, en comparaison avec les résultats de Mahamat et al. [264] qui ont trouvés un taux de 21,5%, alors que Gbaguidi et al. [316] retrouvent le pourcentage le plus élevé avec 35,7%.

Ainsi, nos patients répondent mieux aux critères des KDIGO pour la calcémie, la PTH sérique et la phosphatémie.

Cela peut être expliqué, par le fait que ces cibles ont une fourchette élargie et sont plus faciles à atteindre. Par contre, pour la majorité des autres paramètres les cibles n'ont pas été atteintes. Ceci nous amène à nous poser des questions :

- Les patients sont-ils inobservants ?
- les cibles sont-elles inatteignables ?
- ou bien d'autres facteurs sont impliqués ?
 - Un niveau de preuve faible dans l'établissement des recommandations qui incite peu les néphrologues à les respecter.
 - Des facteurs de résistance aux traitements en lien avec les comorbidités des patients.
 - La dose de dialyse est inadéquate, puisque la majorité des patients sont programmés pour 2 séances par semaine seulement.
 - Ou tout simplement par la non disponibilité des nouveaux calcimimétiques et chélateurs de phosphate en Algérie.

Néanmoins, nous pensons que la faible taille de notre échantillonnage en raison de la difficulté financière de s'acquérir des réactifs de la vitamine D et de l'iso PAL, ainsi que par le décès de nombreux patients avant la fin de l'étude constitue la principale limite de notre travail.

Conclusion

Dans notre étude, le taux d'adhésion global des insuffisants rénaux chroniques hémodialysés, aux cibles biologiques du bilan phosphocalcique et osseux, recommandées par les KDIGO, n'était pas satisfaisant. Ces données suggèrent que ces patients n'étaient probablement pas pris en charge de manière optimale.

Dans le cadre de l'évaluation du remodelage osseux chez les hémodialysés chroniques, nous avons trouvé que le lien entre la PTH et la PALos était établi. Le dosage de la PALos s'est révélé plus informatif dans le diagnostic d'un haut niveau de remodelage, notamment lorsque les concentrations de la PTH ne sont pas discriminantes. A cet effet, nous recommandons que le dosage de la PALos soit standardisé afin de mieux interpréter les valeurs de la PTH et d'estimer au mieux le remodelage osseux chez ces patients.

Nous avons observé une relation positive entre la progression des complications cardiovasculaires et respectivement : troubles de la PTH et de la PAL osseuse. La PTH étant déjà présente dans le bilan de contrôle des complications cardiovasculaires chez les patients hémodialysés chroniques, nous recommandons d'y inclure le dosage de la PAL osseuse, d'autant plus que les excès du remodelage osseux peuvent avoir des conséquences sur l'os et favorisent ainsi les calcifications vasculaires chez ces patients.

Bien que l'implication de la vitamine D dans la survenue des complications cardiovasculaires ne soit pas vérifiée chez nos patients, l'observation d'un taux élevé de déficits en cette vitamine mérite bien une réflexion quant à sa prescription systématique dans leur bilan de contrôle.

Enfin, la complexité des mécanismes physiopathologiques impliqués, nous incite à proposer des approches multimarqueurs avec la nécessité d'une collaboration plus étroite entre le biologiste et le clinicien. Actuellement, de nouveaux biomarqueurs sont proposés comme cibles d'action et de prévention de l'atteinte cardiovasculaire chez les IRC ; parmi lesquels le FGF 23 semble prometteur.

On estime également qu'il est nécessaire d'établir une large étude dans plusieurs centres d'hémodialyse et pourquoi pas de mettre en place des cohortes régionales de patients aux stades de 1 à 5 et de patients incidents en dialyse. Ceci permettrait une meilleure prise en charge des patients, notamment que la plupart des troubles du métabolisme phosphocalcique pourraient être prévenus par un traitement approprié, associant des mesures diététiques et des moyens pharmacologiques.

Bibliographie

- 1- **Stengel B, Couchoud C, Helmer C, Loos-Ayav C, Kessler M.** Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en France. *La Presse Médicale* 2007 ; 36 (12) :1811-21.
- 2- **Gidenne S,Ceppa F, Robino C, Sarret D, Burnat P.** Suivi biologique de l'hémodialysé chronique 2000 ; 58 (6) : 663-74.
- 3- **Herzog A, Fred S.** Cardiac Biomarkers in the new millennium. *Seminars in Dialysis* (Septembre-Octobre) 2001 ; 14 (5) : 322-32.
- 4- **Moe S, Drueke T.** Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney int* 2006; 69 (11): 1945-53.
- 5- **Block G.A, Klassen, P S.** Mineral metabolism, Mortality, and morbidity in maintenance .*J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (8): 2208-18.
- 6- **Eknoyan G, Levin A, Levin NW.** National Kidney Foundation (K/DOQI). Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: S1-201.
- 7- **Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al.** Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study *Int* 2006; 70: 452.
- 8- **KDIGO CM .**Work Group KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009 ; 113 :S1-130.
- 9- **Laradi A .**Epidémiologie, étiologie clinique et traitement de l'insuffisance rénale chronique évoluée en Algérie. Thèse de Doctorat en sciences médicales .faculté de Médecine d'Alger 1982.
- 10- **Stengel B, Levy M, Simon P.** Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique. *Insuffisance rénale chronique Etiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention* Paris : INSERM 1998: 5-62.
- 11- **Stengel B, Billon S, Van Duk, Tager KJ, Dekker FW, Simpson K, Briggs D.** On behalf of the ERA-EDTA registry committee trends in the incidence of renal replacement therapy for end stage renal diseases en Europe 1990-1992.*Nephrol Dial Transplant* 2003 ;18 : 1824-1833.

- 12- Larbi A.** La prise en charge des insuffisants rénaux chroniques au stade terminal. État des lieux. Santé maghreb.com
- 13- Chinar A, Bounecerb H, Bouazizb H, Daoud R.** Prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse à Batna en 2010 Néphrologie & Thérapeutique. 2012 ; 8: 390–413.
- 14- Benbadji M.** Le traitement par hémodialyse itérative des urémiques chroniques algériennes : analyses et résultats d'une enquête coopérative .Thèse de Doctorat en sciences médicales Faculté de médecine d'Alger 1985
- 15- Boulahia Y.** Urémie terminale traitée chez l'adulte dans la wilaya d'Alger de 2006 à 2008. Thèse de Doctorat en sciences médicales. Faculté de médecine d'Alger 2009.
- 16- Bouhabel A, Laib Z, Hannache K, Aberkane A.** Traitement de suppléance rénale par hémodialyse à Constantine (Algérie) : état des lieux. Néphrologie&thérapeutique 2014 ; 10(1) : 39-43.
- 17- Jacquelinet C, Briançon S.** le réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN) : un registre national des traitements de suppléances de l'insuffisance rénale chronique. BEH 2005 ; 37-38 :185-7.
- 18- Agence de Biomédecine.** Rapport annuel 2010. Réseau épidémiologie et information en néphrologie. (REIN)
- 19- Rayane T.** Optimisations du traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale urgences médicales, spécial néphrologie dialyse transplantation rénale 2009 ; 23-24.
- 20- Bargman J M, Skorecki K, Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J.** Chronic Kidney Disease. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. 2012: New York.
- 21- Rashad S Barsoum.** Burden of chronic kidney disease: North Africa Kidney International Supplements 2013; 3:164–166.
- 22- Stengel B.** L'insuffisance rénale chronique : une épidémie ? Presse Med 2011 ; 40: 1020–1027.
- 23- Haute Autorité de Santé (HAS).** Evaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France .Octobre 2014
- 24- USRDS.** Annual Data Report Highlights. United States Renal Data System. Annual Data Report. 2018
- 25- Simon P.** L'insuffisance rénale. Edition Elsevier Masson 2011 p 6.
- 26 - Saraladevi N.** Kidney International Supplements 2013; 3: 161–163.
- 27- Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P.** Chronic Kidney Disease. The Lancet 2017 ; 389 (10075) : 1238-52.

- 28 - Ogurtsova K, da Rocha Fernandes J, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al.** IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. 2017; 128:40-50.
- 29-Ameh OI, Okpechi IG, Agyemang C, Kengne AP.** Global, Regional, and Ethnic Differences in Diabetic Nephropathy. *Diabetic Nephropathy* 2019; p: 33-44.
- 30- Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T.** Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes care* 2005 ; 28 (1) :164-76.
- 31- Peraldi M-N.** Néphropathie diabétique. Glomérulosclérose. *Néphrologie et troubles hydro électrolytiques* 2014: 61.
- 32- Chinar A, Bouncer H, Roula D.** Registre de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse au niveau de la daïra (sous-préfecture) de Batna. *Néphrologie & Thérapeutique* 2014 ; 10 : 391–401.
- 33- Bourquin V, Ponte B, Zellweger M, Levy M, Moll S.** Les glomérulonéphrites primitives en bref. *Revue Médicale Suisse* 2013 ; 9: 764-769.
- 34- Kistler AD.** Néphrite interstitielle. *Forum Médical Suisse* 2016 ; 16 (5) : 108–113.
- 35- Jungers P, Nguyen K M, Joly D, Legendre C.** L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement. Edition Lavoisier 2011.
- 36- Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Steward JH, Buccianti G, Lowenfels AB et al.** Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand. Results from an international comparative study. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 157-65.
- 37- Moonen, X. Warling.** Quelles méthodes de suppléance au stade de l'insuffisance rénale chronique terminale. *Rev Med Liège* 2009 ; 64(2) : 90-95.
- 38- Rayane T.** Epidémiologie et aspects thérapeutiques de l'insuffisance rénale chronique en Algérie. Communication au colloque Maghreb-France, Marseille 2003.
- 39- Cheurfa T, Kaid Tlilane N.** L'insuffisance rénale chronique terminale en Algérie, aspects épidémiologiques et économiques. Bejaïa 2011.
- 40- Atik A.** Treatment of ESRD in Algeria, XIth Congress of ASNT, Damascus 2011.
- 41-Rayane T.** Données sur la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. Le Congrès National de Néphrologie 25, 26 & 27 Novembre 2016.

- 42- Atik A, Tehir M, Khemri D, Bougroura A, Ramdani B, Bayahia R, et al.** Transplantation rénale au Maghreb : état des lieux et perspectives. *Néphrologie & thérapeutique* 2017 ; 13(5) : 291.
- 43- Hammouche M.** 25e Congrès national de néphrologie. Société Algérienne de Néphrologie dialyse et transplantation. 2018 ; Communication orale
- 44- Brahmia B.** L'insuffisance rénale chronique et son impact sur le système de soins –avec référence au cas du CHU de Constantine 1997 ; 8(1) : 81 - 96.
- 45- RE.I.N.** Réseau Épidémiologie et information en néphrologie. Agence de la biomédecine. Rapport annuel 2016.
- 46-R.E.I.N.** Réseau Épidémiologique et Information en Néphrologie. Agence de la biomédecine. Rapport annuel 2018.
- 47-Asserraji M, Maoujoud O, Belarbi M, Oualim Z.** Profil épidémiologique de l'insuffisance rénale terminale à l'hôpital Militaire de Rabat, Maroc. *The Pan African medical journal* 2015; 20.
- 48- Carson RC, Juszczak M, Davenport A, Burns A.** Is maximum conservative management an equivalent treatment option to dialysis for elderly patients with significant comorbid disease ? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4: 1611–9.
- 49- Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al.** Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010 ; 375: 2073–81.
- 50- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al.** Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012 ; 380: 2095–128.
- 51- Joly D, Anglicheau D, Alberti C, Nguyen A-T, Touam M, Grunfeld J-P, et al.** Octogenarians reaching end-stage renal disease : cohort study of decision-making and clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14: 1012–21.
- 52- Gharbi B, Couchoud C.** Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique et besoins en greffe dans les pays du Maghreb. Les 2èmes Journées de l'Agence de Biomédecine, 23 & 24 Mai 2011, Paris.
- 53- J Coulibaly.** Etude des troubles phosphocalciques au cours de l'insuffisance rénale dans le Service de Néphrologie et d'hémodialyse de l'Hôpital du Point « G » thèse de doctorat en sciences médicales 2005.

- 54- Levey AS, Coresh J, El Nahas M et al.** The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80 (1): 17-28.
- 55- Kidney International Supplements** 2013; 3: 136–150.
- 56- Eknoyan G, Decade A.** After the KDOQI CKD Guidelines: A Historical Perspective. *American Journal of Kidney Diseases* 2012; 60(5): 686-8.
- 57- Stevens PE, Levin A.** Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine* 2013; 158(11): 825-30.
- 58- Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al.** National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003 ; 139: 137-47.
- 59- Lacour B, Ziad Massy B.** Diagnostic, suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. *Revue francophone des laboratoires* 2013 ; 451 : 59 -73.
- 60 - HAS.** Dosage de la créatininémie, évaluation du débit de filtration glomérulaire et rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. Mai 2011.
- 61- Brooker C.** Le corps humain : étude, structure et fonction. Edition De Boeck Supérieur 2000 p 349.
- 62- Dequiedt P.** Equilibre hydro électrolytique : physiologie-physiopathologie pratique. Edition Lavoisier 2011 p 6-7
- 63- Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS.** The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996 ; 49: 1774-7.
- 64- AFIDNT.** L'infirmier(e) en néphrologie : clinique pratique et évaluation de la qualité des soins. Edition Elsevier Masson 2011.
- 65- Krummel T, Bazin D, Hannedouche T.** Physiopathologie de la progression des maladies rénales. *Presse Med* 2007 ; 36: 1835-41.
- 66- Man NK, Touam M, Jugers P.** Hémodialyse de suppléance. 2ème édition. Edition Lavoisier 01 Février 2010.
- 67-Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, De Deyn PP, Deppisch R, Descamps-Latscha B, Henle T, Jörres A, Lemke HD, Massy ZA, Passlick-Deetjen J, Rodriguez M, Stegmayr B, Stenvinkel P, Tetta C, Wanner C, Zidek W.** European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Review on uremic toxins: classification, concentration, and inter individual variability. *Kidney Int* 2003 ; 63(5) :1934-43.

- 68- Fumeaux Z.** Hyperkaliémie. *Revue médicale suisse* 2007 ; 3 :32093.
- 69- Cottin Y.** Les cinq syndromes cardio-rénaux. CHU, Dijon Charles Guenancia Claire Tinel Jean-Michel Rebibou. *Consensus Cardio* 2010; p 62.
- 70- Coe F, Favus M.** Disorders of bone and mineral metabolism. Raven Press; 1992
- 71-Peacock M.** Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (Suppl. 1): S23–30.
- 72- Hoenderop J, Nilius B, Bindels R.** Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005; 85:373–422.
- 73- 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.
- 74- Kozak JA, Putney JW.** Calcium Entry Channels in Non-Excitable Cells. Editors. Boca Raton (FL); TRPV5 and TRPV6 calcium selective channels 2018 Chapitre 13.
- 75-White KE, Biber J, Murer H, Econs MJ.** Chromosomal localization of two human genes involved in phosphate homeostasis: the type IIb sodium phosphate cotransporter and stanniocalcin-2. *Somat Cell Mol Genet* 1998; 24: 357–62.
- 76- Manghat P, Sodi R, and R Swaminathan.** Phosphate homeostasis and disorders 30th December 2013
- 77-Valdiguie P.** Métabolisme phosphocalcique *Biochimie clinique* : Tec et doc Lavoisier 391 : 80-113
- 78- Pradel HG.** *Physiologie humaine*. 3ème édition. Rueil-Malmaison 2001 ; 570 : 29-13-99-60-43.
- 79- Simon DB, Lu Y, Choate KA, Velasquez H, Al-Sabban E, Praga M, et al.** Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ reabsorption. *Science* 1999; 285:103–6.
- 80- Blanchard A, Jeunemaitre X, Coudol P, Dechaux M, Froissart M, May A, et al.** Paracellin-1 is critical for magnesium and calcium reabsorption in the human thick ascending limb of Henle. *Kidney Int* 2001 ; 59: 2206–15.
- 81- Anglicheau D.** *Physiologie et physiopathologie rénale* 2016 ; article 29.
- 82-Van de Graaf SF, Hoenderop JG, Bindels RJ.** Regulation of TRPV5 and TRPV6 by associated proteins. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: 1295-302.
- 83- Corbeels K, Verlinden L, et al.** Thin Bones Vitamin D and calcium handling after bariatric surgery 2018; 8: 57–63.

- 84- Friedman PA, Coutermarsh BA, Kennedy SM, Gesek FA.** Parathyroid hormone stimulation of calcium transport is mediated by dual signaling mechanisms involving protein kinase A and protein kinase C. *Endocrinology* 1996; 137:13–20.
- 85-Nijenhuis T, Hoenderop JG, van der Kemp AW, Bindels RJ.** Localization and regulation of the epithelial Ca²⁺ channel TRPV6 in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2731–40.
- 86- Houillier P, Paillard M.** Calcium-sensing receptor and renal cation handling. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2467–70.
- 87-Lambers TT, Oencea E, de Groot T, Topala CN, Hoenderop JG, Bindels RJ.** Extracellular pH dynamically controls cell surface delivery of functional TRPV5 channels. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 1486–94.
- 88- Carney SL, Wong NL, Quamme GA, Dirks JH.** Effect of magnesium deficiency on renal magnesium and calcium transport in the rat. *J Clin Invest* 1980; 65:180–8
- 89-Vetter T, Lohse MJ.** Magnesium and the parathyroid. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 403–10.
- 90- Bijvoet O.** Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 1975; 2: 309–10.
- 91-Beck L, Karaplis AC, Amizuka N, Hewson AS, Ozawa H, Tenenhouse HS.** Targeted inactivation of Npt2 in mice leads to severe renal phosphate wasting, hypercalciuria, and skeletal abnormalities. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 5372–7.
- 92- Chau H, El-Maadawy S, McKee MD, Tenenhouse HS.** Renal calcification in mice homozygous for the disrupted type IIa Na/Pi co transporter gene Npt2. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 644–57.
- 93- Segawa H, Kaneko I, Takahashi A, Kuwahata M, Ito M, Ohkido I, et al.** Growth related renal type II Na/Pi co transporter. *J Biochem (Tokyo)* 2002; 277: 19665–72
- 94- Busch AE, Schuster A, Waldegger S, Wagner CA, Zempel G, Broer S, et al.** Expression of a renal type I sodium/phosphate transporter (NaPi-1) induces a conductance in xenopus oocytes permeable for organic and inorganic anions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:5347–51.
- 95 -Breusegem SY, Takahashi H, Giral-Arnal H, Wang X, Jiang T, Verlander JW, et al.** Differential regulation of the renal sodium-phosphate co transporters NaPi-IIa, NaPi-IIc, and PiT-2 in dietary potassium deficiency. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009 ; 297 : 350–61.

96 - Anglicheau D. Physiologie et physiopathologie rénale, chapitre bilan et comportement rénal 2016 ; article 112.

97-Torres PU. The need for reliable serum parathyroid hormone measurements. *Kidney Int* 2006; 70(2): 240–3.

98 - Divieti P, John MR, Juppner H, Bringham FR. Human PTH 7-84inhibits bone resorption in vitro via actions independent of the type 1 PTH/PTHrP receptor. *Endocrinology* 2002; 143(1): 171–6.

99- Friedman PA, Goodman WG. PTH 1-84/7-84: a balance of power. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290(5): 975–984.

100 - Torres PU, Prie D, Beck L, Friedlander G. New therapies for uremic secondary hyperparathyroidism. *J Ren Nutr* 2006 ; 16 (2) :87–99.

101 - Gennaro I, Moulin P, Edouard T, Conte-Auriol F, Tauber MT, Salles JP. Bone mineral metabolism: Recent data and perspectives related to osteogenesis. *Arch Pediatr* 2004; 11(12): 1473– 83.

102 - Rakel P A, Brossard JH, Rousseau L, Albert C, Cantor T. Acute regulation of circulating parathyroid hormone (PTH) molecular forms by calcium: utility of PTH fragments/PTH 1- 84 ratios derived from three generations of PTH assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1): 283–9.

103- Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000; 343(25): 1863–75.

104-Van Baal J, Hoenderop JG, Groenendijk M, Van Os CH, Bindels RJ, Willems PH. Hormone-stimulated Ca²⁺ transport in rabbit kidney: Multiple sites of inhibition by exogenous ATP. *Am J Physiol* 1999; 277: 899–906 .

105- Neer R, Arnaud C, Zanchetta JR, Prince R, Gaich G, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1–37) on fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434–41.

106- Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266–281.

107- Lienhardt A, Bai M, Lagarde JP, Rigaud M, Zhang Z, Jiang Y, et al. Activating mutations of the calcium-sensing receptor : management of hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5313–23.

- 108- Christensen EI, Birn H.** Megalin and cubilin: synergistic endocytic receptors in renal proximal tubule. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: 562–73.
- 109- Brown EM, MacLeod RJ.** Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signalling. *Physiol Rev* 2001; 81: 239–97.
- 110 - Holick MF, Garabedian M.** Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington: American Society for Bone and Mineral Research 2006: 106-14.
- 111- Bacchetta J, Dubourg L, Harambat J, et al.** The influence of glomerular filtration rate and age on fibroblast growth factor 23 serum levels in pediatric chronic kidney disease. *Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1741–8.
- 112 - St Arnaud R, Demay MB.** Vitamin D biology. In: Glorieux FH, editor. *Pediatric bone, biology and diseases*. London: Elsevier Science; 2003: 193–215.
- 113 - Fukumoto S, Yamashita T.** FGF23 is a hormone-regulating phosphate metabolism – unique biological characteristics of FGF23. *Bone* 2007; 40: 1190–5.
- 114 - Razzaque MS.** FGF23-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis: is Klotho an essential player? *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: 470–6.
- 115 - Krajisnik T, Bjorklund P, Marsell R, et al.** Fibroblast growth factor 23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol* 2007 ; 195:125–31.
- 116- Bacchetta J, Cochata P, Salusky IB.** FGF23 et Klotho : les nouveaux incontournables du métabolisme phosphocalcique. *Archives de pédiatrie* 2011 ; 18(6) : 686-695.
- 117- Liu S, Vierthaler L, Tang W, Zhou J, Quarles LD.** FGFR3 and FGFR4 do not mediate renal effects of FGF23. *Journal of the American Society of Nephrology* 2008; 19(12): 2342-50.
- 118 - Inoue Y, Segawa H, Kaneko I, Yamanaka S, Kusano K, Kawakami E, et al.** Role of the vitamin D receptor in FGF23 action on phosphate metabolism. *Biochem J* 2005 ; 390: 325-31.
- 119 - Guerin, S, Valiquette L.** *La néphrologie et l'urologie*, 2e édition. Edisem ed. Québec 2004; 461.
- 120 - Gutierrez O, et al.** Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(7): 2205-15.

- 121- Levin A, et al.** Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71(1): 31-8.
- 122- Bringhurst F, Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J et al.** Bone and Mineral Metabolism in Health and Disease : eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed New York 2012: 352.
- 123- Ferreira, A.** Development of renal bone disease. *Eur J Clin Invest* 2006 ; 36 (2) : 2-12.
- 124- Jamal SA, Miller PD.** Secondary and tertiary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013; 16(1): 64-8.
- 125- Picton ML, Moore PR, Mawer EB, Houghton D, Freemont AJ, Hutchison AJ, et al.** Down-regulation of human osteoblast PTH/PTHrP receptor mRNA in end-stage renal failure. *Kidney* 2000; 58 (4): 1440-9.
- 126- Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, Chevenne D, Coumaros G, Lawson Body E, et al.** Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. *Kidney Int* 2006; 70(2): 345-350.
- 127- Nakajima, K., et al.** PTH (7-84) inhibits PTH (1-34)-induced 1, 25-(OH) 2D3 production in murine renal tubules. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009; 381(2): 283-7.
- <<w
- 128- Gal Moscovici A, Popovtzer MM.** New worldwide trends in presentation of renal osteodystrophy and its relationship to parathyroid hormone levels. *Clin. Nephrol* 2005 ; 63(4) : 284-289
- 129-Souberbielle JC, Bienaimé F, Cavalier E, Cormier C.** Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT). *Ann. Endocrinol. (Paris)* 2012; 73(3): 165-169.
- 130- Cavalier E, Delanaye P, Vranken L, Bekaert AC, Carlisi A, Chapelle JP, et al.** Interpretation of serum PTH concentrations with different kits in dialysis patients according to the KDIGO guidelines: importance of the reference (normal) values. *Nephrol. Dial. Transplant* 2012; 27(5): 1950-1956.
- 131- Jüppner H.** Phosphate and FGF-23. *Kidney Int Suppl* 2011; 121: 24-7.
- 132- Michaud J, Naud J, Ouimet D, et al.** Reduced hepatic synthesis of calcidiol in uremia. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1488-97
- 133 - Cunningham J, Zehnder D.** New vitamin D analogs and changing therapeutic paradigms. *Kidney Int* 2011; 79: 702-7.

134- Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third national health and nutrition examination survey. *Kidney Int* 2007; 71: 134-9.

135 - Dusso AS, Tokumoto M. Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: A downward spiral in kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79: 715-29.

136 - Goldsmith DJ, Cunningham J. Mineral metabolism and vitamin D in chronic kidney disease-more questions than answers. *Nat Rev Nephrol* 2011 ; 7: 341-6.

137 -Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients *Kidney Int* 2007 ; 72: 1004-13.

138 - Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: A meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 374-82.

139 - Toussaint N, Cooney P, et al. "Review of dialysate calcium concentration in hemodialysis." *Hemodial Int* 2006 ; 10(4) : 326-337.

140 - Lafage-Proust MH. Ostéodystrophie rénale *Emc* 2008 ; 10 : 14-275.

141-Way FM, Lessard M, Lafage-Proust M-H. Physiopathologie de l'osteodystrophie rénale. *Rev Rhum* 2012 ; 79 : 18 - 21.

142-Toussaint N P, Kerr PG. "Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease: implications and management." *Nephrology (Carlton)* 2007; 12(5): 500-509.

143- Hruska K. New concept in renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2755-60.

144 - Brown EM, Bilezikian J. Homeostatic mechanisms regulating extracellular and intracellular calcium metabolism. In: ed. « The Parathyroids ». New York: Raven Press 1994; 15-33.

145 - Parfitt AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: A disorder of growth. *Kidney Int* 1997 ; 52 : 3-9.

146 - Fournier A, Oprisiu R, verneau Y, Hardy P, et al. Apports de la biologie moléculaire à la physiopathologie de l'hyperparathyroïdie de l'insuffisance rénale. (1ère partie). Rôle du calcium et du magnésium dans la sécrétion de la synthèse de l'hormone parathyroïdienne à l'échelon cellulaire.(2ème partie) Rôle du phosphore, de la vitamine D et de l'acidose et synthèse de l'hormone parathyroïdienne à l'échelon cellulaire.(3ème partie) Hyperplasie parathyroïdienne et interférence du diabète, de la ménopause, de l'aluminium et de l'hormone

de croissance. Presse Med 1998; 27: 1338-48; 1349-54; 1355-61.

147- 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.

148 - Mannstadt M, Drüeke T. Récepteurs de l'hormone parathyroïdienne : du clonage aux implications physiologiques, physiopathologiques et cliniques. Néphrologie 1997; 18: 5-10.

149 - Bardin T. Musculoskeletal manifestations of chronic renal failure 2003; 15(1): 48-54.

150 - Lund RJ, Davies MR, et al. Successful Treatment of an Adynamic Bone Disorder with Bone Morphogenetic Protein-7 in a Renal Ablation Model 2004; 15 (2):359-369.

151- Monier Faugere M, Malluche H. Role of cytokines in renal osteodystrophy. Curr Opin Nephrol Hypertens 1997 ; 6 : 327-32.

152 - Fournier A, Marie A, EL Esper N, et al. Osteodystrophie rénale. Aspects clinico-radiologiques, physiopathologie et traitement. Encyclopédie Médico-chirurgicale, Néphrologie Urologie 1994 ; 18 : 43-10.

153 - 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.

154 - 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.

155 -Bushinsky DA. Bone disease in moderate renal failure: cause, nature and prevention. Annu Rev Med 1997; 48: 167-76.

156 -.Shao J, Wang Z, Yang T, et al. Bone regulates glucose metabolism as an endocrine organ through osteocalcin. Int J Endocrinol 2015; 967673

157 - P ducy, C Desbois at al . Increased bone formation in osteocalcin deficient mice Nature 1996; 382(6590): 448.52.

158-Loamshivili KA, khawandi W, et al. reduced plasma pyrophosphate level in hemodialysis patients j Am soc nephrol 2005; 16(8): 2495-500.

159- I Brown, JP Delmas, PD Malaval. Serum alkaline phosphatase and urinary hydroxyproline excretion. J. Clin. Invez 1985 : 76 : 2254 -2258.

160 -Marangon C. Stoermann-Chopard A. Trombetti R. Rizzoli P-Y. Ostéodystrophie rénale, revue et mise au point 2002 ; 2 :21973.

161 - Ek-Rylander B, Flows M, Wendel IM, Heinegard D, Anderson G. Dephosphorylation of osteopontin and bone sialoprotein by osteoclastic tartrate resistant acid phosphatase. *J Biol Chem* 1994; 269: 14853-6.

162- Malluche HH, Juvin R, Allen SH, Faugere MC. Serum Resistant acid phosphatase reflects osteoclastic resorption better than PTH in dialyzed patients. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 337.

163 - Hassager C, Jensen LT, Podenphant J, Thomsen K, Christiansen C. The carboxy-terminal pyridinoline cross-linked telopeptide of type I collagen in serum as a marker of bone resorption: the effect of nandrolone decanoate and hormone replacement therapy. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 30-3.

164 -Benamera H, Lefèvre J, Deburea A, Gaultiera C. Coronaropathie et angioplastie coronaire dans l'insuffisance rénale dialysée. *Ann Cardiol Angeiol* 2007; 56:10–15.

165 - Speer MY, Giachelli CM. Regulation of cardiovascular calcification. *Cardiovasc Pathol* 2004; 13: 63-70.

166 - Go As, Chertow Gm, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl.J.Med* 2004; 351: 1296-305.

167 - USRDS. Dialysis Morbidity and Mortality Study *Am J Kidney Dis* 1997; 30: S67-85.

168 - Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, et al. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes : A 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 622-9.

169 - Parfrey PS. Is renal insufficiency an atherogenic state? Reflections on prevalence, incidence, and risk. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:154-156.

170 -Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 381-7

171 - Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 32: 286-290.

172 -Parfrey PS, Collingwood P, Foley RN, Bahrle A. Left ventricular disorders detected by M-mode echocardiography in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1328-1331.

173 - Harnett JD, Murphy B, Collingwood P, et al. The reliability and validity of echocardiographic measurement of left ventricular mass index in hemodialysis patients. *Nephron* 1993 ; 65: 212-214.

174 - Rbaibi A, Zemraoui N, El Kharras A, El Amrani M et al. Bloc auriculo-ventriculaire chez les patients hémodialysés : à propos de quatre cas. *Research fr* 2014; 1:1091.

175 - Ichimoto E, Kobayashi Y, Ijima Y, Kuroda N, Kohno H, Komuro I. Long-term clinical outcomes after sirolimus- eluting stent. Implantation in dialysis patients. *Int Heart J* 2010 ; 51: 92-97.

176 - Recommandations pour la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (**Afssaps**) Mars 2005.

177 -Washida N, Wakino S, Hayashi K, Kuwahara T, Itoh H. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts silent cerebrovasculaer diseases in patients with end-stage renal diseases. , *J atheroscler thromb* 2010; 17: 165-72.

178 - Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: à national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(5): 607–17.

179 - Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: 10–7.

180 - Jono S, Shioi A, Ikari Y, Nishizawa Y. Vascular calcification in chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab* 2006 ; 24 :176–81.

181 -Drechsler C, S.Pilz et al. Vitamin D. Deficiency is associated with Sudden Cardiac Death, Combined Cardiovascular Events, and Mortality in Hemodialysis Patients *Eur heart* 2010 ; 31(18) : 2253-61.

182 - Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, et al. Daily oral 25-hydroxycholecalciferol supplementation for vitamin D deficiency in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism and bone markers. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(11): 3670-6.

183 - Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 771–80.

184 -Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446–56.

- 185 - Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, Emoto M, Tahara H, Koyama H, et al.** Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a hemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 179–84.
- 186 - Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K.** Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008; 168: 397–403.
- 187- Fahrleitner-Pammer A, Herberth J, Browning S R, Obermayer-Pietsch B, Wirnsberger G, Holzer H, Dobnig H, Malluche HH.** Bone markers predict cardiovascular events in chronic kidney disease, *J. Bone Miner. Res* 2008; 23: 1850–1858.
- 188 - Grabner A, Amaral AP, Schramm K, Singh S, et al .** Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy. *Cell Metab* 2015 ; 22(6) : 1020-32.
- 189- National Kidney Foundation (K/DOQI).** Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 1-154.
- 190 - Coen G, Ballanti P, Bonucci E, et al.** Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2294-2302.
- 191 -Urena P, De Vernejoul MC.** Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients 1999 ; 55: 2141-2156.
- 192 - Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, et al .**Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3086-90.
- 193 - Pelletier S, Roth H, Bouchet JL, et al .**Mineral and bone status in French maintenance hemodialysis patients: comparaison between June 2005 and June 2008. *Nephrol. Ther* 2010; 6:11-20.
- 194 - Pelletier S, Fouque D.** Mineral and bone metabolism in dialysis towards unified patient care. *NephrolTransplant.J* 2011; 26:7-9.
- 195 - Diagnosis of CKD–MBD: Biochemical abnormalities.** *Kidney Int* 2009; 76:S22-49.
- 196 - Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis.** Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) KDIGO. *Kidney Int* 2017; 7(1): 1-59.

- 197 - .Gauci C, Morrane O, Fouqueray B et al.** Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008, 19: 592-598.
- 198 - Eisman J:** Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: An affirmative view. *J Bone Min Res* 1995 ; 10: 1289-1293.
- 199 - Ramirez JA, Emmett M, White MG, et al.** The absorption of dietary phosphorus and calcium in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1986, 30: 753-759.
- 200 - Portale AA, Halloran BP, Morris RC.** Dietary intake of phosphorus modulates the circadian rhythm in serum concentration of phosphorus. Implications for the renal production of 1, 25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest* 1987, 80: 1147-1154.
- 201 - Eknoyan Levin A, Levin NW.** National Kidney Foundation (K/DOQI), clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Disent* 2003 ; 42 : 1-201.
- 202 - Jean G.** Les nouvelles cibles biologiques du métabolisme minéral et osseux selon les *Kidney disease improving global outcomes* 2009 ; 156-158.
- 203 - Slatopolsky E, Finch J, Clay P, et al.** A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 2000; 58: 753-761.
- 204 - Monier Faugere MC, Geng Z, Mawad H, et al.** Improved assessment of bone turnover by the PTH- (1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1460-1468.
- 205 - Coen G, Bonucci E, Ballanti P, et al.** PTH 1-84 and PTH «7-84» In the noninvasive diagnosis of renal bone disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 348- 354.
- 206 - Fouque D, Roth H, London G, et al.** Short-term mortality risk factors in a large cohort of hemodialysis patients: Importance of nutritional parameters. : *World Congress of Nephrology*. Milano, Italy 2011; 80(4): 348-354.
- 207 - Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J.** Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH : the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 519 –30.
- 208- Qi Q, Monier Faugere MC, Geng Z, Malluche HH.** Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(4): 622–31.

- 209 - Park JC, Kovesdy CP, Duong U, Streja E, Rambod M, Nissenson AR, et al.** Association of serum alkaline phosphatase and bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. *Hemodialys Int* 2010 ; 14(2) : 182–92.
- 210 - Jean G, Souberbielle JC, Zaoui E, Lorriaux C, Mayor B, Hurot JM, et al.** Total and bone-specific alkaline phosphatases in hemodialysis patients with chronic liver disease. *Clin Biochem* 2012; 45(6): 436–9.
- 211 - Couttenye MM, D’Haese PC, Van Hoof VO, Lemoniatou E, Goodman W, Verpooten GA, et al.** Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11(6) :1065–72.
- 212 - Iimori S, Mori Y, Akita W, Kuyama T, Takada S, Asai T, et al.** Diagnostic use fullness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(1): 345–51.
- 213 - Damera S, Raphael KL, Baird BC, Cheung AK, Greene T, Beddhu S.** Serum alkaline phosphatase levels associate with elevated serum C-reactive protein in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79 (2): 228–33.
- 214 - Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, Krediet RT, Dekker FW, Wanner C, et al.** Bone alkaline phosphatase and mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(7): 1752–9.
- 215 - HAS .** Guide du parcours de soins, maladie rénale chronique de l’adulte. Haute Autorité de Santé. 2012.
- 216 - Jean G, Lataillade D, Genet L, Legrand E, Kuentz F, Moreau-Gaudry X, et al.** Impact of hypovitaminosis D and alfa calcidol therapy on survival of hemodialysis patients: results from the French ARNOS study. *Nephron Clin Pract* 2011; 118(2): 204-10.
- 217 - Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, et al.** Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009 ; 75: 88-95.
- 218 - London GM, Guerin AP, Verbeke FH, Pannier B, Boutouyrie P, Marchais SJ, et al.** Mineral Metabolism and Arterial Functions in End-Stage Renal Disease: Potential Role of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18(2) : 613-20.
- 219 - Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, London G, et al.** Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in hemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(9):1542-51.

220 - Roetker NS, Peng Y, Ashfaq A, Gilbertson DT, Wetmore JB. Adherence to Kidney Disease: Improving Global Outcomes Mineral and Bone Guidelines for Monitoring Biochemical Parameters. *Am J Nephrol* 2019 ; 49(3) : 225-32.

221 - HAS. Guide du parcours de soins maladie rénale chronique de l'adulte. Haute Autorité de Santé. 2013.

222- Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Ther Apher Dial* 2013 ; 17(3) : 247-88.

223 - Vicente Torregrosa J, Bover J, Cannata Andía J. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-M.M.). Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorders in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.) 2011; 10816.

224 - Gilles C, Moley M, Benlakehal B, Bousquet T. Séparation électrophorétique des iso-enzymes de la phosphatase alcaline par le Kit Hydra gel 15 Iso-PAL ; *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 2002 ; 17 : 395–400.

225 - Montagnaca R, Vitryb F, Schillingera F. Prise en charge par hémodialyse des patients octogénaires. *Nephrol Ther* 2007 ; 3: 249-62.

226 - Hayati F, Beladi Mousavi SS, Faramarzi M. Secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients in Khuzestan province, Iran. *J Parathyroid Dis* 2016 ; 4(2) : 43-47.

227- Ramilitiana B, Rakotoarivony S-T, Rabenjanahary T, Razafimahefa S-H. Profil épidémiologique et devenir des insuffisants rénaux chroniques bénéficiaires d'hémodialyse au CHU HJRB Antananarivo Madagascar *Rev Anest Rea Med Urg* 2010 ; 2: 11-14.

228 - Collado S, Coll E, Deulofeu R, Guerrero L, Pons M, Cruzado JM. Prevalence of cardiovascular disease in uremia and prevalence of cardiovascular risk factors. *Nephrologia* 2010; 30: 342-8.

229- Tobias B, Cora M-B, Claudia P, Daniela G. Morbidity and mortality on chronic hemodialysis : A 10-year Swiss single centre analysis *Swiss Med Wkly* 2011 ; 141: 1-8.

230 - Alfred K, Cheung M J, Sarnak GY, Johanna TD. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 353-62.

231 - Kong X, Zhang L, et al. Mineral and bone disorder in Chinese dialysis patients 2012; 13:116.

232 - Frimat L, Loos-Ayav C, Briançon S, Kessler M. Epidémiologie des maladies rénales chroniques. EMC-Néphrologie 2005 ; 2 : 139–157.

233 - Alhenc F G : Hypertension artérielle et insuffisance rénale chronique. Expertise collective INSERM 2005 ; 3:1-5.

234 - Mehier P, Burnier M, Pruijm M. Inégalité homme-femme face aux maladies rénales chroniques : mythe ou réalité ? Rev Med Suisse 2017; 13: 473-6.

235 - Kiss I, Kiss Z, Ambrus C, Szabó A, et al. Age- dependent parathormone levels and different CKD-MBD treatment practices of dialysis patients in Hungary - Results from a nationwide clinical audit BMC Nephrology 2013 ; 14: 155.

236 - Zouari L, Omri S, Turki S, Maâlej M, Charfi N, Ben Thabet J, Mahfoudh H, et al. Qualité de vie des insuffisants rénaux chroniques hémodialysés : à propos de 71 cas. La Tunisie médicale 2016 ; 94 (1) : 40-45.

237- Gbaguidi1 G, Houehanou CY, Amidou SA, Vigan J, Houinato DS, Lacroix P. Insuffisance rénale chronique : prévalence et facteurs associés dans une population rurale au Bénin. Communications orales / Néphrologie & Thérapeutique 2020; 2: 245–265.

238 - Stevens C, Mulyadi L, Munro S, Lingard J, Bermingham M. Body Fat Distribution and Total Body Fat as Risk Factors for Micro albuminuria in the Obese. Ann Nutr Metab 2001; 45: 67–71.

239 - Mino0 F, Mahdavi-Mazdeh M, Abbasi MR, Sohrabi S. Impact of the severity of obesity on micro albuminuria in obese normotensive no diabetic individuals. J Renal Inj Prev 2015; 4(2): 34-38.

240 - Praga M, Hernandez E, Herreo JC, et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. Kidney Int 2000; 58:2111-8.

241 - Ritz E, Koleganova N. Obesity and chronic kidney disease. Semin Nephrol 2010; 29: 504–11.

242 - Griffin KA, Kramer H, Bidani AK. Adverse renal consequences of obesity. Am J Physiol Renal 2008 ; 294: 685-96.

243 - Réseau épidémiologique et information en néphrologie. Nephrol Ther 2010 ; 6 : 25–184.

244 - Chang Y, Ryu S, Choi Y, Zhang Y, Cho J, Kwon MJ, et al. Metabolically healthy obesity and development of chronic kidney disease : A Cohort Study 2016 ; 164(5) : 305-12

- 245 - Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, et al.** Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004; 65:1870-6
- 246 - Sakemi T, Toyoshima H, Morito F.** Testosterone eliminates the attenuating effect of castration on progressive glomerular injury in hypercholesterolemic male Imai rats. *Nephron* 1994 ; 76: 469-76.
- 247 - Godet-Thobie H, Vernay M, Noukpoape A, Salanave B, Malon A, Castetbon K, et al.** Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans. *Bull Epidemiol Hebd* 2008; 49: 478-83.
- 248 - Weisstuch JM, Dworkin LD.** Does essential hypertension cause end-stage renal disease? *Kidney international. Supplement*, 01 May 1992; 36: 33-721.
- 249 - Glassock RJ, Menno Pruijma T, Battegayb E.** The rising tide of end-stage renal disease: what can be done? *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 291–6.
- 250 - USRDS.** Incidence and prevalence of ESRD. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (1): 538–49
- 251 - Battegay EJ, Lip GY, Bakris GL.** Taylor and Francis, Group editors Hypertension Principles and Practice 2009 ; 9 (28-29) : 497.
- 252 - Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J, Canaud B, Hecking E, Locatelli F, et al.** Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19: 108–20
- 253 - Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al.** Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes : The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-32.
- 254 - U S. Renal Data System :** Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases ; USRDS Annual Data Report 2009.
- 255 - Villar E, Chang SH, Mc Donald SP.** Incidences, Treatments, Outcomes, and Sex Effect on Survival in Patients With End-Stage Renal Disease by Diabetes Status in Australia and New Zealand. *Diabetes Care* 2007 ; 30(12) : 3070–6.
- 256 - Ouchoud C, Villar E, Frimat L, Fagot-Campagna A, Stengel B.** L'insuffisance rénale chronique terminale associée à un diabète : fréquence et conditions d'initiation du traitement de suppléance. *BEH* 2008 ; 43: 414–418.

- 257- Portolés J, López-Gómez J M, Aljama P, Tato AM.** Cardiovascular risk in hemodialysis in Spain: prevalence, management and target results (Mar Study) *Nefrologia* 2005; 25(3): 0-344.
- 258 - Tentori F, Wang M, Bieber BA, et al.** Recent Changes in Therapeutic Approaches and Association with Outcomes among Patients, with Secondary Hyperparathyroidism on Chronic Hemodialysis: The DOPPS Study. *CJASN* 2015 ; 10 (1) : 98-109.
- 259 - Fernández-Martín J L, Carrero Juan J, et al.** COSMOS: the dialysis scenario of CKD–MBD in Europe *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(7): 1922–1935.
- 260 - Cozzolino M.** CKD-MBD KDIGO guidelines: how difficult is reaching the ‘target’? *Clinical Kidney Journal* 2018; 11(1): 70–72.
- 261 - Ben Hamida F, Barbouche S, Helal I, Mondher O, et al .** Mineral and Bone Status in Tunisian Maintenance Hemodialysis Patients: The National Bone and Mineral Metabolism Observatory *J Nephrol Ther* 2017; 7: 3.
- 262 - Kong X, Zhang L, et al.** Mineral and bone disorder in Chinese dialysis patients a multicentre study *BMC Nephrology* 2012 ; 13:116.
- 263 - Douthat WG, Castellano M, Berenguer L, Alejandra GM, Arteaga J, Chiurchiu CR, et al.** High prevalence of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients on dialysis in Argentina. *Nefrologia* 2013; 33: 657-66.
- 264 - Mahamat A G, Elhadji G, Fary KA, Mouhammadou M, et al.** Evaluation of Phosphocalcic Profile of Dakar Chronic Hemodialysis and Comparison with KDIGO Recommendations *Int J Nephrol and Kidney Failure* 2015 ; 101 : 2380-5498
- 265 - Alaoui F, Alaoui S, Boudal F, et al.** Lien entre l’hypertension artérielle et troubles minéralo-osseux chez les hémodialysés chroniques. *Néphrologie, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc* 2016 ; 12 : 288–332.
- 266 - El Hebil M, Hamdi F, El Alaoui F, et al.** Évolution des paramètres phosphocalciques chez les patients hémodialysés chroniques entre 2010 et 2017. *Néphrologie, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc* 2017; 13: 344–388.
- 267 - Rajbhandari A, Kumar Agrawal R, Baral A, et al .** Estimation of serum vitamin D, calcium and phosphorus in chronic kidney disease ; *MJSBH* 2017 ; 16(1) : 30.
- 268 - Van Overmeire L, Delanaye P, JM Krzesinski.** Nouveautés dans la prise en charge médicale des anomalies du bilan phosphocalcique chez le patient hémodialysé 2007 ; 62 (5-6) : 360-365.

269 - Portale A, Halloran B, Morris RC. Dietary intake of phosphorus modulates the circadian rhythm in serum concentration of phosphorus. Implications for the renal production of 1, 25-dihydroxyvitamin D; *J Clin Invest* 1987; 80 (4): 1147-1154.

270 - Cynober L, Ekindjan OG. Le métabolisme phosphocalcique normal, 5, Paris : Moniteur Internat ; 1988: 15-8.

271 - Haris A, Richardson RM. Biochemical effects of high dialysate calcium in hemodialysis patients with hyperparathyroidism: a 10-month study. *ASAIO J* 2003; 49:70–3.

272- Sadlier, D M, Magee CC. Prevalence of 25(OH) vitamin D (calcidiol) deficiency at time of renal transplantation: a prospective study. *Clin Transplant* 2007; 21(6): 683-8.

273 - Clayton P, Singer R. 25-Hydroxyvitamin D levels in prevalent Australian dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2009; 14(6): 554-9.

274 - Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387-91.

275 - Souberbielle, J.C .G Friedlander et al 2006. Practical considerations in PTH testing *clin chim acta* 2006; 366 (1-2): 81-9.

276-- Thierry-Palmer M, Henderson VM, Hammali RE, Cephas S, Palacios C, Martin BR, et al. Black and white female adolescents lose vitamin D metabolites in urine. *Am J Med Sci* 2008; 335: 278–83.

277- Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, Neves KR, Canziani ME, Draibe SA, et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 73(6): 771–7.

278 - Hadded S, Hajji M, Ghezal E, Cheikh M, Agrbi S, Chargui S, Ben Hamida F, Barbouch S, Ben Abdallah T. Les caractéristiques épidémiocliniques et biologiques de la prise en charge des patients en hémodialyse chronique à Tunis : étude mono centrique de 84 cas 2018 ; 7 :134.

279 - Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44(5- 3): 34–8.

280 - Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int* 2006; 70 (2): 351–7.

- 281 - Pei Y, Hercz G, Greenwood C, Segre G, Manuel A, Saiphoo C, et al.** Risk factors for renal osteodystrophy: A multivariant analysis 1995; 10(1): 149-56.
- 282 - Ait Menssour FZ.** Profil biologique des hyperparathyroïdies secondaires chez les insuffisants rénaux chroniques. Service de biochimie .hôpital militaire Avicenne Marrakech. Thèse de Doctorat en Médecine -2018.
- 283 - Felsenfeld AJ, et al.** Proliferation in hyperplastic human and normal rat parathyroid glands: role of phosphate, calcitriol, and gender 2003 64(6): 2311-7.
- 284 - Naveh-Many T, Almogi G, Livni N, Silver J.** Estrogen receptors and biologic response in rat parathyroid tissue and C cells. J Clin Invest 1992; 90(6): 2434-8.
- 285 - Delanaye P, Souberbielle J-C, Lafage-Proust M-H, Jean G, Cavalier E.** Can we use circulating biomarkers to monitor bone turnover in CKD haemodialysis patients? Hypotheses and facts. Nephrol Dial Transplant 2014; 29(5): 997-1004.
- 286 - Urena P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC.** Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients .J Am soc Nephrol 1996 ; 7 : 506-12.
- 287 - Román-Flores A, Melchor-López A, Huerta-Ramírez S, Cerda-Téllez F, Elizalde-Hernández PD, González-Andujo A, Valdés-Solís E.** Use of alkaline phosphatase as alternative marker to parathyroid hormone in the diagnosis of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease ; Med Int Mex 2015 ; 31 (6) : 650-659.
- 288 - Jean G, Souberbielle JC, Granjon S, Lorriaux C, Hurot JM, Mayor B, et al.** Quels marqueurs osseux chez les patients hémodialysés: phosphatases alcalines osseuses ou β -Cross Laps ? j.nephro 2013 ; 638-6.
- 289 - Malluche HH, Faugere MC.** Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. Kidney Int 1992 ; 42: 62-7.
- 290 - Urena P, Prieur PH, Petrover M .** Phosphatase alcaline d'origine osseuse chez les patients hémodialysés .presse Med 1996 ; 25 :1320-5.
- 291 - Hruska KA, Tritelbaum SL.** Renal osteodystrophy. N Eng J Med 1995; 333: 166-74.
- 292- Delanaye P, Dubois BE, Jouret F, Krzesinski J-M, Moranne O, Cavalier E.** Parathormone and bone-specific alkaline phosphatase for the follow-up of bone turnover in hemodialysis patients: Is it so simple? Clin Chim Acta 2013 ; 417:35.

- 293 - Marie PJ, Lomri A, de Verjoul MC.** Relationship between histomorphometric features of bone formation and bone cell characterization in vitro in renal osteodystrophy. *J Clin Endocrinol metab* 1989; 69: 1166-73.
- 294 - Bachetta J, A Jolivot, et al .** Parathormone and chronic kidney disease *Nephro ther* 2007 ; 3 :133-8.
- 295 - Slatopolsky E, J Finch, et al.** Inter method variability in PTH measurement implication for the care of CKD patients. *Kidney int* 2000; 2: 345-5.
- 296 - Urena P, Kurbrusly M, Mannstadt M.** Tthe renal PTH/PTHrP receptor is down regulated in rats with chronic renal failure .*Kidney Int* 1994 ;45 : 605-11.
- 297 - Bah AO, Kaba ML, Toussou E.** Complications cardiovasculaires de l'insuffisance rénale chronique dans le service de néphrologie du CHU Donka à Conakry 2006 ; 3: 7-9.
- 298 - Renaud H, Atik A, Hervé M, Moriniere P, Hocine C, Belbrik S, Fournier A.** Evaluation of vascular calcinosis risk factors in patients on chronic hemodialysis: Lack of influence of calcium carbonate. *Nephron* 1988; 48: 28-32.
- 299 - Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA, Ackrill P.** Vascular, calcification in long-term hemodialysis patients in a single unit : A retrospective analysis. *Nephron* 1997; 77: 37-43.
- 300 - Shinzato T, Nakai S, Akiba T, et al.** Report of the annual statistical survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy in1996*Kidney Int* 1999; 55: 700-12.
- 301 - Paoletti E, Bellino D, Casottana P, Rolla D, Cannella G.** Left ventricular hypertrophy in non-diabetic predialysis CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 320-327.
- 302 - Nardi E, Palermo A, Mulè G, et al.** Left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Hypertens* 2009; 27: 633-641.
- 303 - Lacquaniti A, Bolignano D, Donato V, Bono C, Fazio MR, Buemi M.** Alterations of Lipid Metabolism in Chronic Nephropathies : Mechanisms, Diagnosis and Treatment. *Kidney Blood* 2010; 33: 100–10.
- 304 - London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, et al.** Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731-1740.
- 305 - Goodman WG, London G, Amann K, Block GA, et al.** Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 572–579.

- 306 - Raggi P, Boulay A, Amin N, Dillon M, et al.** Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695–701.
- 307- Sayarlioglu H, Acar G, Murat , Orcun Altunoren S, Coskun Yavuz Y, Nacar AB, Ekrem Dogan E .** Prevalence and risk factors of valvular calcification in hemodialysis patients .*Int J Kidney Dis* 2013; 7: 129-34.
- 308 - Rufino M, Garcia S, Jimenez A, Alvarez A, Miquel R, etal.** Heart valve calcification and calcium x phosphorus product in hemodialysis patients: Analysis of optimum values for its prevention; *Kidney International* 2003; 63: 115–118.
- 309- Vigan J, Ahoui S, Hounsou D, Kpéhouédo Goudoté AC, et al.** Hypertrophie ventriculaire gauche chez les hémodialysés chroniques du CNHU-HKM de Cotonou *Nephrol ther* 2016 ; 12(5) : 292-293.
- 310 - Ait Faqih S, Noto-Kadou-Kaza B, Abouamrane LM, et al.** Calcifications valvulaires chez l'hémodialysé au Maroc. *The Pan African Medical Journal* 2016; 24:115.
- 311- De Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, Hsu CY, Chertow GM.** The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease. *JAm Soc Nephrol* 2002; 13: 2762–9.
- 312 - Nizeta A, Cavalier E, Stenvinkelb P, Mathias Haarhausb M, et al.** Bone alkaline phosphatase : an important biomarker in chronic kidney disease mineral and bone disorder 2019 ; 32125-4.
- 313 - Coen G, Mazzaferro S, Bonucci E, Ballanti P, Massimetti C, Donato G, et al.** Treatment of secondary hyperparathyroidism of predialysis chronic renal failure with low doses of 1, 25(OH) 2D3: humoral and histomorphometric results 1986; 12(5-6): 375-82.
- 314 - Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al.** Systematic review: vitamin D and cardio metabolic outcomes 2010; 152: 307-314.
- 315 - Kestenbaum BR, Adeney KL, Shlipak MG, et al.** Incidence and progression of coronary calcification in chronic kidney disease : The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Kidney Int* 2009; 76: 991-998.
- 316 - Gbaguidi A, Agboton C, Gbaguidi H, Davodoun T, Dueymes JM.** Évaluation du profil phosphocalcique des patients hémodialysés. *Nephrol Ther* 2012 ; 8: 318.

317- Laradi A, Babinet F, Cremault A. Profil épidémiologique et statut phosphocalcique des patients incidents pris en dialyse entre octobre 2010 et avril 2011. Comparatif avec l'ensemble des patients incidents de l'Observatoire photographe. *Nephrol Ther* 2011 ; 7: 421.

318 - Samaké M, Kodio A, Yattara H, Coulibaly M, et al. Calcium and phosphate measurements of patients performing chronic hemodialysis in the nephrology and hemodialysis department of the Point G Teaching Hospital. *Health Sci. Dis* 2019 ; 20 (6).

319-Pelletier S, Roth H, Bouchet J-L, Druke TB, Hannedouche T, Jean G, et al. Évolution de la prise en charge des troubles minéraux et osseux des patients hémodialysés en France entre 2008 et 2012 : Observatoire national du métabolisme minéral et osseux. *Néphrologie Thérapeutique* 2016 ; 12(3) : 171-7

320 - Djukanovich L, Dimkovich N, Marinkovich J, Djurich Z, Knezevich V, Lazarevich T, Ljubenovich S, Markovich R, Rabrenovich V. Association between Hemodialysis Patient Outcomes and Compliance with KDOQI and KDIGO Targets for Mineral and Bone Metabolism. *Nephron* 2016; 132(3): 168-74.

321 - Benabdellah N, Karimi I, Bentata Y, Yacoubi H, Haddiya I. Statut phosphocalcique en hémodialyse chronique dans l'Orient Marocain : Evaluation de l'adhésion aux recommandations K/DOQI et KDIGO. *The Pan African Medical Journal* 2013; 16: 23.

322 - Cozzolino M. CKD-MBD KDIGO guidelines: how difficult is reaching the 'target'? *Clinical Kidney Journal* 2018 ; 11 (1) :70-72.

ANNEXES

Fiche de renseignement

I-Données relatives au patient :

Dossier : Sexe : F M

Service..... Adresse /Tel

Nom & Prénom :

Date de naissance ou âge...

Situation familiale.....

Origine (région)

Grade : civil PCA militaire

II- Données cliniques du patient :

Tension artérielle

Poids

Taille

IMC

III-Etiologies de l'insuffisance rénale :

Diabète : non oui

HTA non oui

Néphropathies glomérulaires : non oui

Maladies systémiques non oui

Néphropathies interstitielles non oui

Autres pathologies : non oui

IV-Date du début de la dialyse :

Lieu de l'hémodialyse :

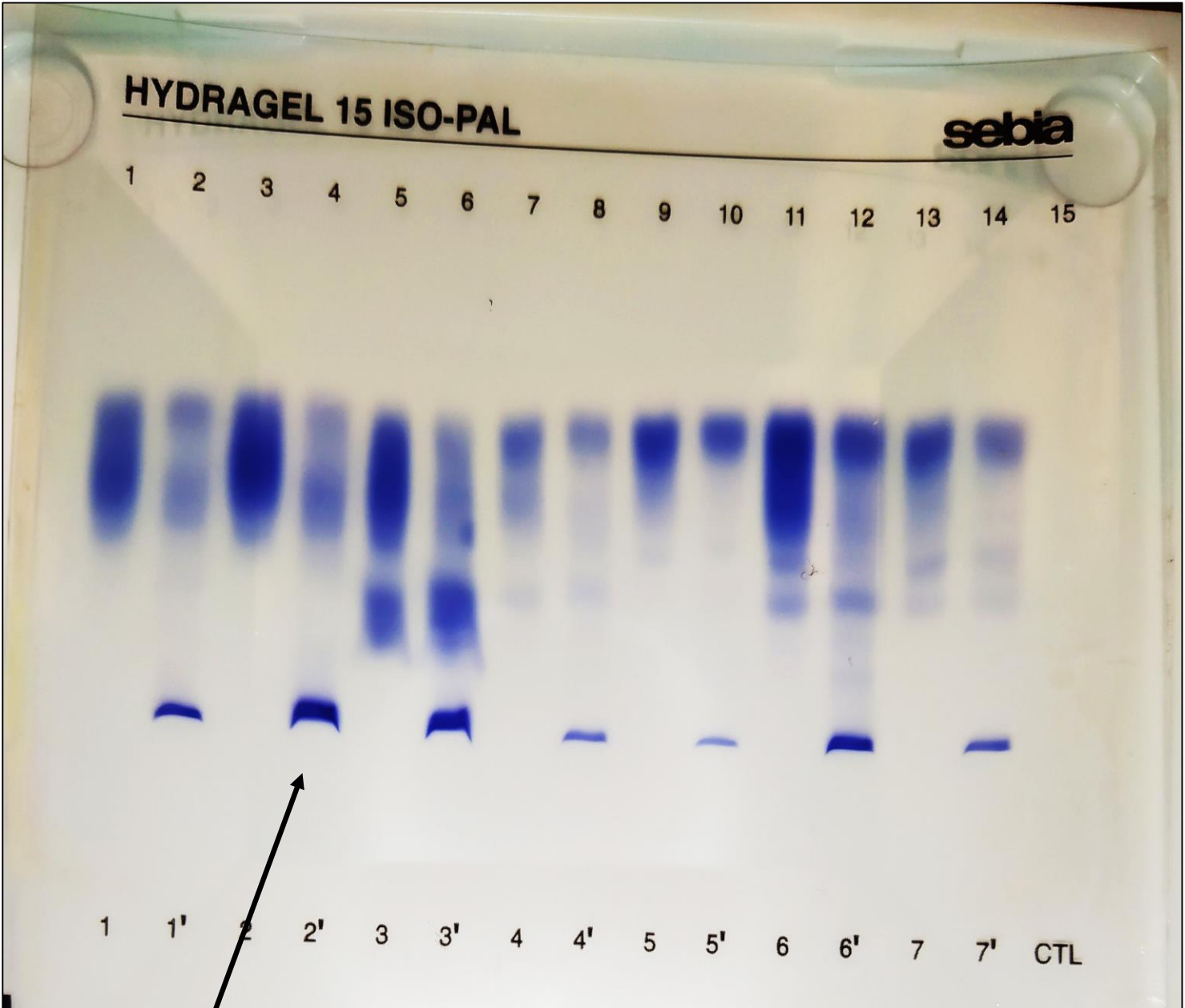
Fréquence de l'hémodialyse (nombre de séances) :

V- traitement reçu :

Antihypertenseurs :	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>
Antidiabétiques :	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>
Chélateurs de phosphate :	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>
Calcimimétiques :	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>
Traitement vitaminique :	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>
Autres :	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>

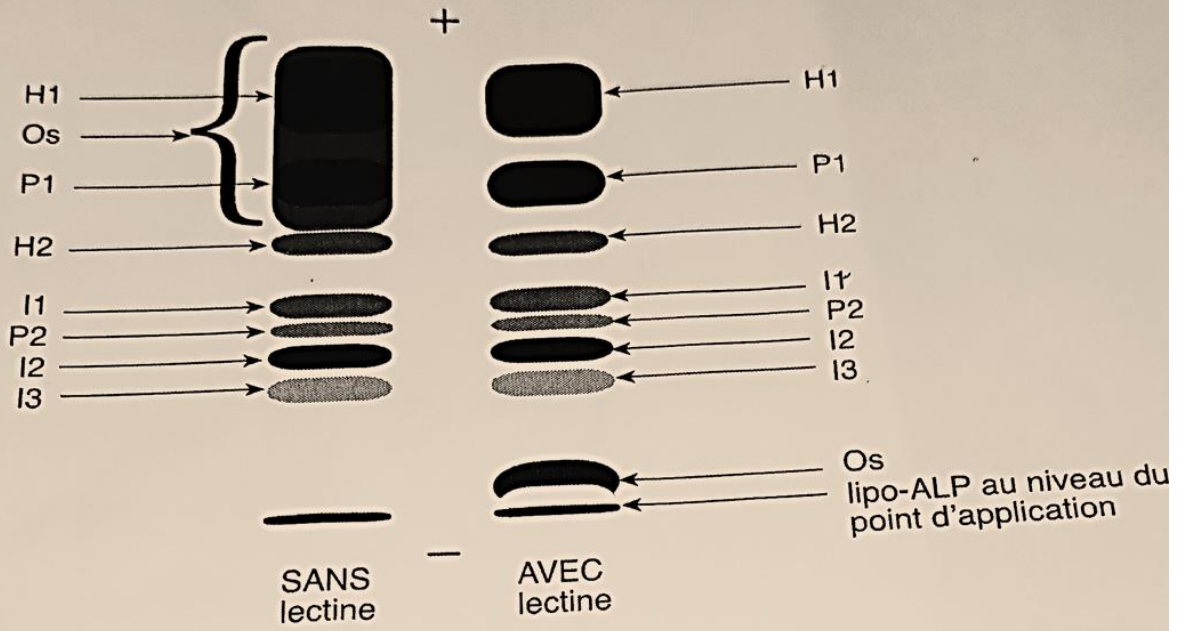
VI-complications cardiovasculaires liées à la maladie rénale chronique :

HVG :	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>
Calcifications valvulaires :	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>
Complications ischémiques :	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>
Autres complications	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>



Fraction osseuse précipitée

ELECTROPHORÉTIQUES



sebia

Examen du : 17/09/2018

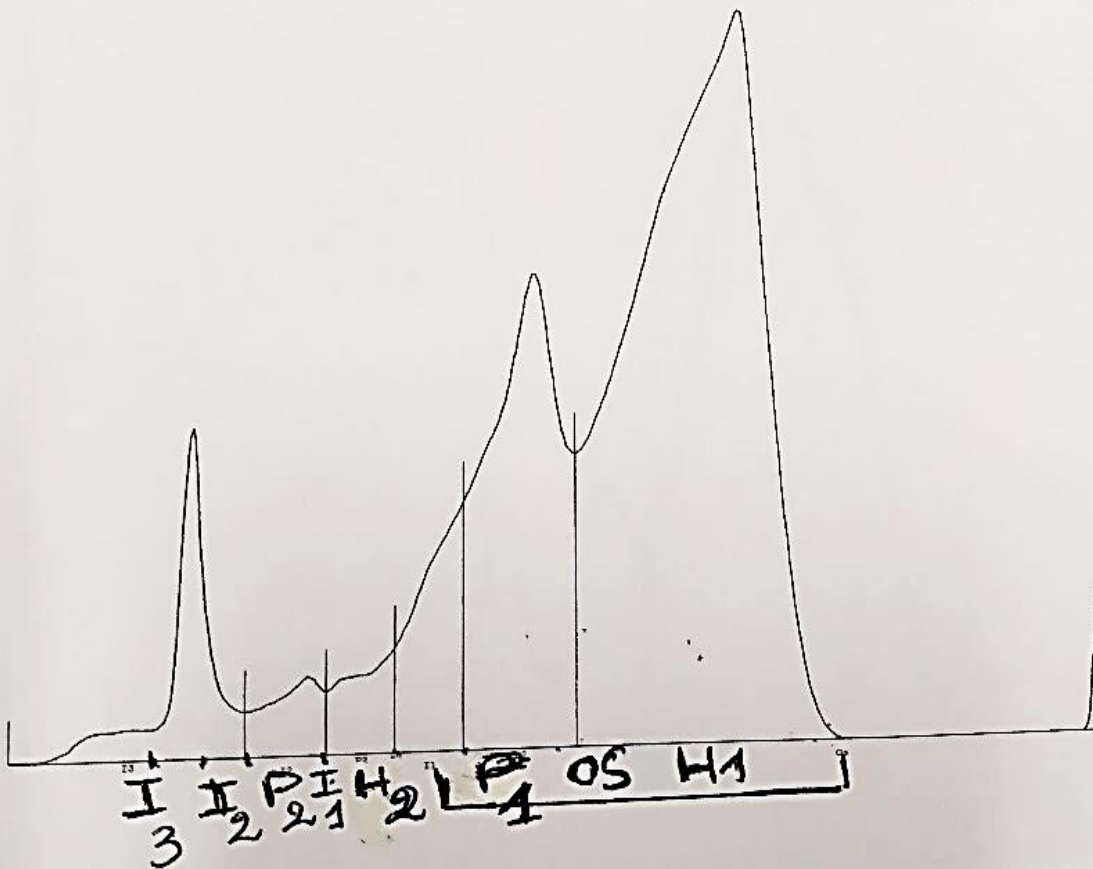
No :



Electrophorèse des ISO-PAL

Sur gel d'agarose (Hydragel)

sans Pectine



sebia

Examen du : 17/09/2018

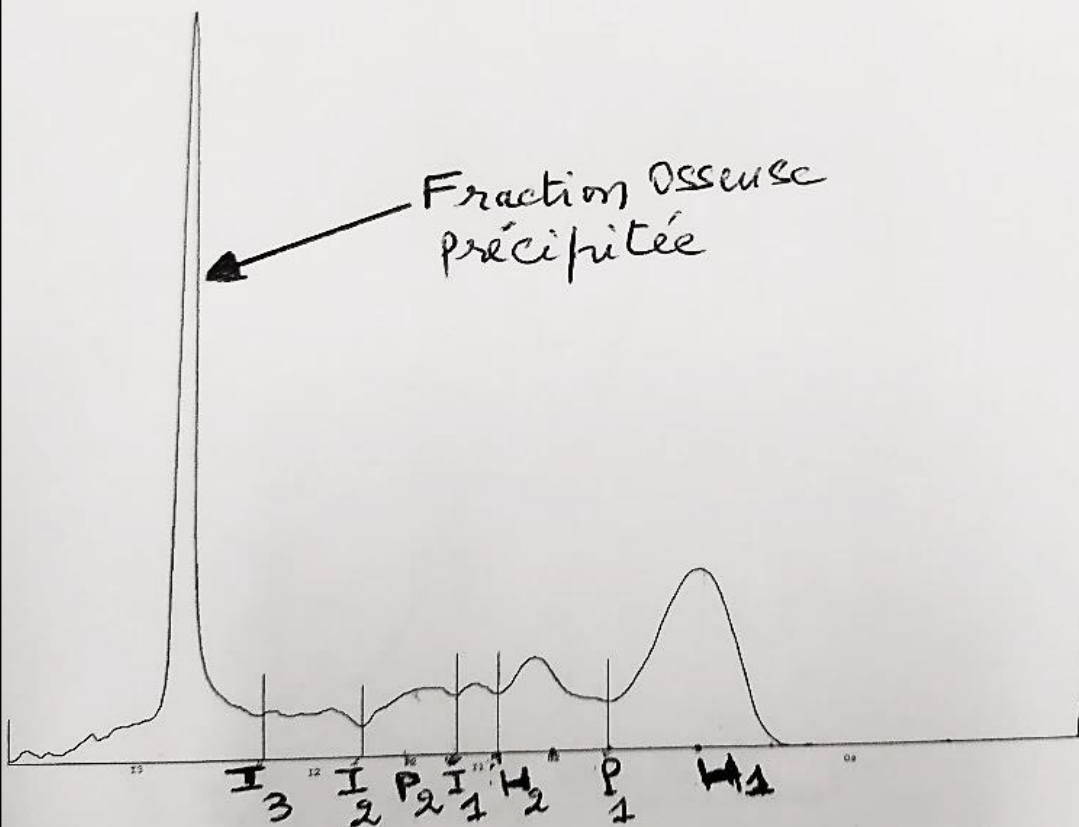
No :



Electrophorèse des ISO-PAL

Sur gel d'agarose (Hydragel)

Avec Lectine



Résumé

Introduction

L'étude du métabolisme phosphocalcique a un intérêt majeur dans le diagnostic et la prévention des complications osseuses et cardiovasculaires chez les patients hémodialysés. Elle permet de limiter le recours à la biopsie osseuse. L'objectif de notre étude est d'analyser les aspects biologiques des troubles minéraux et osseux, chez les patients hémodialysés chroniques et d'estimer le pourcentage des patients qui répondent aux cibles requises par les recommandations des Kidney Disease Improval Global Outcomes (KDIGO).

Méthodes :

Nous avons mené une étude transversale analytique sur une période de 3 ans portant sur l'évaluation des troubles osseux et de leurs complications chez les patients insuffisants rénaux traités par hémodialyse et répondant aux critères de sélection. En dehors du bilan phosphocalcique standard (calcémie, phosphatémie), nous avons évalué le statut vitaminique D par le dosage de la vitamine D totale (25OHD). Nous avons apprécié le remodelage osseux par le dosage de la parathormone et la phosphatase alcaline osseuse (PAL os), ainsi que le lien entre les troubles osseux et la survenue des complications cardiovasculaires. L'analyse statistique a été réalisée sur logiciel STATISTICA 11.

Résultats :

109 patients urémiques chroniques traités par hémodialyse, étaient retenus pour la présente étude. L'âge moyen des patients est de $54,85 \pm 15,42$ ans et un sexe ratio de 1,01. La durée moyenne de dialyse est de $5,37 \pm 3,03$ ans. La néphropathie initiale est surtout vasculaire (HTA) avec 33,02% et diabétique avec 25,68%. Les troubles phosphocalciques sont dominés par l'hyperphosphatémie (33,02%) et l'hypocalcémie (29,35%). L'hypoparathyroïdie avec une PTH inférieure à 2 fois la normale (<130 pg/ml) est observée chez 38,18% % des patients. L'hyperparathyroïdie définie pour une PTH supérieure à 9 fois la normale (>585 pg/ml) est retrouvée chez 18,18% des cas. La carence en vitamine D (<10 ng/ml) est prédominante retrouvée chez 37,61% des patients. L'étude des marqueurs du remodelage montre une corrélation significative positive entre la PTH et la PALos ($r = 0,36$; $p < 0,05$). L'analyse des variances montre une augmentation significative des taux moyens de la PALos chez les patients ayant des calcifications valvulaires (ANOVA : $p = 0,025$) et de la PTH et la PALos chez les patients ayant des ischémies cardiovasculaires (ANOVA : $p = 0,032$ et $p = 0,020$; respectivement). Le taux d'adhésion globale des patients aux cibles biologiques recommandées par les KDIGO était de 13,76%.

Conclusion :

D'après nos résultats, la PALos semble être le marqueur le plus pertinent aussi bien du remodelage osseux que de l'estimation du risque cardiovasculaire chez les hémodialysés. La PTH n'est informative que lorsqu'on l'associe à la PALos. La carence majeure en vitamine D chez ces patients suggère son dosage systématique dans leur bilan de contrôle. Nous avons constaté un faible taux d'adhésion globale des patients aux cibles biologiques recommandées par les KDIGO, cela est probablement lié à des facteurs de résistance aux traitements en rapport avec les comorbidités des patients ou tout simplement que les cibles sont inatteignables.

Mots clés : Hémodialysés chroniques, PTH, PAL osseuse, Remodelage osseux, KDIGO.

Abstract

Introduction : The study of phosphocalcic metabolism has a major interest in the diagnosis and prevention of bone and cardiovascular complications in hemodialysis patients. It limits the need for bone biopsy. The objective of our study is to analyse the biological aspects of mineral and bone disorders in chronic hemodialysis patients and to estimate the percentage of patients who meet the targets required by the recommendations of Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).

Methods :

We conducted a cross-sectional analytical study, over a period of 3 years evaluating bone disorders and their complications, in patients chronic renal failure disease, treated with hemodialysis, meeting the selection criteria. Apart from, the standard phosphocalcic balance (calcemia, phosphatemia), we evaluated the vitamin D status, by the determination of total vitamin D (25OHD), we assessed the bone remodelling, by the dosage of parathyroid hormone (intact PTH) and bone alkaline phosphatase (PAL bone), as well as the link between bone disorders and the occurrence of cardiovascular complications.

The statistical analysis was carried out using STATISTICA 11 software.

Results :

109 chronic uremic patients treated by hemodialysis were selected for the present study. The mean age of the patients is 54.85 ± 15.42 years with a sex ratio of 1.01. The mean duration of dialysis is 5.37 ± 3.03 years. The initial nephropathy is mainly vascular (HTA) with 33.02%, and diabetic with 25.68%. Phosphocalcic disorders are dominated by Hyperphosphatemia (33.02%) and Hypocalcemia (29.35%). Hypoparathyroidism with PTH less than 2 times normal (<130 pg/ml) is observed in 38.18% of patients. Hyperparathyroidism defined for PTH greater than 9 times normal (> 585 pg / ml) is found in 18.18% of cases. Vitamin D deficiency (<10 ng/ml) is predominant, found in 37.61% of patients. The study of remodelling markers shows a significant positive correlation between PTH and PALos ($r = 0.36$; $p < 0.05$). The analysis of variances shows a significant increase in the mean levels of PALos in patients with valvular calcifications (ANOVA: $p = 0.025$) and of PTH and PALos in patients with cardiovascular Ischemias (ANOVA: $p = 0.032$ and $p = 0.020$ respectively). The overall patient adherence rate to the biological targets recommended by the KDIGOs was 13.76%.

Conclusions : According to our results, PALos seems to be the most relevant marker, both for bone remodelling and for estimating cardiovascular risk in hemodialysis patients. PTH is only informative when it is associated with PALos. The major vitamin D deficiency in these patients suggests its systematic dosage in their check-up. We observed a low rate of overall adherence of patients to the biological targets recommended by the KDIGOs, this is probably linked to factors of resistance to treatment, related to the comorbidities of the patients

Keywords : Chronic hemodialysis patients, PTH, bone PAL, Bone remodeling, KDIGO

المخلص:

المقدمة: تحتل دراسة التمثيل الغذائي للفوسفور-كالمسيوم مكانة بالغة الأهمية في مجال التشخيص والوقاية من المضاعفات المتعلقة بالعظام، القلب والأوعية الدموية لدى المرضى المصابين بفشل كلوي، وتفاديا للجوء إلى الخزعة العظمية، تهدف هذه الدراسة إلى تحليل الجوانب البيولوجية التي تعنى باضطرابات المعادن والعظام لمرضى الفشل الكلوي المزمن، إضافة إلى تقدير النسبة المئوية للمصابين الذين يستوفون الأهداف المشروطة التي تتطلبها توصيات النتائج العالمية لتحسين أمراض الكلى، (كدييجو)

الاساليب: أجرينا دراسة تحليلية مقطعية مستعرضة لمدة 3 سنوات، لتقييم اضطرابات العظام والمضاعفات المترتبة عنها لدى 109 مريضاً من كلا الجنسين الذين يستوفون بمعايير الاختيار ويعانون من فشل كلوي مزمن عولجوا بغسيل الكلى. بصرف النظر عن التوازن الفوسفوري القياسي (كالمسيوم الدم، فوسفات الدم)، قمنا بتقييم حالة الفيتامين (د) بواسطة تحديد إجمالي الفيتامين (د) وقمنا بتقييم إعادة تشكيل العظام بواسطة جرعة هرمون الغدة الجار درقية والفوسفاتاز القلوي العظمي. تم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام برنامج التحليل الإحصائي ستاتستيكيا 11

النتائج: متوسط عمر المرضى 54.85 ± 15.42 سنة بنسبة جنس 1.01. متوسط مدة غسيل الكلى هو 5.37 ± 3.03 سنة. اعتلال الكلىة الأولى هو بشكل رئيسي ارتفاع الضغط الدموي بنسبة 33.02% ومرضى السكري بنسبة 25.68%. يسيطر فرط فوسفات الدم على الاضطرابات الفوسفورية (33.02%) ونقص كالمسيوم الدم (29.35%). لوحظ فرط نشاط جارات الدرقية مع أقل من مرتين طبيعي (>130 بيكوغرام / مل) في 38.18% من المرضى. تم العثور على فرط نشاط جارات الدرقية المحدد بأكبر من 9 مرات طبيعي (<585 بيكوغرام / مل) في 18.18% من الحالات. نقص الفيتامين D (>10 نانو غرام / مل) سائد يوجد في 37.61% من المرضى. تُظهر دراسة علامات إعادة التشكيل ارتباطاً إيجابياً مهماً بين هرمون الغدة الجار درقية والفوسفاتاز القلوي العظمي ($p = 0.36$; $p < 0.05$). يُظهر تحليل الفروق زيادة كبيرة في متوسط مستويات الفوسفاتاز القلوي العظمي لدى المرضى الذين يعانون من تكلسات الصمامات (ANOVA: $p = 0.025$) وهرمون الغدة الجار درقية والفوسفاتاز القلوي العظمي لدى المرضى الذين يعانون من نقص تروية القلب والأوعية الدموية (OVAAN: $p = 0.023$ و $p = 0.020$ على التوالي). كان المعدل العام للالتزام المريض بالأهداف البيولوجية التي أوصت بها كدييجو 13.76%.

الاستنتاجات: وفقاً لنتائجنا، يبدو أن الفوسفاتاز القلوي العظمي هو العلامة الأكثر صلة سواء لإعادة تشكيل العظام أو لتقدير أخطار القلب والأوعية الدموية لدى مرضى غسيل الكلى.

يكون هرمون الغدة الجار درقية مفيداً فقط عندما يرتبط بالفوسفاتاز القلوي العظمي. أمام نقص الفيتامين د لدى هؤلاء المرضى يتوجب علينا قياس نسبتها بشكل منتظم في فحصهم. لاحظنا انخفاض معدل الالتزام الكلي للمرضى بالأهداف البيولوجية التي أوصت بها كدييجو ربما يرتبط هذا بعوامل مقاومة العلاج المتعلقة بالأمراض المصاحبة للمرضى.

الكلمات الدالة: مرضى غسيل الكلى المزمن، هرمون الغدة الجار درقية، الفوسفاتاز القلوي العظمي، إعادة تشكيل العظام، كدييجو