

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE**  
**SCIENTIFIQUE**  
**UNIVERSITE ABDERRAHMANE MIRA DE BEJAIA**  
**FACULTE DE MEDECINE**

**THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES (DESM) NEPHROLOGIE**

**TROUBLES MINERAUX ET OSSEUX DES HEMODIALYSES**  
**CHRONIQUES A BEJAIA**

**Etude longitudinale, comparative des hémodialysés du groupe CHU  
traités de façon homogène selon les recommandations KGIDO 2009 et les  
hémodialysés non CHU traités selon les habitudes de leurs médecins**

**Présentée par :**

**Dr ZIANI MOULOUD**

**Maitre-assistant en néphrologie au CHU DE BEJAIA**

**Devant le jury composé de :**

**Pr M. HAMMOUCHE, Faculté de médecine d'Alger ..... Président**

**Pr MA. BOUBCHIR, Faculté de médecine de Tizi-Ouzou ..... Examineur**

**Pr M. BELKACEMI, Faculté de médecine d'Alger ..... Examineur**

**Pr M. SELLAMI, Faculté de médecine de Béjaïa ..... Examineur**

**Pr T. RAYANE, Faculté de médecine d'Alger ..... Directeur de thèse**

**Année universitaire : 2022/2023**

# *Remerciements*

Alors que ce travail prend fin, il me paraît indispensable et agréable d'émettre divers remerciements sincères.

A mon directeur de thèse :

**Pr RAYANE TAHAR, Professeur en néphrologie/dialyse et transplantation rénale, Président de la SANDt, Chef de service de néphrologie/dialyse et transplantation rénale du CHU Parnet**

Pour m'avoir guidé avec pragmatisme et clairvoyance dans ce travail pendant la durée de ce travail.

J'ai pu profiter de vos remarquables qualités d'enseignant, de votre appui scientifique, ainsi que de vos grandes qualités humaines et relationnelles, votre écoute et votre disponibilité.

Pour m'avoir encouragé et fait partager vos enthousiasmes, veuillez accepter mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance.

**Au Pr M. HAMMOUCHE, Professeur au service de néphrologie du CHU de Bab El Oued.**

Pour votre soutien moral, vos encouragements et pour avoir accepté de présider ce jury.

Nous souhaitons vous dire l'intérêt et le plaisir de travailler avec vous. Nous vous remercions de vous avoir fait confiance et d'avoir corédigé ce travail qui en appelle d'autres. Nous espérons que nous saurons transmettre votre enseignement.

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

**Au Pr MA. BOUBCHIR, chef de service de néphrologie du CHU de TIZI OUZOU.**

Pour votre disponibilité immédiate et vos remarques pertinentes. Nous vous remercions de nous avoir encouragé, soutenu et accompagné à la fois dans le domaine clinique et dans le domaine scientifique. Nous vous remercions de cette interaction toujours pertinente et enrichissante.

Ces quelques mots sont un témoignage sincère de notre reconnaissance et de notre profond respect envers vous.

**Au Pr BELKACEMI, Professeur au service de néphrologie du CHU Parnet.**

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail et de l'intérêt porté à celui-ci. Votre implication, votre exemple et votre expérience de la prise en charge des patients dialysés ne feront qu'enrichir et progresser ce travail.

Cher maître, veuillez accepter l'assurance de notre estime et de notre sincère respect.

**Au Pr M. SELLAMI, Professeur au service ORL du CHU de Béjaia**

Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une simplicité émouvante.

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de cette thèse de doctorat en sciences médicales.

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

# *Dédicace*

## *Je dédie ce travail*

### **A mon père**

Tu as été pour moi un exemple de réussite et de courage dans le travail. Tu as su nous transmettre ton perfectionnisme, ton opiniâtreté, qui nous ont guidé tout au long de ces années.

Tu m'as encouragé dans mes choix et tu m'as soutenue dans les moments difficiles. Je t'exprime ici tout mon amour et ma reconnaissance

### **A la mémoire de ma très chère mère**

Aucun mot ne pourrait exprimer le sentiment de ne pas t'avoir à mes côtés en ce moment, ce moment que tu attendais avec impatience, mais je remercie dieu de m'avoir donné la meilleur des mamans, attentionnée, attentive, aimable et toujours à nous pousser vers l'avant. Tu as été et tu seras toujours une mère exemplaire. Sans toi, ma vie et mon parcours n'aurais jamais été pareil.

De simples mots ne pourront exprimer toute l'admiration toute l'admiration et tout l'amour que j'ai pour toi, j'espère que tu es fière de moi.

Que ton âme repose en paix et que dieu t'accepte parmi les croyants.

### **A la mémoire de ma femme Faiza**

De là où tu es, sois fière de ce qu'est devenu ton cher mari. Que dieu apaise ton âme et que le paradis soit ton éternelle demeure.

### **A ma belle famille**

Vous êtes les étoiles qui illuminent ma vie, ces mots ne suffiraient pas à vous exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour vous. Je vous remercie de m'avoir soutenu et conseillé tout au long de mon parcours.

Que dieu consolide le lien sacré qui nous uni.

## **A Mon fils Mohamed Racim**

La lumière de mes jours, la source de mes efforts et la flemme de mon cœur.

## **Aux Dr SAIDI et Dr. KHERRAZ**

Je vous remercie pour votre patience et votre soutien lors de la réalisation de ce projet de thèse. Vous m'avez guidé tout au long de mon travail en m'apportant vos précieux et pertinents conseils.

## **A mon interne préféré Mahmoud**

Je te remercie pour ton énergie débordante, ta contribution à ce travail a été inestimable. Tu mérites tout mon respect et ma gratitude.

## **A Mr Nadir OUATAH**

Vous m'avez énormément soutenu durant mon parcours, vous m'avez apporté aide et encouragement à chaque fois que j'en ressentais le besoin.

**Aux responsables des 3 cliniques privées de Béjaïa**, pour avoir ouvert les portes et leur collaboration.

**Aux hémodialysés** qui ont accepté de contribuer dans cette étude.

**Aux équipes médicales et paramédicales du service de néphrologie/hémodialyse du CHU de Béjaïa.**

**Au personnel administratif et aux agents de service.**

Nous tenons enfin à remercier toutes celles et tous ceux qui ont recueilli les données utilisées dans ce travail, notamment les médecins néphrologues, résidents, internes, biologistes et ceux qui ont participé au recrutement et à l'exploration des patients durant les différentes phases de ce travail.

# TABLES DES MATIERES

<i>ABREVIATIONS ET ACRONYMES</i> .....	<i>I</i>
<i>LISTE DES TABLEAUX</i> .....	<i>IV</i>
<i>LISTE DES FIGURES</i> .....	<i>VII</i>
<i>INTRODUCTION</i> .....	<i>1</i>
<i>HISTORIQUE DES TMO-MRC</i> .....	<i>2</i>
<i>I.1. EMBRYOLOGIE DU REIN</i> .....	<i>3</i>
<i>I.2. ANATOMIE DU REIN</i> .....	<i>4</i>
I.2.1. Structure du rein.....	<i>4</i>
I.2.2. Vascularisation du rein.....	<i>5</i>
<i>I.3. HISTOLOGIE RENALE</i> .....	<i>6</i>
I.3.1. Le parenchyme rénal.....	<i>6</i>
I.3.1.1. Le néphron.....	<i>6</i>
I.3.1.1.1. Le corpuscule de Malpighi.....	<i>6</i>
I.3.1.1.2. Tube contourné proximal.....	<i>7</i>
I.3.1.1.3. Anse de Henlé.....	<i>7</i>
I.3.1.1.4. Tube contourné distal.....	<i>7</i>
I.3.1.2. L'interstitium rénal.....	<i>8</i>
I.3.2. L'Appareil juxta-glomérulaire.....	<i>9</i>
I.3.2.1. Les cellules granuleuses ou cellules myoépithélioïdes de RUYTER.....	<i>9</i>
I.3.2.2. La macula densa.....	<i>9</i>
I.3.2.3. Les cellules du lacis.....	<i>9</i>
<i>I.4. PHYSIOLOGIE DU REIN</i> .....	<i>10</i>
I.4.1. Une fonction exocrine.....	<i>10</i>
I.4.2. Une fonction endocrine.....	<i>11</i>
I.4.2.1. Sécrétion de la rénine.....	<i>11</i>
I.4.2.2. Sécrétion de l'érythropoïétine.....	<i>12</i>
I.4.2.3. La transformation de la vitamine D.....	<i>12</i>
<i>I.5. PHYSIOLOGIE PHOSPHOCALCIQUE</i> .....	<i>12</i>
I.5.1. Métabolisme du calcium.....	<i>12</i>
I.5.1.1. Répartition dans l'organisme.....	<i>13</i>
I.5.1.2. Absorption du calcium.....	<i>13</i>
I.5.1.3. Elimination du calcium.....	<i>14</i>
I.5.2. Métabolisme du phosphore.....	<i>15</i>
I.5.2.1. Répartition dans l'organisme.....	<i>15</i>
I.5.2.2. Absorption et régulation du phosphore.....	<i>15</i>
I.5.3. Régulation du métabolisme phosphocalcique.....	<i>17</i>
I.5.3.1. La parathormone PTH.....	<i>17</i>

I.5.3.2. La calcitonine .....	17
I.5.3.3. La vitamine D.....	18
I.5.3.3.1. Le rôle de la vitamine D.....	18
I.5.3.4. Fibroblast Growth Factor 23 .....	19
I.5.4. Le remodelage osseux .....	20
I.5.4.1. Phase quiescente.....	21
I.5.4.4. Phase d'inversion .....	21
I.5.4.5. Phase de formation ou de reconstruction osseuse .....	21
<i>II.1. DEFINITION.....</i>	<i>23</i>
<i>II.2. EPIDEMIOLOGIE.....</i>	<i>23</i>
<i>II.3. DEPISTAGE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE.....</i>	<i>24</i>
II.3.1. En médecine ambulatoire .....	24
II.3.1.1. Facteurs de risque d'insuffisance rénale chronique .....	24
II.3.1.2. Fréquence et technique de dépistage .....	25
II.3.2. En médecine du travail .....	25
<i>II.4. DIAGNOSTIC DE LA MRC .....</i>	<i>25</i>
II.4.1. Diagnostic positif .....	25
II.4.1.1. Affirmer la maladie rénale chronique .....	25
II.4.1.2. Préciser son stade et son rythme évolutif .....	26
II.4.2. Diagnostic étiologique .....	31
II.4.2.1. Interrogatoire.....	32
II.4.2.2. Examen clinique .....	32
II.4.2.3. Examens paracliniques .....	32
II.4.3 Les étiologies de la MRC .....	32
<i>II.5. LES CONSEQUENCES DE LA MRC.....</i>	<i>33</i>
II.5.1. Les complications cardio-vasculaires .....	33
II.5.1.1. L'hypertension artérielle .....	33
II.5.1.2 Athérosclérose et artériosclérose.....	34
II.5.1.3 Atteintes cardiaques .....	34
II.5.2 Les complications hématologiques.....	34
II.5.2.1. Anémie normochrome normocytaire arégénérative .....	34
II.5.2.2. Troubles de l'hémostase.....	35
II.5.3. Déficit immunitaire .....	35
II.5.4. Manifestations neurologiques .....	35
II.5.5. Syndrome urémique.....	35
II.5.6. Troubles hydro électrolytiques et acidobasiques.....	36
II.5.7 Dénutrition protéino-énergétique .....	36
II.5.8. Manifestations dermatologiques .....	36
II.5.9. Manifestations digestives .....	37
II.5.10. Troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux .....	37

<b>II.6. PRISE EN CHARGE DE LA MRC</b> .....	<b>37</b>
<b>II.6.1. Les mesures de néphroprotection</b> .....	<b>37</b>
<b>II.6.1.1. Adaptation du mode de vie</b> .....	<b>37</b>
<b>II.6.1.2. Traitement de l’HTA et/ou protéinurie</b> .....	<b>37</b>
<b>II.6.1.3 Eviction de l’exposition à des produits néphrotoxiques et de l’automédication</b> .....	<b>38</b>
<b>II.6.1.4. Prise en charge des complications cliniques et métaboliques</b> .....	<b>38</b>
<b>II.6.1.5. Le traitement de suppléance</b> .....	<b>38</b>
<b>II.6.1.5.1. La transplantation rénale</b> .....	<b>38</b>
<b>II.6.1.5.2. La dialyse</b> .....	<b>39</b>
<b>III.1. DEFINITION</b> .....	<b>40</b>
<b>III.2. LES PRINCIPES DE DIALYSE</b> .....	<b>41</b>
<b>III.2.1. La diffusion</b> .....	<b>41</b>
<b>III.2.2. L’ultrafiltration</b> .....	<b>41</b>
<b>III.2.3. L’adsorption</b> .....	<b>42</b>
<b>III.3. LES TYPES DE DIALYSE</b> .....	<b>43</b>
<b>III.3.1. L’hémodialyse</b> .....	<b>43</b>
<b>III.3.1.1. Un abord vasculaire</b> .....	<b>44</b>
<b>III.3.1.2. Le circuit extracorporel</b> .....	<b>46</b>
➤ <b>Le générateur</b> .....	<b>46</b>
➤ <b>Le dialysat</b> .....	<b>47</b>
➤ <b>La membrane</b> .....	<b>48</b>
<b>III.3.1.3. Planification de l’hémodialyse</b> .....	<b>49</b>
<b>III.3.1.4. Complications de l’hémodialyse</b> .....	<b>51</b>
<b>III.3.2. La dialyse péritonéale</b> .....	<b>52</b>
<b>IV.1. INTRODUCTION</b> .....	<b>54</b>
<b>IV.2. LES MANIFESTATIONS OSSEUSES</b> .....	<b>54</b>
<b>IV.2.1. L’hyperparathyroïdie secondaire</b> .....	<b>54</b>
<b>IV.2.2 Ostéodystrophie rénale</b> .....	<b>55</b>
<b>IV.2.2.1. Nosologie de l’ostéodystrophie rénale</b> .....	<b>55</b>
<b>IV.2.2.2. Physiopathologie de l’ostéodystrophie rénale</b> .....	<b>56</b>
<b>IV.2.2.3. Les anomalies du remodelage et de la minéralisation</b> .....	<b>58</b>
<b>IV.2.2.4. Moyens diagnostics</b> .....	<b>60</b>
<b>IV.2.2.5. Formes cliniques</b> .....	<b>71</b>
<b>IV.3. MANIFESTATIONS EXTRA-OSSEUSES</b> .....	<b>86</b>
<b>IV.3.1 CALCIFICATIONS DES TISSUS MOUS</b> .....	<b>87</b>
<b>IV.3.2. CALCIFICATIONS VASCULAIRES</b> .....	<b>92</b>
<b>IV.3.2.1. Les différents types de calcifications vasculaires</b> .....	<b>93</b>
<b>III.3.2.2. Physiopathologie des calcifications vasculaires</b> .....	<b>96</b>
<b>III.3.2.3. TMO-MRC et calcifications vasculaires</b> .....	<b>101</b>
<b>III.3.2.4. Facteurs de risque pour les calcifications vasculaires</b> .....	<b>103</b>



➤ Les facteurs de risque spécifiques à l'insuffisance rénale .....	104
III.3.3. Les Calcifications valvulaires .....	106
III.3.4. Diagnostic positif des calcifications vasculaires .....	109
V.1. INTRODUCTION .....	113
V.2. RECOMMANDATIONS DIETETIQUES ET PREVENTION NUTRITIONNELLE CHEZ LE PATIENT PRESENTANT UNE IRC .....	113
V.2.1 Prévention nutritionnelle .....	113
➤ Acidose métabolique.....	113
➤ Stress oxydatif.....	115
V.2.2. Recommandations diététiques .....	115
✓ Apport protéique.....	116
V.3. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX .....	120
V.3.1. Correction de l'hyperphosphatémie .....	120
V.3.2. Correction de l'hypocalcémie.....	123
V.3.3. Correction du déficit en vitamine D.....	124
V.3.4. Correction de l'hyperparathyroïdie .....	127
V.3.5. Traitement de certaines perturbations biologiques rares .....	129
V.4. TRAITEMENT CHIRURGICAL « Parathyroïdectomie » .....	130
V.4.1. Anatomie Chirurgicale .....	131
V.4.2. Types de parathyroïdectomie .....	132
V.4.3. Indications chirurgicales de la parathyroïdectomie .....	132
V.4.4. Complications postopératoires .....	133
➤ Précoces .....	133
➤ Tardives.....	134
V.5. TRAITEMENT SPECIFIQUE CIBLE .....	135
V.5.1. Ostéomalacie.....	135
V.5.2. Ostéite fibreuse .....	135
V. 4.3. Ostéoporose.....	136
V.4.4. Ostéopathie adynamique .....	138
V.6. RYTHME DE SUIVI .....	138
INTRODUCTION.....	141
PROBLEMATIQUE .....	144
BUT DE L'ETUDE.....	151
OBJECTIFS DE LA RECHERCHE.....	151
➤ OBJECTIF PRINCIPAL .....	151
➤ OBJECTIFS SECONDAIRES.....	151
PROTOCOLES DE L'ETUDE.....	152
I. MATERIEL ET METHODES .....	152
I.1 Matériel (patients) à étudier .....	152
I.1.1 Taille de l'échantillon .....	152

I.2 Modalités de recrutement .....	152
I.2.1 Les critères d'inclusion .....	152
I.2.3. Critères d'exclusion .....	153
I.3 Méthodes appliquées .....	154
I.3.1 Type d'étude .....	154
I.3.2 Durée de l'étude .....	154
I.3.3 Lieu d'étude.....	154
I.3.4 Nature et méthode de recueil des données .....	154
I.3.5 Méthode de recueil de données .....	155
I.3.6 Paramètres d'étude .....	155
I.4 Paramètres étudiés .....	156
I.4.1 Données démographiques.....	156
I.4.2 Données cliniques .....	157
I.4.3 Données biologiques.....	157
I.4.4 Données radiologiques .....	158
I.4.5 Modalités thérapeutiques des TMO .....	158
I.5 Définitions utilisées .....	159
I.6 Méthode et définition des facteurs de risque .....	159
I.6.1 Sédentarité (l'os se construit à l'effort) .....	159
I.6.2 Tabagisme.....	160
I.6.3 Pression artérielle.....	160
I.6.4 Paramètres anthropométriques .....	160
I.6.5 Lipidogramme .....	161
I.6.6 Fibrinogène.....	161
I.7 Méthode d'estimation du RCV .....	161
I.7.1 Définition des événements cardiovasculaires.....	162
I.8 Méthode d'analyse des données .....	163
<b>II.    RESULTATS.....</b>	<b>163</b>
<b>II.1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION.....</b>	<b>164</b>
II.1.1 Répartition selon le sexe.....	164
II.1.2 Répartition selon l'âge.....	165
II.1.3 Néphropathies initiales.....	166
II.1.4. Antécédents personnels .....	167
II.1.5. Antécédents familiaux.....	167
<b>II.2 ETAT DES MALADES .....</b>	<b>169</b>
II.2.1 Interrogatoire .....	169
II.2.1.1 Notion de suivi .....	169
II.2.1.2 Les thérapeutiques reçues.....	170
II.2.2 Caractéristiques cliniques.....	172
II.2.3 Caractéristiques biologiques.....	176

II.2.4	Caractéristiques radiologiques.....	179
II.2.4.4	Radio des mains.....	180
II.2.5	Données échocardiographiques.....	180
II.2.6	Caractéristiques des groupes étudiés.....	181
II.2.7.	Abord vasculaire.....	183
<b>III.</b>	<b>OBJECTIF PRINCIPAL.....</b>	<b>184</b>
III.1	Données cliniques des troubles minéralo-osseux.....	184
III.1.1	Signes fonctionnels.....	184
➤	Fatigue musculaire.....	187
➤	Prurit.....	187
III.1.8	Signes physiques.....	189
III.1.9	Examen cardiovasculaire.....	191
III.2.	Données biologiques des troubles minéralo-osseux.....	193
III.2.1	Bilan phosphocalcique.....	193
III.2.2.	Bilan Lipidique.....	197
III.2.3	Bilan radiologique (signes d'ostéosclérose).....	198
<b>IV.</b>	<b>TRAITEMENT.....</b>	<b>202</b>
IV.1	Traitement médical.....	202
IV.2.	Traitement chirurgical.....	203
<b>V.</b>	<b>ARTHERIOPATHIES DES MEMBRES INFÉRIEURS.....</b>	<b>203</b>
V.1	Signes cliniques.....	203
V.2	Signes radiologiques.....	203
V.3	Index de pression systolique (IPS).....	203
V.4	Doppler artériel.....	204
<b>VI.</b>	<b>OBJECTIFS SECONDAIRES.....</b>	<b>204</b>
✓	Premier objectif secondaire.....	204
VI.1.	Les conséquences cardiovasculaires aggravées par les TMO.....	205
VI.1.1	Hypertension artérielle.....	205
VI.2	Manifestations cardiaques.....	206
VI.2.1	Étude de l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).....	206
VI.2.2	PRVG et hyperparathyroïdie.....	209
VI.2.3	Calcifications.....	210
<b>VII.</b>	<b>FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE.....</b>	<b>214</b>
VII.1	Facteurs de risque non spécifique.....	214
VII.2	Facteurs de risque spécifiques.....	216
VII.2.1	Anémie.....	216
VII.2.2	Durée d'évolution de l'IRC.....	218
VII.2.3	Autres facteurs.....	225
<b>VIII.</b>	<b>SCORE DE FRAMINGHAM (RISQUE CARDIOVASCULAIRE).....</b>	<b>226</b>

<i>IX. Comparaison entre les dialysés CHU et les dialysés dans le privé (données de fin de l'étude « en décembre 2022 »)</i> .....	226
✓ 2ème objectif secondaire.....	232
✓ Comparaison avec les recommandations KDIGO 2009 .....	232
✓ Comparaison avec le registre REIN .....	233
✓ Comparaison avec l'étude EVOLVE.....	234
✓ Comparaison avec l'étude PHOTOGRAPHE .....	234
✓ Comparaison avec l'étude COSMOS .....	235
✓ Comparaison avec DOPPS I et II .....	236
✓ Comparaison avec l'étude Marocaine de M. El Hebil (2017).....	237
<i>DISCUSSION</i> .....	237
<i>I. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION</i> .....	238
I.1. SEXE.....	238
I.2. AGE .....	238
I.3. COMORBIDITES .....	239
I.4. NEPHROPATHIE CAUSALE.....	240
I.5. DUREE DE DIALYSE.....	242
I.6. EXAMEN OSTEO-ARTICULAIRE .....	243
I.7. EXAMEN CARDIOVASCULAIRE .....	246
I.7.1. Caractéristiques électrocardiographiques .....	246
I.8. CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES .....	247
◆ Bilan phosphocalcique à la fin de l'étude .....	248
I.9. CARACTERISTIQUES RADIOLOGIQUES .....	252
<i>II. CARACTERISTIQUES DES DEUX POPULATIONS ETUDIEES</i> .....	254
<i>III. TRAITEMENT</i> .....	255
III.1. Traitement médical .....	255
III.1.2. Thérapeutiques des TMO.....	255
III.2. Traitement chirurgical.....	257
<i>IV. LES DIFFERENTS EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES</i> .....	257
<i>V. OBJECTIFS SECONDAIRES (Evolution des paramètres)</i> .....	261
<i>VI. MARQUEURS DE RCV</i> .....	273
VI.1 La rigidité artérielle.....	273
VI.2 Index de pression systolique.....	274
VI.3 L'épaisseur intima-media (EIM).....	275
VI.4 L'échodoppler des membres inférieurs.....	275
<i>VI. SCORE DE FRAMINGHAM ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE</i> .....	275
<i>LIMITES DE L'ETUDE</i> .....	276
<i>CONCLUSION</i> .....	278
<i>PERSPECTIVES CLINIQUES</i> .....	280

## ABREVIATIONS ET ACRONYMES

<b>1,25- DHCC</b>	1,25-dihydroxycholecalciférol
<b>AKI</b>	Acute kidney injury
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>AMPc</b>	Adénosine mono phosphorique cyclique
<b>ARAII</b>	Antagoniste du récepteur angiotensineII
<b>ATP</b>	Adénosine Tri-phosphate
<b>AUC</b>	Artériopathie urémique calcifiante
<b>BMP7</b>	Bone Morphogenetic protein 7
<b>BMU</b>	Basal Multicellular Unit
<b>BO</b>	Biopsie osseuse
<b>CaSR</b>	Calcium Sensing Receptor
<b>CCV</b>	Calcification cardiovasculaire
<b>CEC</b>	Circulation extra corporelle
<b>CKD-EPI</b>	Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
<b>CKD-MBD</b>	Chronic kidney disease - mineral and bone disorders
<b>CML</b>	Cellules musculaires lisses
<b>CPP</b>	Particules calciprotéiques
<b>CPT</b>	Calcinose pseudo tumorale
<b>CVC</b>	Cellules vasculaires calcifiantes
<b>DFG</b>	Debit de filtration glomérulaire
<b>DMO</b>	Densité minérale osseuse
<b>DMP-1</b>	Dentin matrix protein-1
<b>DPA</b>	Dialyse péritonéale automatisée
<b>DPCA</b>	Dialyse péritonéale continue ambulatoire
<b>DKK1</b>	Dickkopf Antagoniste du recepteur de la signalisation Wnt
<b>EER</b>	Epuration extra-rénale
<b>EPO</b>	Erythropoietine
<b>FGF-R</b>	Fibroblast growth factor receptor
<b>FEVG</b>	Fraction d'éjection du ventricule gauche
<b>FOGD</b>	Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
<b>GMPc</b>	Guanosine mono phosphorique Cyclique

<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HID</b>	HTA Intra dialytique
<b>HVG</b>	Hypertrophie du ventricule gauche
<b>HMDP</b>	Hydroxyméthylène-déphosphate
<b>HPTII</b>	Hyperparathyroïdie secondaire
<b>HVG</b>	Hypertrophie ventriculaire gauche
<b>IEC</b>	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>IRA</b>	Insuffisance rénale aiguë
<b>IRC</b>	Insuffisance rénale chronique
<b>IRCT</b>	Insuffisance rénale chronique terminale
<b>KDIGO</b>	Kidney disease improving global outcome
<b>KDOQI</b>	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
<b>MCV</b>	Maladie cardio-vasculaire
<b>MDRD</b>	Modification of Diet in Renal Disease
<b>MGP</b>	Matrix GLA protein
<b>MIBG</b>	Méta iodo benzyl guanidine
<b>MRC</b>	Maladie rénale chronique
<b>NFAT</b>	Nuclear factor of activated T-cells
<b>NIC</b>	Néphropathies interstitielles chroniques
<b>OA</b>	Ostéopathie adynamique
<b>OM</b>	Ostéomalacie
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la souteance
<b>PAL</b>	Phosphatases Alcalines
<b>PRVG</b>	Pressions de remplissage du ventricule gauche
<b>PTFE</b>	Polytétrafluoroéthylène
<b>PTH</b>	Parathormone
<b>PTX</b>	Parathyroïdectomie
<b>ROMK</b>	Renal Outer Medullary K Channel
<b>SIBLING</b>	Small Integrin-Binding Ligand N-linked Glycoprotein
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Tumor necrosis factor alpha
<b>TMO</b>	Troubles minéraux et osseux

<b>TmPi</b>	Maximum tubular phosphate reabsorption
<b>TRAP5b</b>	Tartrate-resistant acid phosphatase 5b
<b>TRPV6</b>	Transient Receptor Potential Vanilloid member 6
<b>UDM</b>	Unité de dialyse médicalisée
<b>VDR</b>	Récepteur de la vitamine D

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Particularités diagnostiques de la MRC.....	26
Tableau 2. Les stades de la MRC.....	27
Tableau 3. Classification de l'albuminurie dans la MRC.....	27
Tableau 4. Stratégie de suivi des maladies rénales chroniques en fonction du DFG et de l'albuminurie .....	29
Tableau 5. Facteurs de risque de progression vers un IRC.....	30
Tableau 6. Prise en charge recommandée pour chaque stade de la MRC.....	31
Tableau 7. Causes de l'insuffisance rénale terminale en 2019 .....	33
Tableau 8. Composition classique du dialysat .....	48
Tableau 9. Paramètres histomorphométriques et dynamiques selon de type d'ostéodystrophie rénale proposés par KDIGO .....	56
Tableau 10. Cibles biologiques proposées pour les patients en IRC et dialysés selon KDIGO 2009 .....	67
Tableau 11. Résultats biologiques des différentes formes cliniques .....	70
Tableau 12. Principales sources alimentaires de vitamine D3.....	118
Tableau 13. La fréquence de surveillance du Ca, P , PTH selon le stade de l'IRC .....	139
Tableau 14. Incidence et prévalence de l'IRCT traitée/million d'habitants au Maghreb.....	144
Tableau 15. Répartition des patients selon le sexe.....	164
Tableau 16. Distribution des patients en fonction de l'âge.....	165
Tableau 17. Répartition des patients selon l'âge .....	165
Tableau 18. Principaux antécédents familiaux .....	168
Tableau 19. Suivi des patients en pré-dialyse .....	169
Tableau 20. Les différentes thérapeutiques de nos patients durant le suivi .....	171
Tableau 21. Diurèse à l'entrée en hémodialyse .....	172
Tableau 22. Répartition des patients selon la durée de l'hémodialyse .....	173
Tableau 23. Symptomatologie clinique (fonctionnelle et physique) durant le suivi .....	174
Tableau 24. Les principales anomalies biologiques enregistrées durant le suivi.....	178
Tableau 25. Synthèse des anomalies cardiaques observées à l'échocardiographie .....	180
Tableau 26. Caractéristiques initiales des groupes étudiés.....	182
Tableau 27. Kt/v bas.....	184
Tableau 28. Fréquence des signes fonctionnels en fonction de la durée d'hémodialyse .....	188
Tableau 29. Fréquence des signes fonctionnels et physiques en fonction du sexe .....	189
Tableau 30. Les manifestations ostéoarticulaires .....	190
Tableau 31. Les différentes anomalies cardiovasculaires découvertes dans notre série.....	191
Tableau 32. Anomalies retrouvées à l'ECG durant le suivi .....	191



Tableau 33. Interprétation des dosages de la 25OHvit D dans notre série .....	196
Tableau 34. Différents paramètres biologiques non phosphocalciques dans notre série.....	197
Tableau 35. Perturbation du bilan lipidique dans notre série durant le suivi .....	197
Tableau 36 . Les anomalies radiologiques observées chez notre série de patients .....	198
Tableau 37. Anomalies retrouvées à la scintigraphie parathyroïdienne .....	200
Tableau 38. Synthèse des anomalies retrouvées à l'échocardiographie .....	200
Tableau 39. Arsenal thérapeutique médical .....	202
Tableau 40. Nombre de décès pendant le suivi .....	204
Tableau 41. Répartition de la pression pulsée selon le sexe.....	205
Tableau 42. Répartition des patients présentant une HVG à l'inclusion, selon le sexe.....	206
Tableau 43. Corrélations HVG et bilan phosphocalcique.....	209
Tableau 44. Les différents sièges des calcifications cardiaques retrouvées après 3 ans de dialyse .....	210
Tableau 45. Pourcentage des patients présentant des calcifications cardiaques selon le taux de PTH.....	211
Tableau 46. Pourcentage des patients ayant des calcifications cardiaques selon la phosphorémi .....	212
Tableau 47. Pourcentage des patients ayant des calcifications cardiaques selon le produit phospho-calcique .....	212
Tableau 48. Répartition des dialysés selon l'activité physique et le sexe.....	214
Tableau 49. Répartition des patients selon le sexe et l'intoxication tabagique .....	215
Tableau 50. Taux d'hémoglobine chez les deux sexes à l'inclusion .....	216
Tableau 51. Répartition des patients selon l'ancienneté de l'IRC .....	218
Tableau 52. Répartition des patients selon le taux d'albuminémie .....	219
Tableau 53. Eléments du métabolisme phosphocalcique.....	220
Tableau 54. Taux des triglycérides selon le sexe à l'inclusion .....	221
Tableau 55. Répartition des patients en fonction du taux de cholestérol total et du sexe.....	222
Tableau 56. Répartition des patients selon le taux de LDL cholestérol.....	223
Tableau 57. Distribution du bilan biologique .....	224
Tableau 58. Répartition des patients selon l'épaisseur intima-média .....	225
Tableau 59. Répartition du score de Framingham selon le sexe .....	226
Tableau 60. Comparaison des caractéristiques cliniques entre les deux populations étudiées ..	227
Tableau 61. Comparaison entre les caractéristiques biologiques des deux populations étudiées .....	229
Tableau 62. Comparaison entre les caractéristiques radiologiques des deux populations étudiées .....	230
Tableau 63. Paramètres phosphocalciques selon les recommandations KDIGO 2009 .....	232

<b>Tableau 64. Répartition des patients selon le sexe dans les différentes séries.....</b>	<b>238</b>
<b>Tableau 65. La moyenne d'âge dans les différentes séries.....</b>	<b>239</b>
<b>Tableau 66. Comparaison entre les comorbidités .....</b>	<b>240</b>
<b>Tableau 67. Comparaison entre les néphropathies initiales dans les différentes séries .....</b>	<b>241</b>
<b>Tableau 68. Comparaison entre la durée de dialyse dans les différentes études .....</b>	<b>243</b>
<b>Tableau 69. Comparaison entre les signes fonctionnels et physiques des différentes études .....</b>	<b>245</b>
<b>Tableau 70. Fréquence des troubles minéraux et osseux chez les hémodialysés chroniques dans les séries de la littérature .....</b>	<b>252</b>
<b>Tableau 71. Les différents types d'HVG chez les patients débutant la dialyse.....</b>	<b>263</b>
<b>Tableau 72. Comparaison entre les calcifications cardiaques dans les différentes séries de la littérature .....</b>	<b>266</b>
<b>Tableau 73. Facteurs de risques cardiovasculaires associés .....</b>	<b>269</b>
<b>Tableau 74. Comparaison des résultats du bilan lipidiques avec ceux de la littérature .....</b>	<b>270</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Topographie du métanéphros, mésonéphros, pronéphros .....	3
Figure 2. Vue antérieure des reins, montrant les aires de .....	4
Figure 3. Coupe longitudinale du rein droit .....	5
Figure 4. Un néphron et les vaisseaux sanguin associés.....	8
Figure 5. Principales caractéristiques d'un glomérule rénal et de l'appareil juxtaglomérulaire. 10	
Figure 6. Résumé des processus de formation de l'urine.....	11
Figure 7. Régulation des entrées et des sorties du calcium dans le corps humain.....	14
Figure 8. Régulation rénale du phosphore.....	16
Figure 9. Métabolisme du phosphore .....	16
Figure 10. Résumé du métabolisme de la vitamine D .....	19
Figure 11. Physiologie du Fibroblast Growth Factor 23.....	20
Figure 12. Les différentes séquence du remodelage osseux.....	22
Figure 13. Transfert des solutés par diffusion .....	41
Figure 14. Transfert d'eau et de soluté par convection .....	42
Figure 15. Les 4 mécanismes concourant au transfert et à l'extraction des solutés.....	43
Figure 16. Principe de l'hémodialyse.....	44
Figure 17. La fistule artério veineuse .....	45
Figure 18. Générateur de dialyse .....	47
Figure 19. Principe de la dialyse péritonéale .....	53
Figure 20. Physiopathologies de l'hyperparathyroïdie secondaire dans l'IRC .....	55
Figure 21. Physiopathologie de l'ostéodystrophie rénale.....	58
Figure 22. Position du patient et site de réalisation de la biopsie osseuse .....	65
Figure 23. Aspect de doigts en baguette de tambour .....	72
Figure 24. (A). Résorption sous-périostée affectant les bords radiaux des 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> doigt de la main gauche. (B). Multiples érosions juxta-articulaires des doigts .....	73
Figure 25. (A). Ostéolyse des phalanges distales droites, disparition de la condensation, gonflement des parties molles. (B). Résorption sous-périostée mais surtout intra corticale des phalanges responsables de l'aspect feuilleté marqué des corticales .....	73
Figure 26. Résorption osseuse sous-chondrale considérable des deux articulations sacro-iliaques .....	74
Figure 27. Densification des plateaux vertébraux responsable d'un aspect en « Maillot de rugby » de la colonne vertébrale lombaire.....	74
Figure 28. Ostéocondensation du squelette appendiculaire .....	75
Figure 29. Aspect d'ostéosclérose de l'épaule .....	75
Figure 30. Hyper résorption au niveau du crâne avec un aspect de « poivre et sel ».....	76
Figure 31. Tumeur brune au niveau de la métaphyse du fémur et au niveau de la métaphyse et la diaphyse du tibia.....	76
Figure 32 . Lésion histologique de l'ostéite fibreuse.....	77
Figure 33. Augmentation de l'épaisseur des bordures ostéoïdes lors d'une ostéomalacie.....	78
Figure 34. Strie de looser-Milkman au niveau du grand trochanter à gauche et au niveau du fémur à droite .....	81
Figure 35. (A) Aspect de fracture biconcave de la vertèbre dite « en poissons » (B). Bassin du bassin en aspect de cœur de carte à jouer .....	81
Figure 36. Ostéomalacie à la coloration solochrome cyanine R, x100 .....	82
Figure 37. Fracture radiale distale sur os déminéralisé lors d'un traumatisme minime associé à une calcification diffuse de l'artère radiale.....	84
Figure 38. Aspet d'un os plastique.....	84
Figure 39. (A) Hypertransparence osseuse du rachis et aspect de vertèbres fantômes. (B) Fractures tassements récentes.....	86
Figure 40. Calcifications périarticulaires du ligament gléno-huméral droit.....	88
Figure 41. Images TDM en couple axiale, sagittale, et coronale objectivant une calcinose périarticulaire des deux hanches.....	89

Figure 42. Masse infiltrant le muscle moyen fessier, faite de logettes calcifiées, avec un hyposignal en T1 et un hypersignal hétérogène en T2 avec zone centrale en hyposignal.....	89
Figure 43. Scintigraphie osseuse (A). Corps entier. (B). Images statiques) montrant des hyperactivités bilatérales des grosses articulations, associées à une captation pulmonaire diffuse et à une hyperfixation des parties molles des régions fessières, ischiatique et abdominale.....	90
Figure 44. Images TEMP-TDM montrant une calcinose périarticulaire de l'épaule droite sur les coupes TDM axiale, sagittale et coronale, en regard de l'hyperactivité focalisée sur les images scintigraphiques.....	90
Figure 45. Pièce d'exérèse montrant de multiples cavités remplies de liquide blanchâtre et l'examen anatomopathologique a objectivé la présence de multiples travées osseuses plus ou moins calcifiées entourées d'un dépôt calcique.....	91
Figure 46 . Images de fusion TEMP-TDM en coupes axiale, sagittale et coronale, montrant une calcinose alvéolaire bilatérale, prédominant en postéro-basal droit.....	92
Figure 47. images histologiques des calcifications intimaux d'une artère humaine.....	93
Figure 48. Calcifications chondro-osseuses médiale d'une artère humaine avec athérosclérose.	94
Figure 49 . Lésion typique d'AUC au niveau mammaire avec un liseré rosé bien visible et un centre nécrotique chez une patiente dialysée .....	95
Figure 50 . Image histologique d'une artériole atteinte par l'AUC avec épaissement intimal et calcifications médiales .....	96
Figure 51: Mécanismes de dédifférenciation des CMLV en cellules de phénotype ostéoblastique ou cellule vasculaire calcifiante sous l'influence de différents agents inducteurs et inhibition de la calcification par des inhibiteurs physiologique.....	98
Figure 52. Calcifications de l'anneau mitral et des sigmoïdes aortiques chez le même patient. (A) Incidence para-sternale petit axe (B) Incidence 4 cavités .....	107
Figure 53. HVG chez un patient hémodialysé âgé de 42ans. ....	109
Figure 54. Evaluation des calcifications de l'aorte abdominale par le score de Kaupilla et Schousboe.....	111
Figure 55. Plaque d'athérome sur le versant postéro-médial de la bifurcation carotidienne avec une composition hyper-échogène et calcifiée .....	112
Figure 56. évolution du taux de phosphates sous Osveren et Renagel .....	121
Figure 57. Stratégie diagnostic et thérapeutique de l'hyperphosphatémie en dialyse .....	122
Figure 58. Principales causes et traitements de l'hypocalcémie .....	124
Figure 59. Stratégie de prise en charge d'hyperparathyroïdie.....	129
Figure 60. Causes et traitements d'hormone parathyroïdienne dite « basse » .....	130
Figure 61. Glandes parathyroïdes.....	132
Figure 62. Répartition des patients selon le sexe .....	164
Figure 63. Répartition des patients selon le sexe et l'âge.....	166
Figure 64. Répartition des patients selon la néphropathie initiale.....	167
Figure 65. Prévalence des principaux antécédents familiaux chez les parents de 1 <sup>er</sup> degré, selon le sexe.....	168
Figure 66. Suivi des patients en pré-dialyse .....	169
Figure 67. Les différentes thérapeutiques reçues par nos patients durant le suivi .....	172
Figure 68. Diurèse à l'entrée en hémodialyse .....	173
Figure 69. Répartition des patients selon la durée de l'hémodialyse.....	174
Figure 70. La symptomatologie des TMO retrouvée chez les patients durant le suivi .....	176
Figure 71. La symptomatologie commune retrouvée chez les patients durant le suivi.....	176
Figure 72. Répartition des patients selon les valeurs de la créatininémie à l'inclusion .....	177
Figure 73. Répartition des patients selon les valeurs de l'urée sanguine à l'inclusion.....	177
Figure 74. Les paramètres biologiques phosphocalciques retrouvés enregistrés à l'inclusion.	179
Figure 75. Synthèse des anomalies cardiaques retrouvées à l'échocardiographie durant le suivi .....	181
Figure 76. Caractéristiques initiales des groupes étudiés .....	183
Figure 77. Répartition des patients selon la FAV.....	184
Figure 78 . Les principales localisations des douleurs ostéoarticulaires .....	185

Figure 79. Les principales localisations des arthralgies.....	186
Figure 80. Fréquence des signes fonctionnels en fonction de la durée d'hémodialyse.....	188
Figure 81. Fréquence des signes fonctionnels et physiques en fonction du sexe.....	189
Figure 82. Les manifestations ostéoarticulaires.....	190
Figure 83. Anomalies retrouvées à l'ECG durant le suivi.....	192
Figure 84. Interprétation des valeurs de la calcémie dans notre série de patients.....	193
Figure 85. Interprétation des valeurs de la phosphatémie dans notre série de patients.....	194
Figure 86. Nombre de patient ayant un produit phosphocalcique élevé pendant le suivi.....	195
Figure 87. Interprétation des dosages de la 25OHvit D dans notre série.....	196
Figure 88. Perturbation du bilan lipidique dans notre série pendant le suivi.....	198
Figure 89. Interprétation des résultats retrouvés à l'échographie cervicale.....	199
Figure 90. Répartition de la pression pulsée selon le sexe.....	205
Figure 91. Répartition des patients présentant une HVG à l'inclusion, selon le sexe.....	206
Figure 92. Fréquence des calcifications cardiaques retrouvées après 3 ans de dialyse.....	211
Figure 93. Pourcentage des calcifications cardiaques selon le taux de parathormone.....	211
Figure 94. Pourcentage des calcifications cardiaques selon la phosphorémie.....	212
Figure 95. Répartition des patients ayant des calcifications cardiaques selon le produit phosphocalcique.....	213
Figure 96. Répartition des dialysés selon l'activité physique et le sexe.....	215
Figure 97. Répartition des patients selon l'intoxication tabagique.....	216
Figure 98. Taux d'hémoglobine chez les deux sexes à l'inclusion.....	217
Figure 99. Répartition des patients selon le taux de Fibrinogène.....	219
Figure 100. Répartition des patients selon le taux d'albuminémie.....	220
Figure 101. Taux des Triglycérides selon le sexe à l'inclusion.....	222
Figure 102. Répartition des patients en fonction du taux de cholestérol total et du sexe.....	223
Figure 103. Répartition des patients selon le taux de LDL cholestérol.....	224
Figure 104. Répartition des patients selon l'épaisseur intima-média.....	225
Figure 105. Comparaison entre les caractéristiques cliniques des deux populations étudiées...	227
Figure 106. Comparaison entre les caractéristiques cliniques des deux populations étudiées...	229
Figure 107. Comparaison entre les caractéristiques radiologiques des deux populations étudiées.....	231
Figure 108. Paramètres phosphocalciques selon les recommandations KDIGO 2009.....	233

# INTRODUCTION

En Algérie, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique est en constante augmentation. En effet, on compte plus de 26000 hémodialysés, 1000 patients en dialyse péritonéale, et plus de 3500 nouveaux cas sont enregistrés chaque année en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation des pathologies métaboliques qui endommagent les reins, particulièrement le diabète et l'hypertension artérielle.

La fonction rénale joue un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme phosphocalcique en collaboration avec les glandes parathyroïdes. Au début de l'insuffisance rénale, la rétention de phosphore entraîne une diminution de la synthèse de 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamine D, également appelée calcitriol, par le rein, ce qui conduit à une baisse du taux de calcium dans le sang. Au stade modéré ou sévère de l'insuffisance rénale chronique, la diminution de la production de calcitriol devient irréversible et les capacités d'élimination du rein sont dépassées, entraînant une hyperphosphatémie. La baisse de calcitriol induit une hyperparathyroïdie secondaire, car cette hormone inhibe la production de parathormone.

L'ensemble des altérations causées par la diminution de la fonction rénale est connu sous le nom d'ostéodystrophie rénale. Depuis la conférence de Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO), on utilise le terme de Troubles du métabolisme Minéral et Osseux associés aux Maladies Rénales Chroniques (TMO-MRC). Cela englobe les anomalies du métabolisme phosphocalcique, de la parathormone (PTH) et de la vitamine D, ainsi que les perturbations du renouvellement osseux et de la minéralisation de l'os. En effet, nous observerons que les atteintes osseuses peuvent être attribuables à une augmentation du remodelage osseux (ostéite fibreuse) ou, inversement, à un ralentissement (ostéopathie adynamique, ostéomalacie). Le diagnostic repose sur le dosage de la parathormone (PTH), dont la valeur cible se situe entre deux et neuf fois la limite supérieure de la plage normale. La prévention des complications osseuses et des calcifications cardiovasculaires implique la normalisation des niveaux de calcium et de phosphate, la correction de la carence en vitamine D, ainsi que le maintien d'un renouvellement osseux optimal.

Au cours de cette étude, nous procéderons tout d'abord à une analyse des nombreux mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces perturbations. Ensuite, nous examinerons les aspects cliniques et les examens complémentaires nécessaires pour le diagnostic des Troubles du métabolisme Minéral et Osseux associés aux maladies Rénales Chroniques (TMO-MRC). Enfin, nous aborderons les différentes options thérapeutiques actuellement disponibles.

## HISTORIQUE DES TMO-MRC

La découverte des glandes parathyroïdes est relativement récente puisqu'elle remonte à 1850 par l'anglais Richard Owen lors d'une autopsie réalisée sur un rhinocéros (au zoo de Regent's Park de Londres).

Un Suédois, Yvar Sandström, démontra la présence constante de ces glandes chez l'Homme, mais en nombres variables. Ces glandes se situent le plus souvent à la face postérieure de la thyroïde, bien qu'il existe de nombreuses variations anatomiques. Le lien entre les glandes parathyroïdes et le métabolisme calcique a été établi dès le début du XXème siècle par deux tétanies après résection des parathyroïdes (volontaires chez l'animal, involontaires chez l'homme lors de thyroïdectomie), corrigées par l'injections de calcium.

La première description d'hyperparathyroïdie est plus récente, vers 1930, par Fuller Albright (dans son ouvrage « Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease » (1948)), tout comme la mise en évidence des liens avec la maladie rénale chronique et donc l'introduction de la notion de différentes formes d'hyperparathyroïdisme.

En 2009, une conférence de consensus internationale, nommée « KDIGO »(pour Kidney Disease Improving Global Outcomes), a défini les TMO-MRC comme « un trouble systémique et osseux associé à la maladie rénale chronique, se manifestant par l'une ou plusieurs des anomalies suivantes : anomalies du métabolisme du calcium, du phosphore, de la parathormone ou de la vitamine D; anomalies du renouvellement, de la minéralisation, du volume, de la croissance linéaire ou de la solidité de l'os; calcifications vasculaires ou d'autres tissus mous ».

Avec cette conférence de consensus, le terme d « ostéodystrophie rénale » a été remplacé par l'appellation plus générale de « TMO-MRC », prenant en compte les complications cardiovasculaires.

Le terme d'« ostéodystrophie rénale» est depuis réservé aux anomalies osseuses présentes dans les TMO-MRC. En ce sens, les KDIGO ont également proposé une classification histologique standardisée de l'ostéodystrophie rénale (classification TMV pour Turnover, Mineralization, et bone Volume).

Avec le développement des techniques de dialyse, et donc l'augmentation de la survie des patients insuffisants rénaux chroniques terminaux, l'HPTS est devenu plus fréquente, ainsi que ses conséquences cardiovasculaires et osseuses, s'ajoutant alors au syndrome urémique du patient dialysé chronique.

# **CHAPITRE I**

## **Généralités et rappels anatomomo-physiologiques**



## I.1. EMBRYOLOGIE DU REIN

Au cours du développement embryonnaire, le mésoblaste intra embryonnaire se différencie au cours de la 3<sup>ème</sup> semaine en se divisant en trois portions, de dedans en dehors on reconnaît :

- **Le mésoblaste para axial** : qui se segmente pour former les somites.
- **Le mésoblaste intermédiaire** : lame néphrogène.
- **Le mésoblaste latéral** : lui sera à l'origine de la somatopleure et de la splanchnopleure.

Les 3 cordons mésoblastiques s'isolent les uns des autres aux environs du 24<sup>ème</sup> jour du développement. Au cours du développement du rein, il y a en effet le chevauchement de 3 reins qui se succèdent :

On a au départ **le pronéphros** qui se met en place, qui se différencie par la suite pour donner **le mésonéphros** qui est à l'origine des éléments excréteurs, à la quatrième semaine, et à la dixième semaine, on a **le métanéphros** qui représente le rein définitif qui va assurer les fonctions de filtration et excréteur deux semaines plus tard (1).

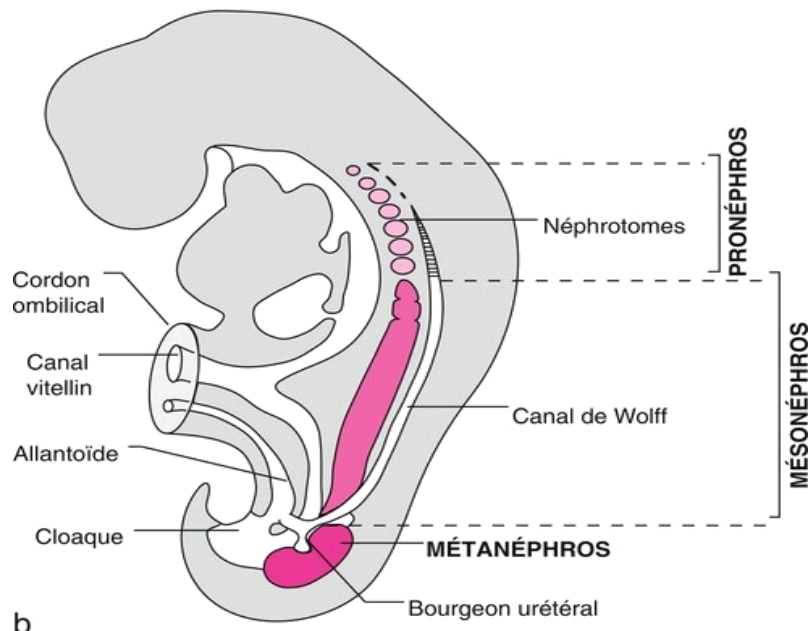
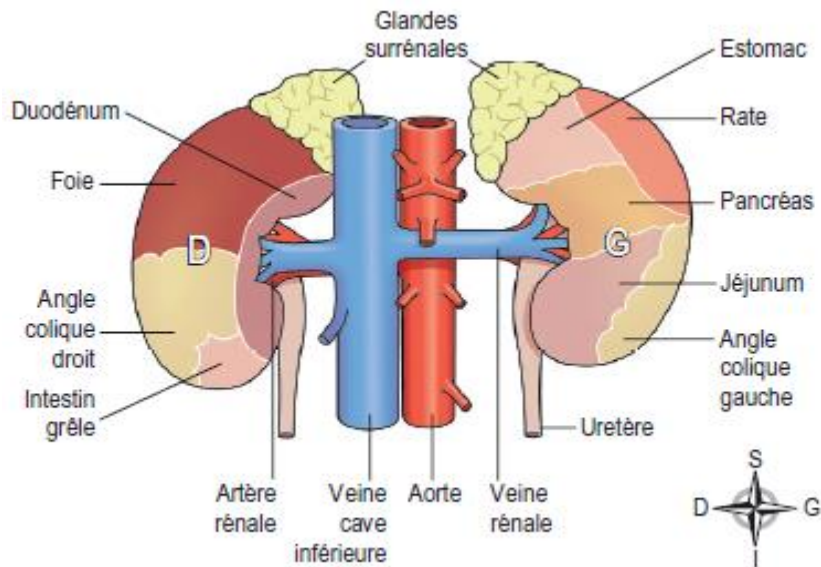


Figure 1. Topographie du métanéphros, mésonéphros, pronéphros (2)

## I.2. ANATOMIE DU REIN

Les reins sont les organes sécréteurs de l'urine, leur principale fonction est l'épuration du sang. Ils sont au nombre de deux situés de chaque côté de la colonne vertébrale, se projetant de T12 au disque de L2-L3 par leurs limites inférieures, au niveau de la loge rénale dans l'espace rétropéritonéal. Le rein droit est plus bas situé que le rein gauche.

Le rein a la forme d'un haricot mesurant environ 12cm de longueur, 6cm de largeur et 3cm d'épaisseur, il est orienté en bas et en dehors (3).



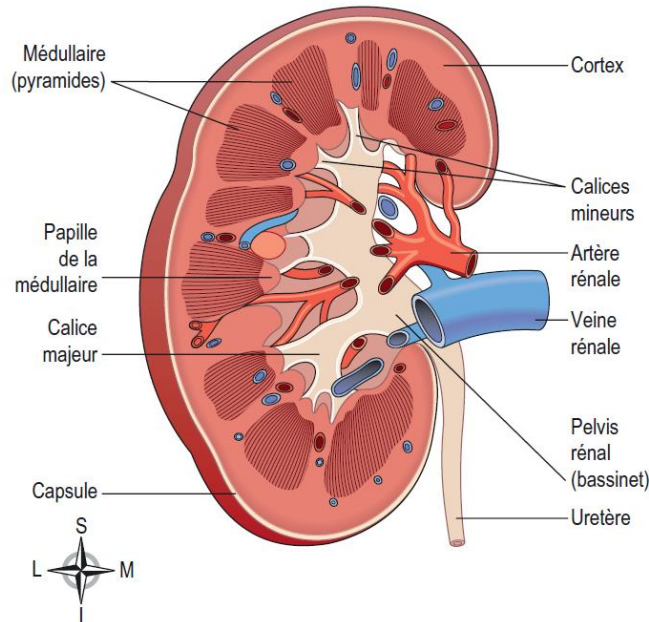
**Figure 2. Vue antérieure des reins, montrant les aires de contact avec des structures voisines (4)**

### I.2.1. Structure du rein

Le rein est constitué de parenchyme rénal, et se situe dans une capsule fibreuse, il comporte une partie externe appelée « le cortex », et une partie interne « la médulla », et creusé d'une cavité, c'est « le sinus rénal ».

- **Le cortex** : D'aspect rouge brun et granuleux présente plusieurs parties :
  - Les colonnes de Bertin : Situées entre les pyramides de Malpighi.
  - Les pyramides de Ferrein : Opposées aux pyramides de Malpighi.
  - Le labyrinthe : Qui contient les glomérules situés entre les pyramides de ferrein.
- **La médulla** : Elle présente des masses coniques : ce sont les pyramides rénales au nombre de 8 à 10 et dont la base est dirigée vers la corticale. Elles sont séparées les unes des autres par les colonnes de Bertin qui sont en continuité avec la corticale.

- **Le sinus rénal** : C'est une cavité qui s'ouvre par le hile rénal et contient les vaisseaux rénaux, les calices et le pelvis rénal (5).



**Figure 3. Coupe longitudinale du rein droit (4)**

### I.2.2. Vascularisation du rein

Le rein est l'organe le mieux vascularisé de l'organisme (rapporté à son poids), il reçoit 20% du débit cardiaque, soit environ 1 L/min. Les artères rénales droite et gauche sont des branches collatérales de l'aorte abdominale et pénètrent chacune le hile correspondant. Chaque artère rénale se divise au niveau du hile en deux branches terminales : le tronc primaire antérieur et le tronc primaire postérieur, et forment deux arborisations, l'une antérieure **pré-pyélique** (en avant du bassinnet), l'autre postérieure ou **rétro-pyélique** (en arrière du bassinnet).

Les veines rénales naissent suite à la réunion des troncs pré-pyélique et rétro-pyélique puis ressortent du rein en avant des artères. La veine rénale droite est courte et rejoint la veine cave inférieure au niveau de L1. Tandis que la veine rénale gauche est plus longue et rejoint la veine cave inférieure en passant en avant de l'aorte.

Pour les artères rénales, c'est l'inverse : L'artère rénale droite est longue et passe en arrière de la veine cave inférieure, l'artère rénale gauche est courte et naît de l'aorte au niveau de L1. Le plan veineux se situe donc en avant du plan artériel. L'artère rénale, qui assure la vascularisation du rein, se divise en petites artères puis en artérioles afférentes qui pénètrent

dans les capsules de Bowman dans lesquels les capillaires forment le glomérule impliqué dans l'ultrafiltration du sang. Ce dernier quitte les glomérules par des vaisseaux efférents qui aboutissent dans le réseau capillaire du cortex, relayé ensuite par le réseau veineux. La médulla reçoit des branches de l'artère arquée ou des vaisseaux efférents proches de la médulla (1).

### I.3. HISTOLOGIE RENALE

#### I.3.1. Le parenchyme rénal

Les reins contiennent 1 à 1,2 millions d'unités fonctionnelles appelées « Néphrons », entourés d'un tissu de soutien appelé « Interstitium » contenant un tissu conjonctif lâche, des vaisseaux sanguins, des lymphatiques et des nerfs.

##### I.3.1.1. Le néphron

Le néphron est composé d'un corpuscule rénal également appelé corpuscule de Malpighi et d'un système tubulaire composé d'un tube contourné proximal TCP, Anse de Henlé AH, tube contourné distal TCD, qui se vide dans le tube collecteur (6).

##### I.3.1.1.1. Le corpuscule de Malpighi

Lieu de filtration du sang, c'est une structure sphérique de 200µm, contenant un peloton lâche de capillaires 'Glomérule' et entouré d'une capsule épithéliale à double paroi appelée « **Capsule glomérulaire de Bowman** » qui comporte (6) :

- **Un feuillet viscéral** accolé aux capillaires, bordé des cellules épithéliales appelées 'podocytes' qui sont des grosses cellules avec de nombreux prolongements cytoplasmiques très ramifiés, qui à partir de leur corps cellulaire forment des prolongements primaires, chaque prolongement primaire au contact des capillaires donne naissance à de nombreux prolongements secondaires appelés 'pédicelles'. Les pédicelles s'entrecroisent définissant des espaces vides et allongés « fentes de filtration » qui sont obturées par une membrane très fine appelée 'diaphragme' qui laisse passer l'ultra filtrat plasmatique vers la chambre urinaire (6).
- **Un feuillet pariétal** entourant l'ensemble, constitué d'un épithélium pavimenteux simple reposant sur une lame basale en continuité avec l'épithélium cubique du TCP (6).

Entre les deux, la chambre urinaire qui se prolonge par le TCP, contenant l'urine primitive.

##### ➤ **Peloton vasculaire ou glomérule vasculaire**

Formé par une artériole afférente qui pénètre par le pôle vasculaire pour se diviser en 4 à 6 branches qui donnent une vingtaine d'anses capillaires non anastomosées qui ont un endothélium de type fenêtré et sont soutenus par du tissu interstitiel, le mésangium. Ces anses sont reprises ensuite par l'artère efférente qui draine le glomérule (6).

➤ **La barrière de filtration**

Barrière qui se trouve entre le sang d'une part et le contenu de la chambre urinaire d'autre part.

**I.3.1.1.2. Tube contourné proximal**

Partie la plus longue, la plus large et la plus contournée du néphron, il constitue l'essentiel du cortex rénal, débute au niveau du pôle urinaire du CM.

Il possède une lumière étroite bordée par un épithélium cubique. Ces cellules « néphrocytes » présentent à décrire noyau arrondi en position médiane et un cytoplasme riche en organites donc fortement coloré (acidophile (6)).

- **Au pôle apical :** Bordure en brosse qui donne un aspect flou à la lumière.
- **Au pôle basal :** présence de striations appelées « bâtonnets de Heidenhain » ; il s'agit d'invaginations profondes et irrégulières de la MB dans lesquelles se logent de nombreuses mitochondries.
- **Au pôle latéral :** quelques interdigitations du coté basal (cohésion des cellules).

Donc le TCP est dit segment à bâtonnet avec brosse.

**I.3.1.1.3. Anse de Henlé**

L'anse de Henlé est une portion en forme de U. Constituée d'une branche ascendante et d'une branche descendante, Chaque branche est formée d'un segment large A « cortex » et d'un segment grêle G en s'enfonçant dans la médullaire. Les segments larges sont bordés par un épithélium cubique et les grêles sont bordés par un épithélium pavimenteux simple (6).

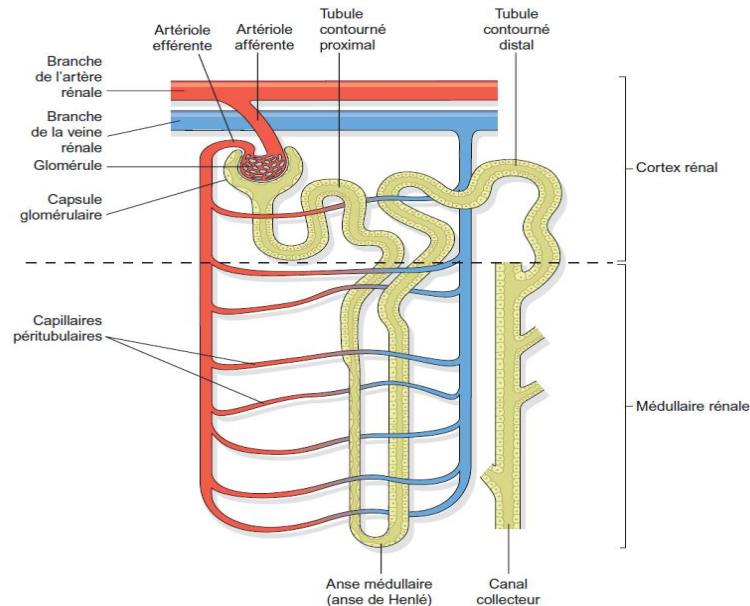
**I.3.1.1.4. Tube contourné distal**

Il est long de 4-5mm avec un diamètre de 20-50um, Constitué de néphrocytes moins hautes et présentent à décrire : Un noyau arrondi en position médiane. Les microvillosités apicales sont présentes mais moins développées (lumière large) sans bordure en brosse, des inter

digitations basales et latérales, bâtonnets de Heidenhain : même aspect que le TCP. Donc le TCD est dit un segment à bâtonnet sans brosse.

### I.3.1.1.5. Tubules et canaux collecteurs

- Des tubules contournés distaux, l'urine passe dans des tubules collecteurs qui se rejoignent pour former des canaux collecteurs.
- Les tubules collecteurs possèdent un diamètre de 40µm avec un épithélium cubique simple.
- Les canaux collecteurs possèdent un diamètre qui peut atteindre 200µm avec un épithélium cylindrique simple.
- Tubules et canaux collecteurs sont principalement constitués de 2 types cellulaires dont les contours sont bien visibles :
  - Les cellules claires ou cellules principales : les plus nombreuses, pauvres en organites, les microvillosités sont courtes et éparées.
  - Les cellules sombres ou cellules intercalaires : intercalées entre les cellules claires, riches en organites surtout en mitochondries et en microvillosités apicales (6).



**Figure 4. Un néphron et les vaisseaux sanguin associés (4)**

### I.3.1.2. L'interstitium rénal

Formé d'un tissu conjonctif avec des vaisseaux lymphatiques et des nerfs mais surtout des vaisseaux sanguins (6).

### **I.3.2. L'Appareil juxta-glomérulaire**

C'est une petite structure endocrine située au pôle vasculaire du corpuscule rénal, il est composé de 3 éléments :

- Les cellules granuleuses de l'artériole afférente,
- La macula densa du TCD,
- Les cellules du lacis.

#### **I.3.2.1. Les cellules granuleuses ou cellules myoépithélioïdes de RUYTER**

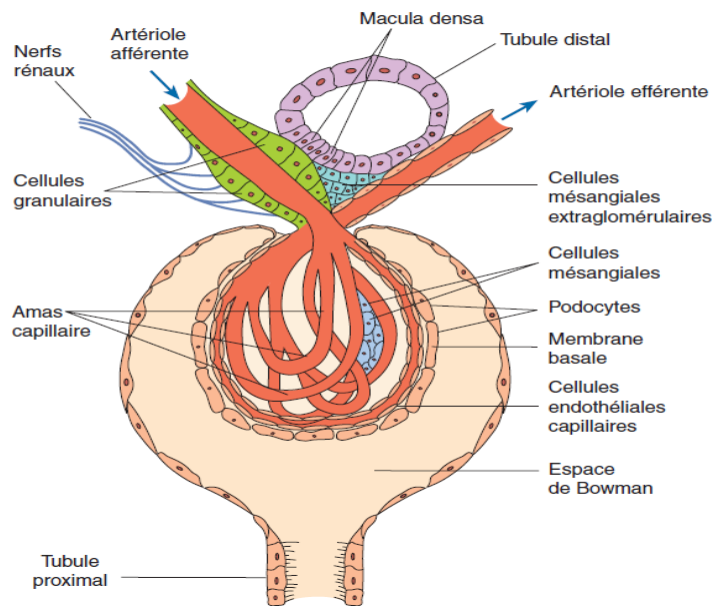
Les cellules musculaires lisses de la media développent un phénotype sécrétoire avec un noyau plus arrondis et en plus des organites habituels ; ces cellules contiennent des grains de sécrétion renfermant la rénine. On trouve également quelques-unes de ces cellules au niveau l'artériole efférente.

#### **I.3.2.2. La macula densa**

Située au départ du TCD en contact avec l'artériole afférente, elle est constituée par quelques cellules épithéliales hautement différenciées, plus hautes (cylindrique) et plus serrées, avec un noyau disposé au pôle apical.

#### **I.3.2.3. Les cellules du lacis**

Appelées également cellules mésangiales extra glomérulaire, elles remplissent le triangle formé par les artérioles et le TCD au niveau du pôle vasculaire, elles sont en continuité avec les cellules mésangiales, elles ont les mêmes propriétés contractiles et macrophagiques (7).



**Figure 5. Principales caractéristiques d'un glomérule rénal et de l'appareil juxtaglomérulaire (8)**

#### I.4. PHYSIOLOGIE DU REIN

Le rein est le principal système qui assure l'homéostasie du milieu intérieur. Assure principalement deux fonctions :

##### I.4.1. Une fonction exocrine

C'est la formation de l'urine et la purification du sang de ses déchets. Plusieurs processus fondamentaux concourent à la formation de l'urine :

- **Filtration glomérulaire**

C'est la première étape de la formation de l'urine, c'est un phénomène passif au cours duquel les liquides et les solutés sont poussés hors du glomérule dans la capsule de Bowman sous l'action d'une force c'est la pression efficace de filtration PF.

Le taux de filtration glomérulaire TFG chez un adulte sain est 125mL/mn, les reins produisent environ 180L/jour pour une surface corporelle de 1,73 m<sup>2</sup> alors que l'élimination urinaire est de uniquement de 1,5 L/24H. La filtration a lieu au niveau du corpuscule de Malpighi, elle aboutit à la formation de l'urine primitive : l'ultra filtrat plasmatique (8).

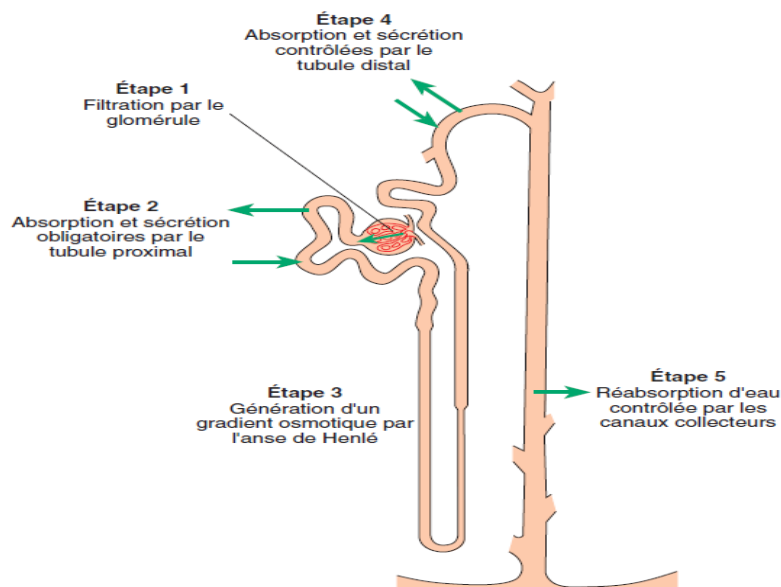


- **Réabsorption et sécrétion tubulaire**

La transformation de l'urine primitive se fait par des mécanismes de réabsorption et de sécrétion. La plus grande partie du filtrat réabsorbé a lieu dans le TCP, ainsi, 70% d'eau et d'électrolytes sont réabsorbés, les protéines sont complètement réabsorbées à ce niveau.

Seuls 60 à 70% du filtrat initial atteint le TCD, ce dernier est impliqué dans le contrôle de l'équilibre acido-basique et la concentration de l'urine avec une réabsorption active de  $\text{Na}^+$  et excrétion de  $\text{K}^+$ , avec également une réabsorption d' $\text{HCO}_3^-$  et excrétion d'ions  $\text{H}^+$ , ce qui conduit à l'acidification de l'urine (9).

Le tube collecteur intervient dans la concentration finale de l'urine par la réabsorption de l'eau qui est sous la dépendance de l'ADH (9).



**Figure 6. Résumé des processus de formation de l'urine (8)**

### I.4.2. Une fonction endocrine

Au-delà de sa fonction de régulation et de filtration, le rein produit également plusieurs hormones :

#### I.4.2.1. Sécrétion de la rénine

C'est une hormone exclusivement synthétisée par le rein. Joue un rôle essentiel dans la régulation de la pression artérielle, en effet, elle est responsable de l'étape limitante de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (10).

#### I.4.2.2. Sécrétion de l'érythropoïétine

C'est une hormone sécrétée par les cellules interstitielles péri-tubulaires fibroblastiques, en réponse à une hypoxie cellulaire, elle induit la production des érythrocytes au niveau de la moelle osseuse. Cette hormone est diminuée ou absente en cas d'insuffisance rénale, qui en résulte une anémie, et à l'inverse, une surproduction d'EPO, et donc polyglobulie dans certains cancers rénaux (10).

#### I.4.2.3. La transformation de la vitamine D

Les cellules tubulaires proximales produisent une enzyme appelée « **1 $\alpha$  hydroxylase** », qui transforme la vitamine D dans sa forme inactive 25(OH)vitamine D3 en sa forme active 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamine D3, ainsi le rein assure la régulation hormonale du métabolisme minéral (7).

### I.5. PHYSIOLOGIE PHOSPHOCALCIQUE

Le calcium et le phosphore sont les principaux constituants de la partie minérale du squelette. Ils ont un rôle fondamental dans de nombreux processus biologiques, en effet, le calcium sous forme ionisée Ca<sup>2+</sup> est impliqué dans la conduction du signal, dans le phénomène d'excitabilité neuromusculaire, dans le fonctionnement de plusieurs systèmes enzymatiques et transports membranaires, dans la coagulation du sang, dans l'action de certaines hormones comme second messenger cellulaire.

Le phosphore intervient dans l'activation de certaines molécules biologiques comme les ose-phosphates, dans la mise en réserve de l'énergie ATP, dans certains processus de régulation enzymatique et dans la composition de substances organiques indispensables (phospholipides, acides nucléiques) (11).

#### I.5.1. Métabolisme du calcium

Le calcium est le minéral quantitativement le plus abondant de l'organisme humain, il représente un poids d'environ 1 Kg chez un adulte de 70 Kg. Il est très présent dans l'alimentation et les apports recommandés sont de 1 g /jour chez l'enfant et l'adolescent, 0,8 g chez l'adulte, 1,5 g après la ménopause et chez la femme enceinte et allaitante, ces besoins sont apportés essentiellement dans les produits laitiers, mais également dans certaines sources végétales et boissons minérales (11).

### I.5.1.1. Répartition dans l'organisme

Le calcium est localisé dans 99% au niveau des os où il est déposé sur la trame protéique sous forme de cristaux d'hydroxyapatite, et 1% au niveau des liquides intra et extra cellulaires. Dans le sang, le calcium est essentiellement plasmatique, il se trouve sous deux formes :

- **Une partie non ultra filtrable** : Environ 40 % est liée aux protéines en majorité à l'albumine. Donc, toute variation de la protéinémie nous donnera une variation de la calcémie.
- **Une partie ultra filtrable** : Environ 50% sous forme de calcium ionisé et 10% sous forme de calcium complexé. Le calcium ionisé est hautement régulé hormonalement dans des limites très étroites (1,17 à 1,30 mmol/l a PH 7,4), C'est lui qui intervient dans la coagulation du sang, la perméabilité cellulaires, dans les différents systèmes enzymatiques, dans la rythmicité cardiaque et dans l'excitabilité neuromusculaire (11).

### I.5.1.2. Absorption du calcium

Elle concerne entre 20 et 60% du calcium provenant de l'alimentation et a lieu dans tout l'intestin mais principalement au niveau du duodénum et la partie proximale du jéjunum.

Elle fait intervenir deux mécanismes :

- **Un mécanisme passif** : Paracellulaire, non saturable, et ne dépend que du gradient de concentration entre le taux du calcium de la lumière intestinale et celui du plasma. Ce mécanisme prédomine lorsque les concentrations sont trop élevées, et peut être une absorption ou une sécrétion.
- **Un mécanisme actif** : Vitamine D dépendant, saturable, prédominant lorsque les apports sont faibles. L'entérocyte dans laquelle le calcium rentre par la bordure en brosse, traverse le cytosol, et est rejeté dans la circulation sanguine par l'intermédiaire d'une ATP-ase Ca/Mg dépendante. Un système échangeur Na/Ca intervient aussi dans ce rejet. Une protéine dite CaBP (calcium binding protein) interviendrait dans ce transport. La 1,25-dihydroxy vitamine D3 est le régulateur de cette voie cellulaire. Elle augmente l'entrée du calcium dans la cellule, active l'ATPase Ca/Mg dépendante et permet la synthèse de la CaBP.

Il existe des échanges entre le tissu osseux et le calcium ionisé plasmatique intervenant dans la régulation calcique. Le remodelage osseux libère quotidiennement environ 200 mg de

calcium dans la circulation sanguine mais nécessite la même quantité pour la minéralisation du tissu osseux nouvellement formé. C'est un phénomène lent, inadapté pour libérer rapidement le calcium du tissu osseux, et pour corriger les variations rapides de la calcémie, un autre mécanisme cellulaire plus rapide mais de faible capacité permet la libération du calcium situé au niveau des couches superficielles de l'os (12).

### I.5.1.3. Elimination du calcium

Seul le calcium ultra filtrable est filtré à travers le glomérule rénal et plus de 95 % sont réabsorbés dans les tubes rénaux. La réabsorption maximale a lieu dans le tube proximal où le calcium est réabsorbé avec le sodium et l'eau. L'anse de Henlé et le tube distal réabsorbent la quasi-totalité du calcium résiduel. Dans un état d'équilibre chez un adulte jeune, la calciurie représente la quantité intestinale nette de calcium absorbée.

La calciurie dépend pour beaucoup de la calcémie. Pour une calcémie basse la totalité du calcium est réabsorbée. Pour une calcémie normale, une très petite partie du calcium filtré est éliminée. En cas d'hypercalcémie la moitié du calcium est réabsorbée et l'autre moitié est éliminée. Ceci revient à dire qu'il n'existe pas de seuil maximum de réabsorption pour les calcémies les plus fréquemment rencontrées. L'élimination du calcium est donc surtout rénale, seul le calcium non absorbé étant éliminé dans les selles (12).

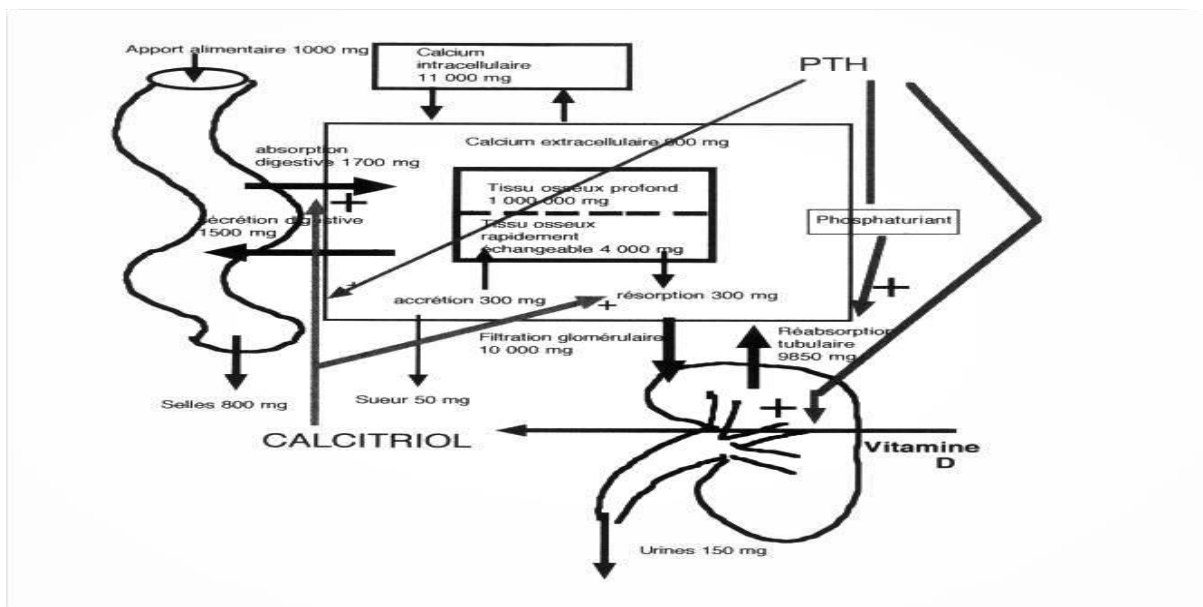


Figure 7. Régulation des entrées et des sorties du calcium dans le corps humain (12)

### **I.5.2. Métabolisme du phosphore**

Le phosphore est un minéral essentiel à de nombreuses réactions cellulaires, il joue un rôle essentiel dans la stabilité du squelette osseux, et dans le métabolisme énergétique des cellules, il est capital dans la synthèse de l'ADN et aux cascades de signalisation intracellulaires (13).

Les besoins en phosphate chez un adulte sont d'environ 1g par jour, ils sont d'autant plus élevés chez un enfant. Le phosphore se trouve dans la plupart des aliments riches en protéines, tel que les produits laitiers, la viande, les œufs, les fruits et les céréales (14).

#### **I.5.2.1. Répartition dans l'organisme**

La quantité de phosphate présente dans notre organisme avoisine les 1 % du poids corporel, 90 % au niveau squelettique, liée au calcium sous forme de cristaux d'hydroxyapatite, 9% dans les tissus mous, et les 1% restant dans le secteur extracellulaire (11).

#### **I.5.2.2. Absorption et régulation du phosphore**

L'absorption du phosphore se fait au niveau essentiellement au niveau du jéjunum et l'iléon. Elle se fait par transport passif à 85% et actif à 15% impliquant essentiellement le co-transporteur sodium phosphate NPT2b, et dépend de la concentration du phosphore dans l'intestin. C'est ensuite au niveau du rein que se régule la phosphorémie en lien étroit avec celle du calcium et sous l'influence de trois hormones : la PTH, la vitamine D et la calcitonine. En simplifiant, la PTH et la calcitonine font diminuer la phosphorémie tandis que la vitamine D entraîne son augmentation. L'élimination du phosphore est donc surtout rénale, seule une faible proportion étant éliminée dans les selles (14).

Le phosphate filtré est réabsorbé dans 85% dans le tubule proximal. La réabsorption proximale de phosphate est un phénomène saturable, limité par un seuil appelé le transport rénal maximal ( $T_{mPi}$ ). Le rapport entre le  $T_{mPi}$  et le débit de filtration glomérulaire ( $T_{mPi}/DFG$ ) définit le seuil rénal du phosphate qui permet de déterminer la concentration plasmatique de phosphate au-delà de laquelle l'excrétion rénale de phosphate croît linéairement avec la phosphatémie (14).

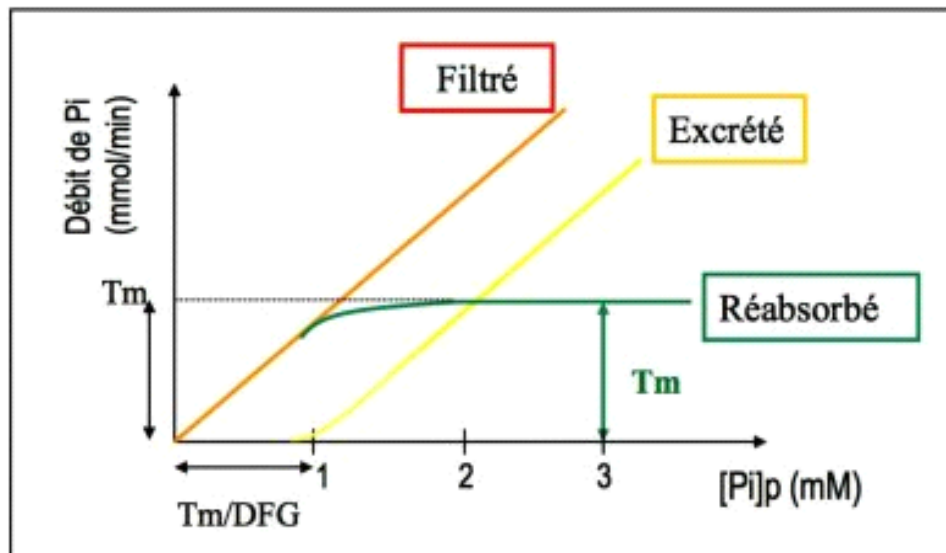


Figure 8. Régulation rénale du phosphate(15)

De plus, la détermination du seuil rénal de phosphate est un élément majeur pour juger du caractère rénal ou extrarénal d'une hypophosphatémie. Il est, en effet, augmenté (l'excrétion rénale de phosphate est très basse ou nulle) dans les hypophosphatémies d'origine extrarénale, et diminué (la phosphaturie est maintenue) dans les hypophosphatémies d'origine rénale.

L'étape limitante de la réabsorption tubulaire rénale du phosphate est le transport à travers la membrane apicale des cellules du tubule proximal qui utilise un système de cotransport sodium-phosphate. (Npt) de type II, Npt2a et Npt2c.

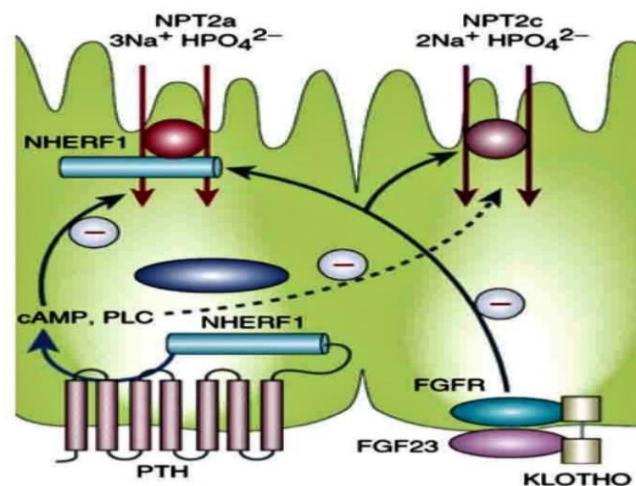


Figure 9. Métabolisme du phosphate (15)

### I.5.3. Régulation du métabolisme phosphocalcique

La régulation phosphocalcique fait intervenir 04 hormones

#### I.5.3.1. La parathormone PTH

La PTH est synthétisée par les cellules principales des parathyroïdes sous forme d'un précurseur inactif (pré-pro PTH) qui sera ensuite clivée en ProPTH puis stockée dans les granules sécrétoires des parathyroïdes, après protéolyse, elle sera sécrétée dans le plasma sous forme active. Cette sécrétion dépend en grande partie des variations de la calcémie, en effet, une diminution de cette dernière entraîne une augmentation de la PTH et vice versa. Par ailleurs la phosphatémie n'a aucune influence sur la sécrétion de la PTH (12).

La PTH agit principalement sur deux sites :

➤ **Au niveau de l'os**

La PTH favorise la libération du calcium en stimulant la formation et l'activité des ostéoclastes et inhibe l'ostéogénèse en favorisant la différenciation des ostéoblastes, ce qui entraîne une résorption osseuse induisant une libération du calcium et du phosphate.

➤ **Au niveau du rein**

La PTH favorise l'élimination du phosphate en inhibant sa réabsorption tubulaire, ce qui induit une hypophosphatémie. L'hypophosphatémie déclenche une déminéralisation osseuse pour ramener à la normale la  $|P| \times |Ca|$  sanguin (12).

La PTH stimule la  $1\alpha$ -hydroxylase qui permet la transformation de la vitamine D3 en sa forme active  $1,25-(OH)_2-D_3$ , induisant une augmentation de la l'absorption intestinale du calcium. Elle augmente également la réabsorption tubulaire du calcium. En résumé, la PTH est une hormone hypercalcémiant et hypophosphatémiant (12).

#### I.5.3.2. La calcitonine

La calcitonine est une hormone peptidique de 32AA, synthétisée et sécrétée principalement par les cellules parafolliculaires de la thyroïde. C'est une hormone hypocalcémiant, en effet, une augmentation du  $Ca^{2+}$  ionisé plasmatique stimule de sa sécrétion. Au niveau osseux, la calcitonine diminue la résorption osseuse en inhibant l'ostéoclaste, alors que l'ostéogénèse n'est pas modifiée. Ces deux phénomènes conjugués expliquent l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie provoquées par l'hormone. Au niveau rénal, elle inhibe la  $1\alpha$  hydroxylase et augmente l'excrétion urinaire du calcium, des phosphates. Elle favorise l'absorption intestinale du calcium (16).

### I.5.3.3. La vitamine D

La vitamine D est essentielle au maintien de l'homéostasie phosphocalcique. Les précurseurs de la forme active de la vitamine D "Calcitriol" sont la vitamine D2 "Ergocalciférol" qui provient de la transformation de l'ergostérol de source exogène, apportée exclusivement par l'alimentation végétale ou sous forme de médicament, et la vitamine D3 "cholécalfiérol" de source endogène synthétisée majoritairement par la peau sous l'influence des rayons ultra-violets B du soleil à partir du cholestérol après sa transformation en 7-déhydrocholestérol, et exogène par l'alimentation qui en apporte en quantité restreinte.

Après leurs synthèses, la vitamine D2 et D3 sont transportées en circulation par le D-binding protein (DBP) pour être hydroxylées à deux reprises afin d'être converties en 1,25 dihydroxyvitamine D (1,25OH<sub>2</sub>D ou calcitriol) (17).

La première hydroxylation a lieu au niveau hépatique via des enzymes de la famille des cytochromes P450 qui possèdent une activité 25-hydroxylase et conduit à la production du calcifédiol (25-OH vitamine D3). Au niveau rénal, la 25-OH vitamine D3 est hydroxylée une seconde fois sous l'effet de la 1-alpha hydroxylase en calcitriol ou 1.25(OH)<sub>2</sub> vitamine D3 (17).

#### I.5.3.3.1. Le rôle de la vitamine D

La 1.25-(OH)<sub>2</sub> vitamine D3 ou calcitriol favorise l'élévation de la calcémie et de la phosphatémie, essentiellement en augmentant l'absorption digestive de calcium et de phosphate, et accessoirement en augmentant leur mobilisation à partir de l'os et en réduisant leur excrétion rénale (17).

Le calcitriol inhibe la sécrétion de PTH d'une manière indirecte en élevant la calcémie et d'une manière directe en inhibant l'expression du gène responsable de sa synthèse.

Le calcitriol produit par le rein a une action endocrine phosphocalcique alors que le calcitriol issu de la conversion locale extra-rénale du calcifédiol a des actions autocrines et paracrines non phosphocalciques. Le calcitriol contrôle ainsi plus de 200 gènes régulant entre autres la prolifération et la différenciation cellulaire, l'apoptose, l'angiogenèse, la sécrétion d'insuline et celle de rénine (17).



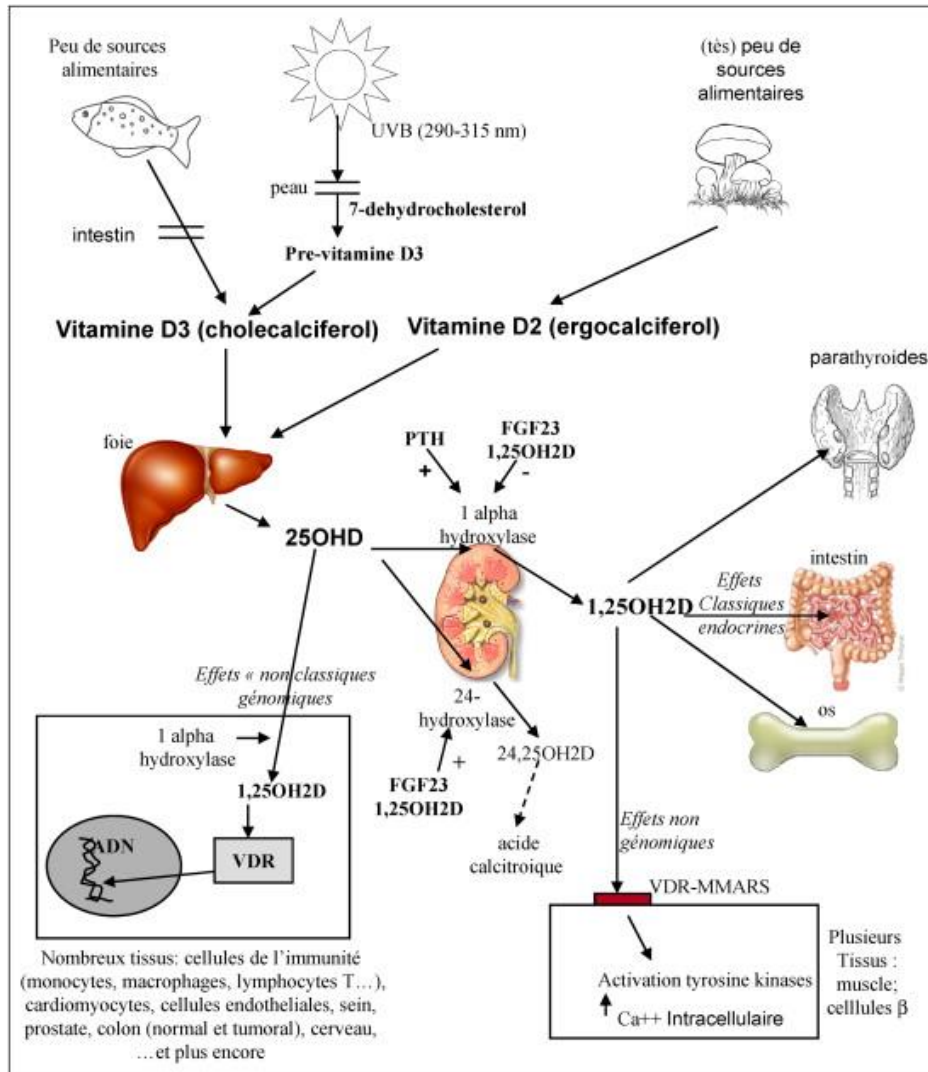
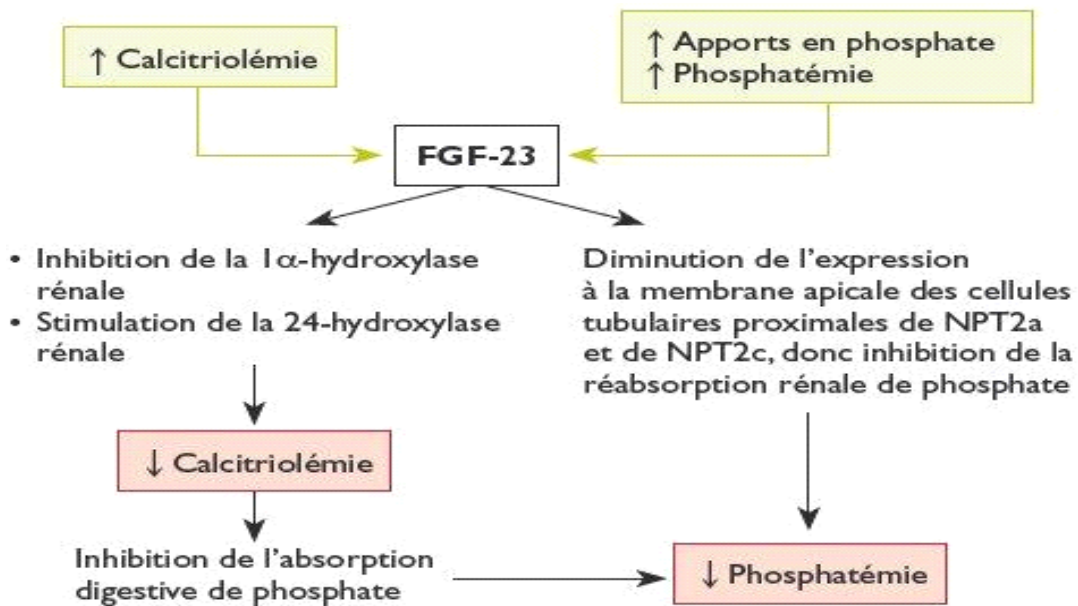


Figure 10. Résumé du métabolisme de la vitamine D (18)

I.5.3.4. Fibroblast Growth Factor 23

Le FGF 23 est une protéine synthétisée par les ostéoblastes et les ostéocytes. Sa production est stimulée par le calcitriol et les apports en phosphate. Sa concentration plasmatique est comprise entre 10 à 50pg/mL. Il agit en se fixant sur un récepteur constitué d'un FGF récepteur et de la protéine Klotho. Son rôle physiologique est de contrôler la concentration plasmatique du phosphate. Au niveau rénal, il agit en diminuant la réabsorption rénale de phosphate par la diminution de l'expression au niveau de la membrane apicale des cellules tubulaires proximales de NPT2a et NPT2c. Il inhibe la 1 alpha hydroxylase et stimule la 24-hydroxylase induisant une hypocalcitrémié et donc une inhibition de l'absorption digestive de phosphate, ce qui permet de maintenir la phosphatémie dans des valeurs normales (19).

Le FGF23 s'oppose également à la sécrétion de PTH. Sa surproduction induit une hypophosphatémie, une calcitriolémie qui n'augmente pas et une déminéralisation osseuse. À l'opposé, l'absence de FGF23 efficace s'accompagne d'une hyperphosphatémie avec hypercalcitriolémie, d'une calcémie élevée freinant la sécrétion de PTH et de calcifications tissulaires. L'expression FGF23/Klotho est modifiée en particulier au cours de l'insuffisance rénale (20).



**Figure 11. Physiologie du Fibroblast Growth Factor 23 (21)**

#### I.5.4. Le remodelage osseux

Le remodelage osseux est un processus dynamique et cellulaire par lequel la matrice osseuse minéralisée est constamment résorbée et reformée. C'est un processus indispensable au maintien de l'intégrité du squelette et de l'homéostasie phosphocalcique.

À l'état physiologique, de nombreux facteurs systémiques (PTH, Vit D) ou locaux régulent efficacement le remodelage osseux et maintiennent un bilan minéral neutre, à savoir que la quantité d'os reformé équivaut à la quantité d'os soustrait par résorption. Néanmoins, cet équilibre peut être modifié à la faveur d'un gain net de masse osseuse, par exemple durant la croissance, ou d'une perte nette, en particulier après la ménopause (22).

Le remodelage osseux fait appel à l'action coordonnée de deux types cellulaires appelées BMU " basal multicellular unit", à savoir les ostéoclastes qui résorbent la matrice osseuse et les ostéoblastes qui synthétisent une nouvelle matrice et dont les activités métaboliques sont intimement liées dans le temps et dans l'espace. Ces unités de remodelage ne sont pas synchrones ce qui permet d'adapter la quantité et l'architecture de l'os en fonction de facteurs

systemiques ou locaux. L'os est ainsi formé de millions d'unités fonctionnelles de remodelage (22).

Un cycle de remodelage dure environ 4 mois chez l'adulte et débute par une phase d'activation, caractérisée par la différenciation des ostéoclastes, suivie d'une phase de résorption de la matrice par les ostéoclastes. À la suite de cette phase, les ostéoclastes se détachent et meurent par apoptose, puis les précurseurs des ostéoblastes se différencient en pré-ostéoblastes puis en ostéoblastes qui synthétisent une nouvelle matrice comblant la lacune de résorption. À la fin de cette phase de formation, les ostéoblastes deviennent des cellules bordantes, subissent un phénomène d'apoptose ou se laissent inclure dans la matrice en devenant des ostéocytes. Elle se déroule en plusieurs phases (22) :

#### **I.5.4.1. Phase quiescente**

La surface osseuse est normalement recouverte de cellules bordantes qui empêchent l'accès des ostéoclastes à la matrice extracellulaire.

#### **I.5.4.2. Phase d'activation**

Sous l'action de facteurs ostéorésorbants (PTH, vitamine D3 et prostaglandine), les cellules bordantes se rétractent et libèrent l'accès aux ostéoclastes qui peuvent adhérer à la matrice osseuse.

#### **I.5.4.3. Phase de résorption**

Pendant laquelle sont générés les ostéoclastes, qui détruisent la matrice osseuse pendant la phase de résorption avant d'entrer en apoptose. Chaque ostéoclaste devenu actif se fixe à la matrice sur le lieu de résorption et la phase de résorption de la matrice commence. Elle s'effectue en deux étapes successives :

- Dissolution de la phase minérale par acidification du compartiment de résorption.
- Dégradation de la matrice organique sous l'action d'enzymes protéolytiques lysosomales.

#### **I.5.4.4. Phase d'inversion**

Pendant laquelle les ostéoblastes sont générés puis prennent place dans la cavité précédemment creusée par les ostéoclastes.

#### **I.5.4.5. Phase de formation ou de reconstruction osseuse**

Au cours de laquelle une matrice organique est déposée par les ostéoblastes. S'ensuivra alors la minéralisation de la matrice osseuse, les ostéoblastes perdent leur activité, prennent une forme aplatie et deviennent des ostéoblastes bordants (22)

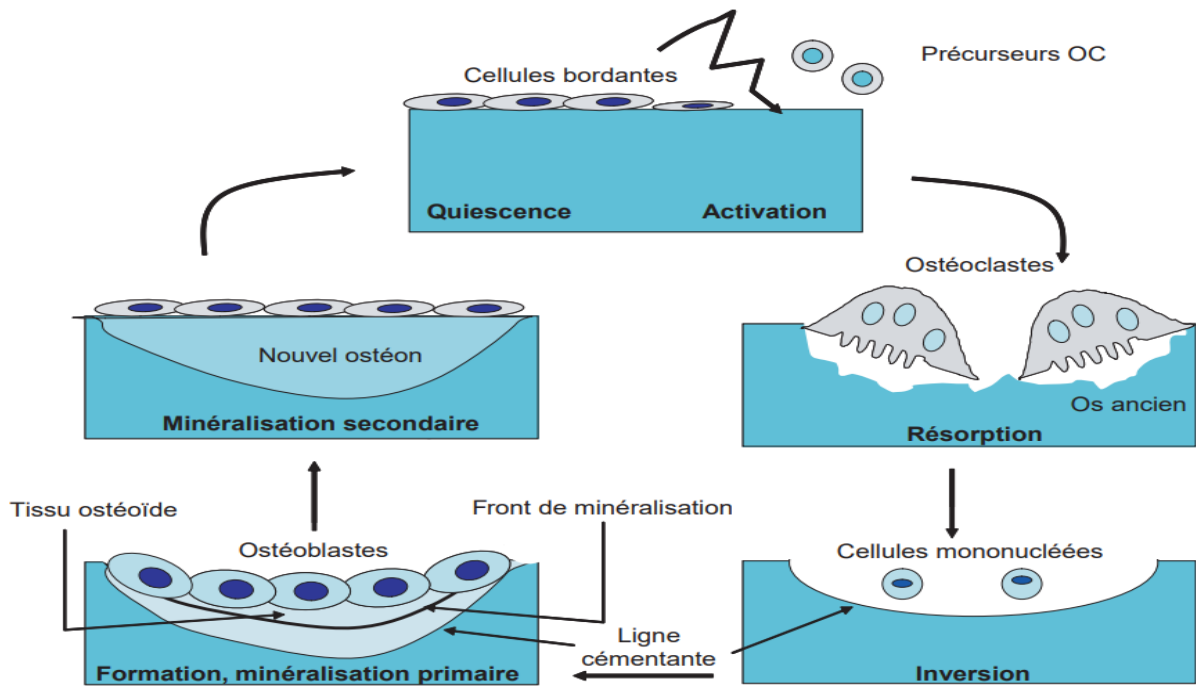


Figure 12. Les différentes séquence du remodelage osseux (23)

**CHAPITRE II**  
**MALADIE RENALE**  
**CHRONIQUE**

---

## II.1. DEFINITION

**Les Maladies rénales chroniques MRC** sont définies selon un consensus international par l'existence depuis plus de 3 mois :

- D'une insuffisance rénale définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/ min/1,73 m<sup>2</sup>,
- Et/ou d'une anomalie rénale morphologique ou histologique à condition qu'elle soit cliniquement significative,
- Et/ou d'une anomalie dans la composition du sang ou de l'urine secondaire à une atteinte rénale (24).

**L'insuffisance rénale chronique IRC** est définie par une diminution prolongée (depuis plus de 03mois) et définitive des fonctions rénales. Elle se traduit par une baisse progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en rapport avec une réduction permanente et définitive du nombre de néphrons fonctionnels.

L'IRC correspond au stade 3 de la maladie rénale chronique (MRC) selon la classification Internationale de KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) en 2012 qui est actuellement la plus utilisée (25).

**L'insuffisance rénale chronique terminale IRCT** est définie par un DFG <15mL/mn/1,73m<sup>2</sup>, elle est synonyme de « mort rénale », avec la nécessité vitale de recourir à une suppléance de la fonction rénale (25).

## II.2. EPIDEMIOLOGIE

L'insuffisance rénale chronique est une pathologie grave, invalidante, souvent méconnue et de découverte tardive. C'est un problème majeur de santé publique car son impact économique est important avec un coût très élevé des traitements de suppléance, son incidence et prévalence ne cessent de progresser, cela est dû au vieillissement de la population et à l'augmentation alarmante des pathologies vasculaires et métaboliques, avec particulièrement l'hypertension artérielle et le diabète qui ont un retentissement néfaste sur le rein.

Dans le monde, près de 10 % de la population est atteinte d'une maladie rénale, et près millions de personnes souffrent d'une insuffisance rénale chronique, prédominant chez la population âgée (> 60 ans +++), elle est deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la

femme. Environ 1,2 million de personnes meurent chaque année d'une insuffisance rénale chronique. C'est la 8<sup>ème</sup> cause de décès dans le monde en 2022 (26).

En Algérie, près de 23.900 patients en insuffisance rénale chronique terminale sont traités en 2016, dont 91 % par hémodialyse répartis entre 180 centres d'hémodialyses publics et 156 centres privés, 3 % par dialyse péritonéale et 6 % par greffe rénale. L'incidence annuelle de l'IRCT en Algérie est de 104 patients par an et par million d'habitants (27).

### II.3. DEPISTAGE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

L'IRC peut être longtemps asymptomatique. Son identification précoce est cruciale pour réduire la morbidité et la mortalité liée à l'évolution de la maladie vers l'IRCT.

#### II.3.1. En médecine ambulatoire

Le dépistage de la MRC est important pour identifier les patients à risque de développer une IRC et de permettre une prise en charge précoce afin de prévenir les complications (28).

##### II.3.1.1. Facteurs de risque d'insuffisance rénale chronique (24)

- Age > 60 ans
- Le diabète ;
- L'hypertension artérielle traitée ou non ;
- La maladie cardiovasculaire athéromateuse ;
- L'insuffisance cardiaque ;
- L'obésité (IMC > 30 ou 35 kg/m<sup>2</sup>) ;
- Les maladies de système ou auto-immunes (lupus, vascularite, polyarthrite rhumatoïde...);
- Les affections urologiques (malformation urinaire, infections urinaires récidivantes, etc.)
- Les antécédents familiaux de maladie rénale avec insuffisance rénale évolutive ;
- Les antécédents de néphropathie aiguë ;
- Les traitements néphrotoxiques antérieurs (médicaments néphrotoxiques, en particulier AINS, chimiothérapie, etc.) ;
- L'exposition aux produits de contraste iodés, radiothérapie ciblant l'aire rénale, etc. ;
- L'exposition à des toxiques professionnels (plomb, cadmium, mercure).

### II.3.1.2. Fréquence et technique de dépistage

Un dépistage annuel de la population à risque est recommandé et comporte la prescription d'un dosage sanguin de créatinine et d'un dosage d'albuminurie/créatininurie (A/C).

Le résultat de créatininémie doit être transmis avec l'estimation du DFG selon la formule CKD-EPI.

L'examen d'urine est réalisé à partir d'un échantillon d'urine prélevé à toute heure de la journée (Préférentiellement les urines du matin). Le dosage de créatinine urinaire est associé à celui de l'albumine. Le résultat transmis est le ratio albuminurie/créatininurie (A/C) et précise les trois possibilités :

- A1 : résultat normal ( $< 30$  mg/g (3 mg/mmol)) ;
- A2 : albuminurie modérément augmentée (entre 30 et 300 mg/g (entre 3 et 30 mg/mmol))
- A3 : albuminurie augmentée ( $> 300$  mg/g ( $> 30$  mg/mmol) (28).

### II.3.2. En médecine du travail

En médecine du travail, le dépistage de la MRC est parfois réalisé à partir du test de bandelettes urinaires sur échantillon d'urine et porte sur la recherche de marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie, hématurie, leucocyturie (28).

## II.4. DIAGNOSTIC DE LA MRC

### II.4.1. Diagnostic positif

#### II.4.1.1. Affirmer la maladie rénale chronique

La MRC est définie indépendamment de sa cause, par la persistance durant plus de 3 mois, d'au moins un marqueur d'atteinte rénale ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire au-dessous de  $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  (surface corporelle de référence) (28).

##### ➤ II.4.1.1.1. Critères biologiques

- **Diminution du DFG**  $< 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$  à deux reprises à plus de 3 mois d'intervalle.
- **Microalbuminurie** :  $20\text{-}200\text{ }\mu\text{g}/\text{min}$  ou  $30\text{-}300\text{ }\mu\text{g}/24\text{ h}$  ou rapport albuminurie/créatininurie  $> 2\text{mg}/\text{mmol}$
- **Protéinurie permanente** :  $> 300\text{ mg}/24\text{ h}$  ou rapport protéinurie/créatininurie  $> 200\text{ mg}/24$  à au moins deux examens.
- **Hématurie** : GR  $> 10/\text{mm}^3$  ou  $10\text{ 000}/\text{ml}$  (après avoir éliminé une cause urologique) ;
- **Leucocyturie** : GB  $> 10/\text{mm}^3$  ou  $10\text{ 000}/\text{ml}$  (en l'absence d'infection) ;



- **Anémie** normochrome normocytaire arégénérative, hypocalcémie par carence en calcitriol, hyperphosphorémie, augmentation de la PTH (28).

#### ➤ II.4.1.1.2. Critères morphologiques

- **Anomalie morphologique à l'échographie rénale** : diminution de la taille des reins (grand axe  $\leq 10$  cm à l'échographie, ASP  $\leq 3V$ ) ou gros reins polykystiques, contours bosselés, néphrocalcinose, calcul, hydronéphrose (28).

#### ➤ II.4.1.1.3. Critères anamnestiques

Antécédent de maladie rénale, nature de la maladie rénale, antériorité de créatininémie élevée, présence ancienne d'une protéinurie ou d'anomalies du sédiment urinaire (hématurie, leucocyturie) (28).

#### ❖ Les exceptions à la définition de la MRC

**Tableau 1. Particularités diagnostiques de la MRC (24)**

<b>IRC sans diminution de taille des reins</b>	Diabète Amylose Polykystose rénale autosomique dominante Hydronéphrose bilatérale
<b>IRC sans hypocalcémie</b>	Myélome, métastases osseuses IRC et cause d'hypercalcémie surajoutée
<b>IRC sans anémie</b>	Polykystose rénale autosomique dominante
<b>IRA avec hypocalcémie</b>	Lyse cellulaire en particulier avec rhabdomyolyse
<b>IRA avec anémie</b>	Hémorragies ou hémolyses

#### II.4.1.2. Préciser son stade et son rythme évolutif

Selon les dernières recommandations KDIGO, la MRC est classée en fonction de la cause, de la catégorie du débit de filtration (DFG) et la catégorie de l'albuminurie.

Tableau 2. Les stades de la MRC (30)

Catégorie du DFG	DFG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Description
<b>G1</b>	≥90	Normal ou augmenté
<b>G2</b>	60-89	Légèrement diminué*
<b>G3a</b>	59-45	Légèrement à modérément diminué
<b>G3b</b>	30-44	Baisse modérée à sévère
<b>G4</b>	15-29	Baisse sévère
<b>G5</b>	<15	Insuffisance rénale chronique terminale

\*Par rapport au niveau des jeunes adultes, en l'absence de preuve d'atteinte rénale, les stades G1 et G2 ne remplissent pas les critères de MRC

Le stade G5 est affecté d'un suffixe D pour les patients dialysés

Le suffixe T est attribué pour les patients transplantés : G1T à G5T selon la fonction rénale.

Tableau 3. Classification de l'albuminurie dans la MRC (30)

Category	AER (mg/24 hours)	Albuminuria categories in CKD ACR (approximate equivalent)		Terms
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	<30	<3	<30	Normal to mildly increased
A2	30-300	3-30	30-300	Moderately increased*
A3	>300	>30	>300	Severely increased**

Abbreviations: AER, albumin excretion rate; ACR, albumin-to-creatinine ratio; CKD, chronic kidney disease.

\*Relative to young adult level.

\*\*Including nephrotic syndrome (albumin excretion usually >2200 mg/24 hours [ACR >2220 mg/g; >220 mg/mmol]).

#### ➤ II.4.1.2.1. Estimation du débit de filtration glomérulaire

Il y a plusieurs formules utilisées qui permettent d'estimer le DFG, notamment :

❖ **La Formule de Cockcroft et Gault** : Utilise la créatininémie, ainsi que l'âge, le poids et le sexe du sujet comme indicateurs de masse musculaire.

$$DFG = (140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times k / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})$$

- K = 1,25 ♂/ ♀ 1,05
- 140 ± 27 ml/min chez l'homme
- 112 ± 20 ml/min chez la femme

Cette formule n'est plus recommandée pour définir et classer la MRC car elle présente plusieurs limites : elle surestime le DFG chez les sujets obèses, très maigres ou œdémateux, et le sous-estime chez les sujets âgés. En effet, l'âge ou le poids ne sont plus de bons indicateurs de masse musculaire dans ces situations-là. Enfin, elle tend à sous-estimer la valeur fonctionnelle des patients à fonction rénale normale (31).

❖ **La formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)** : Utilise la créatininémie, ainsi que l'âge, le sexe et un facteur ethnique pour les Afro-américains comme indicateurs de masse musculaire.

$$DFG = 186 \times \text{créatinine sérique} - 1,154 \times \text{âge} - 0,203 \times (0,742 \text{ si sexe féminin}) \times (1,21 \text{ si sujet afro-américain})$$

La performance de cette formule est bonne chez les sujets âgés et chez les obèses. Ses limites sont une surestimation du DFG chez les sujets très maigres, ainsi qu'une tendance à la sous-estimation chez les sujets sains. Il n'existe en revanche pas de biais systématique lié à l'âge des patients (31).

❖ **La formule CKD-EPI** : Actuellement recommandée, c'est l'équation la plus fiable. Le DFG calculé est directement indexé à la surface corporelle, et de ce fait, une estimation plus exacte du DFG, et donc une meilleure classification du stade d'insuffisance rénale (32).

$$DFG = 141 \times \min(\text{Scr}/K, 1)^a \times \max(\text{Scr}/K, 1) - 1,209 \times 0,993^{\text{Age}}$$

Avec :

- Scr : créatinine sérique ( $\mu\text{mol/L}$ ).  $\times 1,018$  (si sexe féminin).
- K : 62 pour les femmes et 80 pour les hommes.
- a : -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes.
- min indique le minimum de Scr/K ou 1.
- max indique le maximum de Scr/K ou 1 (33).

❖ **Formule de Schwartz** : Chez l'enfant, étant donné que les formules de Cockcroft et Gault, MDRD et CKD-EPI ont été établies chez l'adulte, seule la formule de Schwartz est adaptée (29).

$$\text{Formule de Schwartz (34)} = k * \text{taille (en cm)} / \text{créatininémie (en mg/dL)}$$

< 1 an et poids < 2,5kg k = 0,35

< 1 an et poids > 2,5kg k = 0,45

2 < âge < 13 ans k = 0,55

> 13 ans et sexe féminin k = 0,55

> 13 ans et sexe masculin k = 0,7

❖ **Le dosage plasmatique de la Cystatine C**

La cystatine C est une molécule produite de façon constante par les cellules nucléées, puis librement filtrée et entièrement catabolisée au niveau du tube proximal. Son taux plasmatique est de 0,70 à 1,21 mg/l avant 50 ans et 0,84 à 1,55 mg/l après 50 ans.

Elle semble être un meilleur marqueur du DFG en cas d'insuffisance rénale précoce, d'obésité, de dénutrition, de cirrhose hépatique ou d'âge avancé (> 80 ans), cependant, son utilisation ne peut encore remplacer celle de la créatinine en raison de son coût élevé et du manque d'études à grande échelle pour sa validation (35).

Cette classification permet l'estimation du risque relatif de progression vers une IRCT en fonction du DFG estimé (en ml/min/1.73 m2) et de l'albuminurie (mg/g de créatinine).

**Tableau 4. Stratégie de suivi des maladies rénales chroniques en fonction du DFG et de l'albuminurie (30)**

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

Risque de progression: faible (vert), modéré (jaune), important (orange), très important (rouge)  
Kidney inter., Suppl. 3, 2013

### ➤ II.4.1.2.1. Evaluer la progressivité de la maladie rénale chronique

La maladie rénale chronique est considérée comme évolutive, c'est-à-dire à risque de progression vers l'IRCT, dans les situations suivantes (36) :

- **Déclin annuel rapide du DFG** : Le déclin annuel est calculé de la manière suivante  $\text{DFG année } n - \text{DFG année } n+1$ , Et évalué avec les repères suivants :
  - Déclin annuel « physiologique » observé après 40 ans :  $< 2 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{an}$ ,
  - Déclin annuel « modéré » :  $\geq 2$  et  $< 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{an}$ ,
  - Déclin annuel « rapide » :  $\geq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{an}$  ;
- **Présence d'albuminurie** : Le risque d'évolution vers le stade d'IRCT n'est pas seulement en fonction du DFG mais aussi de la présence et de l'importance de l'albuminurie ;
- **Absence de contrôle de la pression artérielle.**

#### ➤ II.4.1.2.1.1. Facteurs de risque de progression vers une IRC

Tableau 5. Facteurs de risque de progression vers un IRC (37)

Facteurs invariables	Facteurs modifiables
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age avancé</li> <li>• Sexe masculin</li> <li>• Race noire</li> <li>• Néphropathie initiale de type glomérulaire</li> <li>• Maladies auto-immunes</li> <li>• Antécédents d'insuffisance rénale aiguë</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pression artérielle</li> <li>• Protéinurie.</li> <li>• Tabagisme.</li> <li>• Diabète</li> <li>• Obésité</li> <li>• Syndrome métabolique, Elévation du LDL, de l'apoprotéine B, des triglycérides.</li> <li>• Conditions socio-économiques</li> </ul>

➤ **II.4.1.2.1 Prise en charge recommandée pour chaque stade de la MRC****Tableau 6. Prise en charge recommandée pour chaque stade de la MRC(24)**

<b>Stade</b>	<b>Prise en charge recommandée</b>
<b>1 et 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnostic étiologique et traitement</li> <li>- Ralentissement de la progression de la maladie rénale (détection des FDR)</li> <li>- Éviction des substances néphrotoxiques</li> <li>- Prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires</li> <li>- Prise en charge des comorbidités</li> </ul>
<b>3A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Idem stade 1 et 2</li> <li>- Diagnostic, prévention et traitement des complications de la MRC et des maladies associées</li> </ul>
<b>3B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Idem stade 1, 2 et 3A</li> <li>- Diagnostic, prévention et traitement des complications de la MRC et des maladies associées +++</li> <li>- Préservation du capital veineux</li> <li>- Vaccination contre l'hépatite B</li> </ul>
<b>4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Idem stade 1, 2 et 3</li> <li>- Information et préparation au traitement de suppléance</li> </ul>
<b>5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inscription sur la liste de transplantation rénale lorsqu'elle est possible</li> <li>- Traitement de suppléance par dialyse : le patient doit être informé et préparé à la technique choisie. Le début de la dialyse est indiqué en fonction de la symptomatologie</li> </ul>

**II.4.2. Diagnostic étiologique**

L'identification de la cause de la maladie rénale permet de mettre en place les traitements adaptés avec l'objectif de ralentir la progression de la maladie, voire dans certains cas de la guérison (ex. : immunosuppresseurs et stéroïdes dans les néphropathies glomérulaires). Elle

contribue également à évaluer le pronostic d'évolution de la maladie. Les éléments d'orientation diagnostique sont donnés par :

#### II.4.2.1. Interrogatoire

La recherche d'antécédents d'atteinte rénale et/ou urinaire, antécédents familiaux de MRC, recherche d'une exposition à des produits néphrotoxiques professionnelle (plomb, mercure, cadmium, solvants organiques), médicamenteuse (médicament néphrotoxique ou médicament à risque d'accumulation liée à la MRC avec risque d'effets indésirables), alimentaire (phytothérapie herbes chinoises) et produits de contraste (37) ;

#### II.4.2.2. Examen clinique

A la recherche d'œdèmes, appréciation de l'état d'hydratation, reins palpables, signes cliniques extra-rénaux de maladie systémique, obstacle urologique (troubles de la miction, globe vésical, touchers pelviens) (24);

#### II.4.2.3. Examens paracliniques

Ils seront prescrits selon le contexte (24) :

- **Echographie rénale** avec ou sans recherche de résidu post-mictionnel, si elle n'a pas été réalisée pour le diagnostic.
- **Echographie vésicale**, dans le cas d'hématurie, de symptômes urinaires, de recherche d'anomalies du bas appareil, d'un trouble de la vidange vésicale,
- **Echodoppler des artères rénales** à la recherche de signes de sténose des artères rénales
- **Biopsie rénale**
- **Examens biologiques** : Mesure du débit de filtration glomérulaire (contrôle du DFG estimé), électrophorèse des protéines sériques, exploration immunologique : complément et fractions C3, C4, recherche d'autoanticorps à visée étiologique : autoanticorps antinucléaires (ANA), anti-membrane basale glomérulaire, anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) (24).

#### II.4.3 Les étiologies de la MRC

Les étiologies de la MRC sont dominées par les néphropathies hypertensive et vasculaire et la néphropathie diabétique représentant près de la moitié des cas, ainsi que les glomérulonéphrites primitives (38).

Tableau 7. Causes de l'insuffisance rénale terminale en 2019 (38)

Les causes de la maladie rénale chronique	Pourcentage %
Néphropathie hypertensive ou vasculaire	24,3 %
Néphropathie diabétique	22,8 %
Inconnue	17,7 %
Autre*	14,2 %
Glomérulonéphrites primitives	10,9 %
Polykystose	5,8 %
Pyélonéphrite	4,2 %

\*Le réseau épidémiologique et information en néphrologie (REIN) classe dans la catégorie « autre » une trentaine d'étiologies dont des maladies de système, certains syndromes avec une atteinte rénale souvent d'étiologie génétique, les causes toxiques dont certains médicaments (les AINS, certains antibiotiques).

## II.5. LES CONSEQUENCES DE LA MRC

### II.5.1. Les complications cardio-vasculaires

Les manifestations cardio-vasculaires représentent la cause la plus fréquente de mortalité et de morbidité chez les patients dialysés (39).

#### II.5.1.1. L'hypertension artérielle

C'est un facteur de progression de L'IRC. Elle dépend de deux mécanismes :

- **L'hypertension artérielle volodépendante** : elle est due à une augmentation du milieu extracellulaire liée à la rétention hydro sodée. Sa prise en charge consiste à extraire l'eau et le sodium par la dialyse.
- **L'hypertension artérielle rénine-dépendante** : la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone induit la libération d'angiotensine II, ce qui provoque une vasoconstriction (40).



### II.5.1.2 Athérosclérose et artériosclérose

Le risque vasculaire des IRC est plus élevé que dans la population générale. Chez les patients insuffisants rénaux se développe une athérosclérose accélérée. De nombreux facteurs concourent à ce développement, certains étant communs à la population générale d'autres étant propre à l'urémie (41).

### II.5.1.3 Atteintes cardiaques

L'atteinte cardiaque se manifeste surtout par (24):

- L'hypertrophie ventriculaire gauche : secondaire essentiellement à l'HTA, l'anémie, la fistule artério-veineuse)
- Les calcifications valvulaires et coronariennes
- Une cardiopathie urémique : d'étiologie plurifactorielle (ischémie, toxines urémiques)

## II.5.2 Les complications hématologiques

### II.5.2.1. Anémie normochrome normocytaire arégénérative

C'est la principale complication hématologique. Elle entraîne une altération de la qualité de vie des patients (asthénie, pâleur, dyspnée d'effort, une diminution de la libido), mais également des conséquences hémodynamiques : augmentation de la fréquence et du débit cardiaque, hypertrophie ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque. L'anémie dans la MRC est d'origine multifactorielle (24):

- Déficit de production rénale d'érythropoïétine
- Un déséquilibre de l'homéostasie du fer (pertes de sang et une augmentation de la production hépatique d'hepcidine sous l'effet de la micro inflammation).
- Inhibition de l'érythropoïèse induite par l'effet direct des toxines urémiques tels que composés guanidiques ou les polyamines.
- Saignements (digestifs, génitaux ou de l'abord vasculaire).
- Prélèvements répétés de sang pour examens biologiques.
- Coagulation dans le dialyseur ou le circuit de dialyse (24).

### II.5.2.2. Troubles de l'hémostase

Les hémorragies sont fréquentes au cours de l'IRC, elles sont dues à des anomalies qualitatives des plaquettes (diminution de l'adhésion et de l'agrégation), diminution de la production de certains facteurs de la coagulation et baisse de l'hématocrite (24)

### II.5.3. Déficit immunitaire

Les infections représentent la deuxième cause de mortalité chez les patients dialysés. Cette dysrégulation immunitaire est la conséquence de deux phénomènes :

1. L'immunodéficience qui se caractérise par l'apparition fréquente d'infections, par une réponse atténuée aux vaccins et par la fréquence anormalement élevée d'affections auto-immunes et de tumeurs. Il est donc impératif de vacciner les patients en IRC annuellement contre la grippe et le pneumocoque, l'hépatite B dès le stade précoce.
2. L'immunoactivation augmentée par le contact répété du sang avec le circuit de dialyse qui favorisent l'activation du complément (42).

### II.5.4. Manifestations neurologiques

Les patients urémiques présentent des troubles neurologiques qui peuvent être :

- Centraux : Encéphalopathie urémique qui se manifeste par des troubles de l'attention, de la mémoire et du sommeil, une fatigue intellectuelle, une moindre concentration, une irritabilité et une anxiété. Le coma urémique est devenu rare.
- Périphériques : au niveau des membres supérieurs, mais surtout inférieurs. Ils se manifestent par des crampes nocturnes, des paresthésies, une sensation de jambes sans repos (polynévrite urémique) (43).

Des troubles neurologiques d'origine iatrogène peuvent aussi se voir. Ils sont dus à l'accumulation de certains médicaments dans l'organisme entre les séances de dialyse ou effet indésirable direct. Cependant, les séances d'hémodialyse ont contribué à la raréfaction de ce type de complications (42).

### II.5.5. Syndrome urémique

On voit apparaître chez les patients en IRC des manifestations cliniques à type d'anorexie, des nausées/vomissements ainsi qu'une somnolence et un ralentissement des fonctions intellectuelles dès que l'urée dépasse une concentration sanguine de 40 mmol /l. L'accumulation d'acide urique peut provoquer des crises de goutte (37).

Par ailleurs, le syndrome de toxicité urémique est multifactoriel et relève de l'accumulation de nombreuses toxines urémiques.

### II.5.6. Troubles hydro électrolytiques et acidobasiques

- **La surcharge hydrique et sodée** mène vers l'hypertension artérielle et peut évoluer vers de l'œdème pulmonaire. Cependant cette rétention reste très modérée jusqu'au stade préterminal (24).
- **Hyperkaliémie** : Causée par des apports externes, ainsi que par des médicaments hyperkaliémants tels que les IEC, elle est également aggravée par l'acidose métabolique. L'hyperkaliémie entraîne des troubles du rythme graves pouvant aboutir à un arrêt cardiaque (24).
- **L'acidose métabolique** est due à une élimination insuffisante des acides par les reins et diminution de réabsorption des ions bicarbonates. Cette acidose Métabolique a plusieurs conséquences : Elle Favorise le catabolisme protéique musculaire, contribuant ainsi à la malnutrition, à la diminution de la masse musculaire ce qui entraîne une faiblesse musculaire. L'acidose métabolique est également un facteur important dans le développement de l'ostéodystrophie rénale et de la déminéralisation osseuse, en stimulant l'activité ostéoclastique (24).

### II.5.7 Dénutrition protéino-énergétique

Plusieurs facteurs contribuent à l'apparition de la dénutrition protéino-énergétique au cours de l'IRC. Il y a tout d'abord l'anorexie, la réduction des apports alimentaires souvent proportionnelle au degré de l'IRC, hypercatabolisme musculaire du fait de l'acidose métabolique. Enfin une diminution des synthèses protéiques, liée à la résistance périphérique à l'action anabolisante de l'insuline (44).

Les marqueurs nutritionnels tels que l'albumine sont des facteurs prédictifs majeurs de mortalité chez ces patients (44).

### II.5.8. Manifestations dermatologiques

- **Prurit** : C'est une manifestation fréquente au cours de l'IRC, de siège variable, parfois généralisé. Il est dû à des dépôts phospho-calciques sous-cutanés, mais peut également être dû à une allergie à l'un des composants de l'hémodialyse (42).
- **Mélanodermie** (42)
- **Pseudo-porphyrrie** (42)

### II.5.9. Manifestations digestives

Les troubles gastro- intestinaux de types nausées, vomissement et anorexie sont fréquents à un stade avancé de l'insuffisance rénale.

- L'incidence des hémorragies digestives est élevée ce qui aggrave l'anémie de l'IRC.
- L'hyperacidité gastrique est fréquente à l'origine d'ulcères gastroduodénaux.
- La prise de chélateurs du phosphore favorise la survenue d'une constipation chronique (42).

### II.5.10. Troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux (voir chapitre IV)

## II.6. PRISE EN CHARGE DE LA MRC

Après le diagnostic de la MRC, la prise en charge repose sur trois axes :

- La mise en place des mesures de néphroprotection dès le stade 1,
- La prise en charge des complications cliniques et métaboliques à partir du stade 3,
- La préparation au traitement de suppléance au stade 4.

### II.6.1. Les mesures de néphroprotection

#### II.6.1.1. Adaptation du mode de vie

Une prise en charge diététique se révèle nécessaire afin d'éviter tout désordre électrolytique pouvant générer des complications rénales. C'est le cas par exemple de l'hyperkaliémie, où le patient est tenu de limiter les apports potassiques, il est également important de penser aux autres apports tels que les protides ou le calcium. En effet, les déchets protéiques générés par la dégradation des protides sont moins bien éliminés par le rein en cas d'insuffisance rénale, ce qui peut engendrer une accumulation de ces derniers dans le sang. La réduction de l'apport en protéines sera donc conseillée. L'importance des règles hygiéno-diététiques au cours de l'IRC justifie le recours à un diététicien (24).

#### II.6.1.2. Traitement de l'HTA et/ou protéinurie

Les bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC, ARA II et inhibiteurs de la rénine) sont utilisés en première intention car ils permettent à la fois de maîtriser la pression artérielle et de réduire la protéinurie. Dans le cas d'un patient diabétique de type 2, les ARA II sont privilégiés (les autres patients étant sous IEC). Un régime hyposodé doit systématiquement être associé (6 g de chlorure de sodium) afin d'optimiser l'effet des bloqueurs du SRA.

L'association IEC et ARA II pour mieux contrôler l'HTA et/ou la protéinurie a fait l'objet de différentes études. Ainsi, en 2003, un essai a inclus 336 patients japonais présentant une MRC non diabétique. Il a permis de montrer que dans la population étudiée, l'association IEC- ARA II permettait de ralentir la progression de l'insuffisance rénale non diabétique. Malgré cette efficacité, certains patients échappaient cependant à la néphroprotection. Cette étude a duré trois ans ; aussi, pour avoir une plus grande certitude sur l'efficacité de cette association, une étude sur dix ans aurait été préférable. A la même époque, une autre étude réalisée cette fois chez 20 patients présentant une néphropathie diabétique a montré que le double blocage (Candesartan + IEC) produisait une diminution significative de l'albuminurie de 28. Ces résultats incitaient à la réalisation d'essais cliniques de plus longue durée dans des plus grands groupes de patients (45).

### **II.6.1.3 Eviction de l'exposition à des produits néphrotoxiques et de l'automédication**

Parmi les substances toxiques pour le rein, on dénombre de nombreux médicaments néphrotoxiques : AINS, IEC, ciclosporine, tacrolimus, ARA2, aminosides, produits de contraste iodés, Indinavir, Méthotrexate, Aciclovir, D-pénicillamine, etc...

Les toxiques professionnels doivent aussi être pris en compte comme les métaux lourds, les hydrocarbures ou certains pesticides... (24)

### **II.6.1.4. Prise en charge des complications cliniques et métaboliques**

L'IRC, en évoluant, peut générer de nombreuses complications pouvant induire chez le patient une morbi-mortalité. Par exemple, les patients atteints d'IRC ont plus de risque de mourir d'une complication cardiovasculaire que d'arriver au stade terminal de l'insuffisance rénale. Ces complications doivent donc être dépistées régulièrement et traitées. On dénombre parmi ces dernières les anomalies du métabolisme phosphocalcique et osseux, l'anémie, l'acidose métabolique, l'hyperkaliémie, l'hyper uricémie, la dénutrition ou le déficit immunitaire (24).

### **II.6.1.5. Le traitement de suppléance**

Trois types de traitement permettent d'assurer la suppléance de la fonction rénale (24).

#### **II.6.1.5.1. La transplantation rénale**

Lorsqu'elle est possible, il s'agit de la meilleure méthode de suppléance de la fonction rénale par rapport à l'hémodialyse et à la dialyse péritonéale du fait d'une meilleure qualité de

vie ; d'une morbidité cardio-vasculaire moindre ; d'une espérance de vie supérieure ; d'un coût de traitement inférieur après la première année (24).

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

#### **II.6.1.5.2. La dialyse**

Elle consiste en la réalisation d'échanges entre le sang du patient et une solution de composition électrolytique voisine de celle du plasma, à travers une membrane semi perméable, afin d'éliminer les substances toxiques accumulées dans l'organisme. Elle ne supplée que la fonction exocrine des reins (23).

Il existe plusieurs techniques d'épuration extra-rénale : l'épuration extra corporelle avec l'hémodialyse, l'épuration intra corporelle avec la dialyse péritonéale (23). (Chapite III)

# **CHAPITRE III**

## **DIALYSE**

---

### III.1. DEFINITION

La dialyse chronique (**du grec « dialysis » : dissolution**), et la transplantation rénale représentent les traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique terminale.

La dialyse est un principe d'épuration sanguine. C'est une méthode d'échanges entre deux solutions, le sang et un liquide appelé « dialysat », au travers d'une membrane semi-perméable artificielle (hémodialyse) ou naturelle (dialyse péritonéale). Cette membrane possède de multiples trous ou pores permettant le passage des molécules d'eau et de solutés de petit poids moléculaire (les solutés de poids moléculaire élevé comme les protéines plasmatiques, ne peuvent pas traverser cette membrane) (46).

La dialyse est un processus artificiel d'élimination des résidus et des liquides en excès de l'organisme, ce processus étant nécessaire lorsque les reins ne fonctionnent pas correctement. Plusieurs raisons peuvent justifier le recours à la dialyse, mais l'incapacité des reins à filtrer correctement les résidus du sang (insuffisance rénale) est la raison la plus fréquente. La fonction rénale peut décliner rapidement (c'est ce qu'on appelle une lésion rénale aiguë ou une insuffisance rénale aiguë), ou les reins peuvent perdre lentement leur capacité à filtrer les déchets du corps (c'est ce qu'on appelle la maladie rénale chronique ou l'insuffisance rénale chronique). La dialyse est indiquée lorsque le débit de filtration glomérulaire approche environ les 10 ml/min et que les complications du syndrome urémique commencent à apparaître (46).

L'hémodialyse est pratiquée le plus souvent en centre hospitalier dans une unité médicalisée de dialyse (UMD) où ce sont les infirmières qui préparent la machine, branchent et débranchent le patient. Un médecin est présent lors de chaque séance afin de surveiller l'état de celui-ci. Elle peut se pratiquer aussi chez soi mais avec une formation préalable et l'aide d'un proche est nécessaire à la mise en place. Le patient aura toujours un suivi médical (46).

Le sang est d'abord pompé au niveau de l'avant-bras par une machine pour l'envoyer jusqu'au dialyseur (ou rein artificiel). Celui-ci possède deux compartiments séparés par une fine membrane ; d'un côté arrive le sang du patient et de l'autre le liquide (dialysat) qui est composé d'eau et de différents minéraux. C'est alors que se produit le phénomène de diffusion (osmose) où, grâce à la différence de concentration entre le sang et le dialysat, les déchets présents dans le sang comme l'urée peuvent traverser la membrane et être enfin éliminés du corps du patient et le sang épuré sera alors renvoyé au patient (46).



## III.2. LES PRINCIPES DE DIALYSE

Les mécanismes impliqués dans la dialyse sont :

### III.2.1. La diffusion

Le transfert des solutés par diffusion au travers de la membrane de dialyse relève d'un mouvement des molécules contenues dans la solution. Si la molécule rencontre un pore dont la taille correspond à la sienne, elle traversera la membrane. Le « gradient de concentration » du soluté de part et d'autre de la membrane est le déterminant principal de la diffusion des molécules : plus la solution a une concentration élevée plus les molécules traversent la membrane en direction de la solution dont la concentration en solutés est la plus basse. Les déchets de bas poids moléculaire (urée, créatinine, potassium, etc.) qui s'accumulent dans le sang du malade entre deux séances, sont éliminés avec le dialysat en fin de séance. Le transfert des solutés du sang vers le dialysat est rapide, la concentration en calcium dans le dialysat étant plus élevée que celle du calcium ionisé dans le sang, la séance permet un transfert de calcium vers le sang du malade (le calcium lié aux protéines ne diffuse pas). Il en est de même pour le bicarbonate (46) (47).

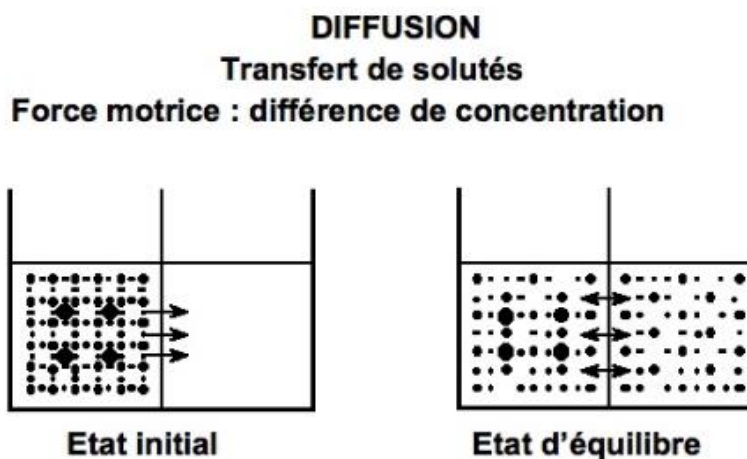


Figure 13. Transfert des solutés par diffusion (33)

### III.2.2. L'ultrafiltration

Il s'agit du transfert de l'eau et d'une partie des solutés qu'il contient à travers la membrane sous l'effet d'une pression hydrostatique (dans le cas de l'hémodialyse) ou osmotique (dans le cas de la dialyse péritonéale). Cette technique permet d'éliminer l'eau (constituant une charge hydrosodée), accumulée par le patient oligurique ou anurique entre deux dialyses. Le transfert des solutés par convection dépend de 3 facteurs : le coefficient de

tamissage (ou transmittance) de la membrane ( $T$ ), la concentration moyenne du plasma en soluté ( $C$ ) et le débit de filtration du solvant ( $Q_f$ ) (46), soit :

Le coefficient de tamissage est défini comme le rapport de la concentration du soluté dans le filtrat à sa concentration dans le plasma. Il est d'autant plus élevé que le poids moléculaire du soluté est plus faible. Le débit de filtration du solvant dépend de la perméabilité hydraulique de la membrane ( $K_f$ ), de la surface efficace de la membrane ( $A$ ) et de la différence de pression efficace (46).

**CONVECTION**  
**Transfert simultané d'eau et de solutés**  
**Force motrice : différence de pression**

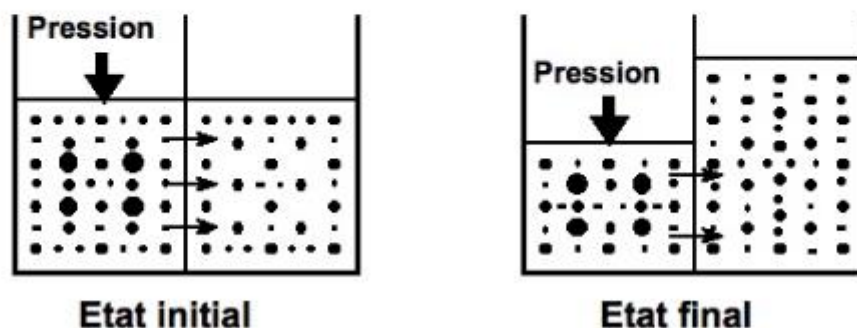


Figure 14. Transfert d'eau et de soluté par convection (46)

### III.2.3. L'adsorption

Elle est propre à l'hémodialyse et permet aux protéines telles que l'albumine, la fibrine, la  $\beta_2$ -microglobuline, les fragments de complément activés et des cytokines telles que l'IL-1 et le  $TNF\alpha$ , d'être adsorbées sur la membrane de dialyse. Il en est de même pour de substances fortement liées aux protéines telles que l'homocystéine. Ce mécanisme contribue, en partie, à leur extraction du sang. L'adsorption des protéines est une propriété exclusive des membranes hydrophobes (47).

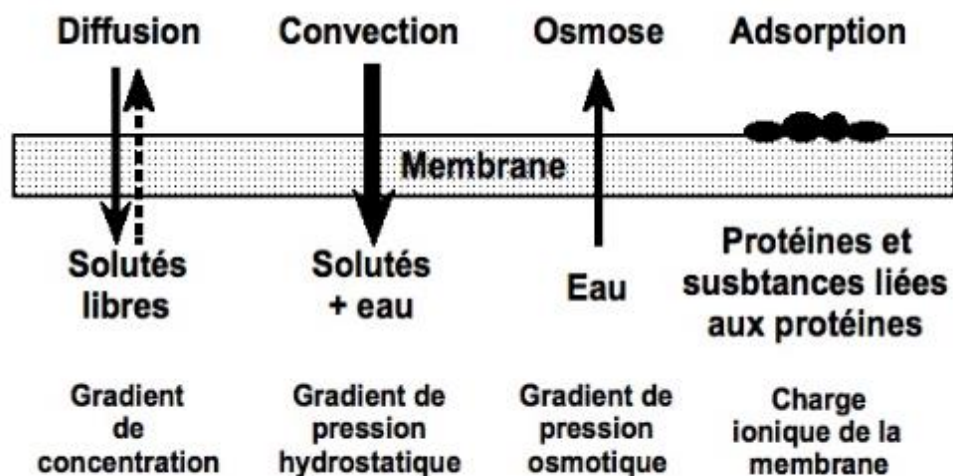


Figure 15. Les 4 mécanismes concourant au transfert et à l'extraction des solutés (46)

### III.3. LES TYPES DE DIALYSE

#### III.3.1. L'hémodialyse

Le terme « hémodialyse » est un terme générique qui englobe l'ensemble des méthodes d'épuration extrarénale (EER) qui font appel à une circulation extracorporelle et qui sont capables de débarrasser le sang de l'insuffisant rénal chronique des toxines urémiques et de corriger les désordres hydro-électrolytiques, phosphocalciques et acido-basiques résultant de la défaillance des fonctions excrétrices rénales. De nombreuses méthodes d'EER ont été développées pour répondre aux besoins spécifiques de chaque patient (48).

Dans l'hémodialyse, le patient est relié à une machine ou « rein artificiel » par des branchements à partir d'un abord vasculaire. Le branchement artériel va conduire le sang du patient vers la machine pour l'épurer, le branchement veineux va restituer au patient le sang nettoyé (48).

**Le principe est le suivant :**

Le sang du patient dialysé circule à l'intérieur d'une cartouche qui contient une membrane très fine « **la membrane dialysante** ».

A l'intérieur de ce dispositif circule à contrecourant un liquide à base d'eau et de sels minéraux, c'est le liquide de dialyse ou dialysat. Le sang et le liquide de dialyse ne sont jamais en contact direct dans la cartouche : ils sont séparés par la membrane dialysante (48).

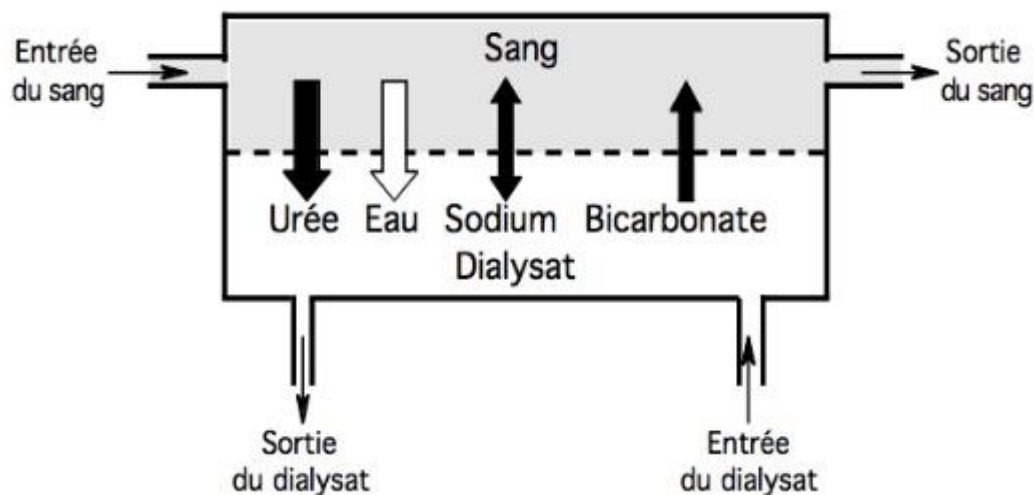


Figure 16. Principe de l'hémodialyse (46)

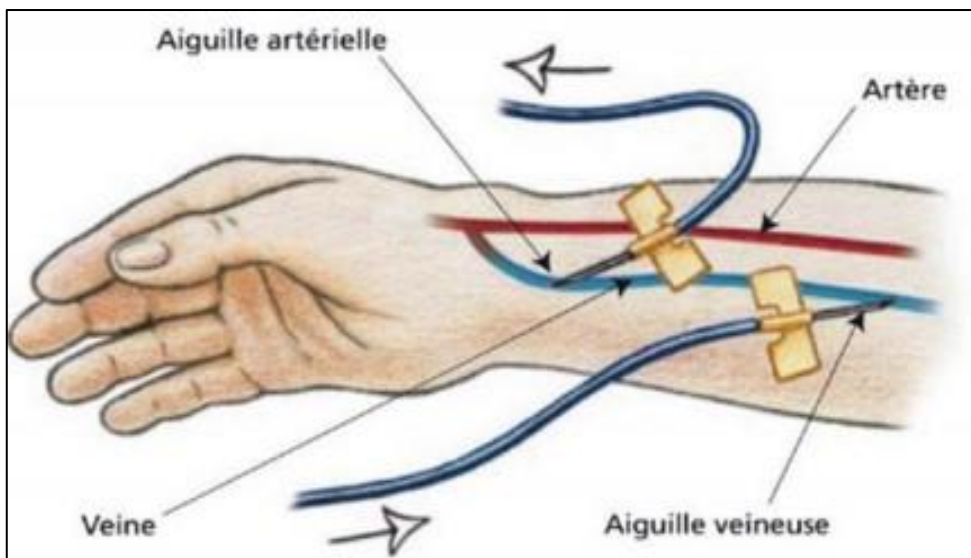
Une séance de dialyse nécessite :

### III.3.1.1. Un abord vasculaire

#### ❖ La fistule artérioveineuse

La fistule artério-veineuse sous-cutanée, placée entre l'artère radiale et la veine céphalique à la partie inférieure de l'avant-bras, est l'abord vasculaire de choix en première intention. La fistule est placée, de préférence, au membre non dominant, c'est-à-dire à l'avant-bras gauche chez un droitier, mais cette règle n'est pas absolue. En revanche, la fistule doit être créée dans le site le plus distal possible, de manière à économiser le capital veineux du patient. L'anastomose est le plus souvent termino-latérale : l'extrémité proximale de la veine est anastomosée à l'artère radiale, son extrémité distale étant liée, pour éviter la création d'une hyperpression veineuse douloureuse au niveau de la main. La fistule artérioveineuse distale est le plus souvent créée sous anesthésie locale ou sous anesthésie du plexus brachial (49).

Pendant la séance, deux aiguilles sont introduites dans l'avant-bras : l'une sert à amener le sang vicié au dialyseur (via la ligne artérielle), l'autre à restituer le sang épuré à l'organisme (via la ligne veineuse). Il existe aussi une ligne uniponcture, en « Y », qui permet de ne piquer qu'à un seul endroit (49).



**Figure 17. La fistule artério veineuse (50)**

Le débit de la fistule artério-veineuse peut être mesuré par vélocimétrie Doppler. Sa valeur optimale est de 500 à 700 ml/min. Le patient doit contrôler plusieurs fois par jour que la fistule est vibrante et bien battante. Il est recommandé de ne jamais porter de charge lourde du côté de la fistule et d'éviter toute cause de compression (notamment la prise de pression artérielle) à son niveau, ce qui conduirait à sa thrombose (46).

Une fistule radio-céphalique est l'abord vasculaire créée en première intention, en France, chez plus de 90% des patients confiés en temps utile au néphrologue. La proportion des patients bénéficiant de ce type optimal d'abord vasculaire est beaucoup plus faible dans d'autres pays, notamment aux USA (46).

#### ❖ Le cathéter veineux central

Le cas où l'abord vasculaire n'est pas ou plus possible, dans les dialyses réalisées en urgence ou en attendant la mise en place de la fistule, l'abord vasculaire se fait grâce la mise en place d'un ou deux cathéters centraux. La voie veineuse sous-clavière est non recommandée. La veine veineuse fémorale est tolérée mais c'est la voie veineuse jugulaire interne droite ou gauche qui est privilégiée et, même conseillée (49).

Les cathéters centraux sont associés remarquablement à un taux élevé de morbidité surtout l'infection et la thrombose veineuse (49).

Une surveillance et une protection sont nécessaires en dehors des séances de dialyse et cela quelle que soit l'abord vasculaire réalisé :

- ✓ Hygiène rigoureuse.
- ✓ Surveillance quotidienne du fonctionnement (perception des vibrations de la fistule).
- ✓ Absence de prise tensionnelle ou d'injection intra-veineuse du côté de l'abord vasculaire (49).

### III.3.1.2. Le circuit extracorporel

C'est dans le circuit extracorporel, à usage unique, que circule le sang du patient. Le sang quitte l'organisme par l'abord vasculaire mis en place chez le patient (fistule ou cathéter) et emprunte une tubulure (ligne artérielle) qui aboutit au rein artificiel dans lequel il va être filtré. Le sang épuré est ensuite restitué au patient via le même abord vasculaire mais en empruntant une autre tubulure (ligne veineuse). Ce circuit comporte un oxygénateur qui assure une bonne oxygénation du sang du patient, une pompe artérielle qui remplace le ventricule gauche et un échangeur thermique pour varier la température du sang réinjecté au malade (47).

Le circuit extra-corporel est composé de plusieurs éléments :

#### ➤ Le dialyseur

Dialyseurs à fibres creuses ou "reins capillaires" : ils sont constitués d'un faisceau d'environ 10.000 à 15.000 fibres creuses, ou capillaires, aussi fin que des cheveux, d'un diamètre interne de l'ordre de 200 à 300 microns. Le faisceau de fibres est maintenu dans une coque polyuréthane cylindrique rigide. Le sang circule dans un sens et le dialysat dans l'autre car comme les fibres rétrécissent au fur et à mesure il y aura donc une différence de pression sur l'ensemble de du dialyseur ce qui permettra un procédé de filtration (voir ultrafiltration). L'importance de la surface de dialyse (en général 1,5 m<sup>2</sup>, correspondant à la surface de filtration glomérulaire de l'adulte normal), le fait que la gaine de plastique ne peut pas se distendre, le peu d'encombrement de ce type de dialyseur (cylindre de plastique de 20 cm de haut sur 5 cm de diamètre) et enfin sa facilité d'utilisation en font le matériel le plus utilisé.

Il existait aussi des dialyseurs à plaque mais ceux-ci ne sont plus utilisés depuis les années 2000 (47).

#### ➤ Le générateur

Le générateur de dialyse permet de fabriquer le dialysat, qui sera séparé du sang du patient par une membrane semi-perméable. Cette membrane assure plusieurs types d'échanges entre le sang et le dialysat selon des phénomènes physiques. Elle laisse diffuser

vers le dialysat les éléments présents en excès dans le sang et autorise l'évacuation d'eau ainsi que de certaines molécules de l'organisme grâce à un gradient de pression (51).

Avant de passer dans le rein artificiel, le dialysat passe dans un réchauffeur qui l'amène à la température du corps pour éviter que le sang restitué au patient ne soit froid (51).

Enfin, le générateur de dialyse contrôle les paramètres suivants (51) :

- ✓ Au niveau du dialysat : la conductivité, le PH et la température.
- ✓ Lors du déroulement de la séance : le taux d'ultrafiltration (il s'agit de la proportion d'eau et de solutés de haut poids moléculaire que l'on décide de faire perdre au patient en jouant sur le gradient de pression appliqué sur la membrane du rein artificiel).
- ✓ Au niveau du sang : la détection des fuites de sang et des bulles d'air éventuelles.



**Figure18. Générateur de dialyse**

➤ **Le dialysat**

Le liquide de dialyse qui circule dans le dialyseur, séparé du sang par la membrane semi-perméable, est composé d'eau et de sels minéraux à une concentration très proche de celle du liquide extracellulaire normal (52).

Le liquide de dialyse doit corriger l'acidose du malade par l'apport d'ions bicarbonates. Mais comme ils précipitent en présence de calcium et de magnésium, on a utilisé dès les

premiers temps de la technique l'acétate de sodium, qui ne précipite pas, et qui sera transformé au niveau du foie en bicarbonate. La dialyse au bicarbonate est mieux tolérée, et elle doit être utilisée chez les malades à risque cardio-vasculaire ou lorsqu'on emploie des dialyseurs à haute performance (52).

La composition, en mmol/L, sera donc la suivante en fonction du type de dialyse choisi :

**Tableau 8. Composition classique du dialysat (52)**

	Dialyse à l'acétate	Dialyse au bicarbonate
<b>Sodium</b>	143	140
<b>Potassium</b>	2	2
<b>Calcium</b>	1,75	1,75
<b>Magnésium</b>	0,75	0,75
<b>Chlore</b>	112	112
<b>Bicarbonate</b>	0	31
<b>Acétate</b>	38	4
<b>Glucose</b>	0	8,3

### ➤ La membrane

Les membranes de dialyse essaient d'imiter le plus possible les propriétés de perméabilité de la membrane de filtration du glomérule rénal. Elles sont des polymères d'origine soit naturelle (cellulose) soit synthétique.

L'industrie a mis au point un grand nombre de membranes qui se différencient en fonction des critères de perméabilité (46):

- **Perméabilité à l'eau** : le coefficient d'ultrafiltration, égal au nombre de millilitres/heure d'ultra filtrat pour chaque millimètre Hg de pression transmembranaire, est caractéristique de chaque membrane ;
- **Perméabilité aux solutés (coefficient de tamisage)** : l'urée et la créatinine (poids moléculaire 60 et 130 daltons) passeront plus facilement que la vitamine B12 (PM 1350). La perméabilité varie en fonction de l'épaisseur (10 à 40 microns) et le diamètre des pores (0,7 à 20 microns). Ces deux types de membranes arrêtent de filtrer à partir d'un poids moléculaire légèrement supérieur à 68 000 Da (g/mol) qui



représente l'albumine (une protéine). On appelle cela la zone de coupure. Une membrane basse perméabilité perdra de son coefficient de tamisage beaucoup plus vite qu'une haute perméabilité en fonction du poids moléculaire des solvants filtrés (46).

### III.3.1.3. Planification de l'hémodialyse

#### ➤ III.3.1.3.1. Préparation du patient

- **Accès vasculaire** : la réalisation de l'hémodialyse nécessite l'existence d'un accès vasculaire à la circulation. Cet accès doit être placé à l'extrémité du bras non dominant pour diminuer le risque de vol vasculaire et d'infection. La préservation du capital vasculaire commence tôt au cours de l'insuffisance rénale et les prélèvements veineux doivent être effectués dans le bras opposé à celui prévu pour le futur accès vasculaire et même idéalement au niveau des veines du dos de la main. A fortiori les gazométries artérielles radiales devraient être évitées chez ces patients (53).
- **La vaccination préventive** : contre l'hépatite B doit être effectuée de façon systématique. Elle doit être débutée relativement tôt c'est-à-dire dès que la créatinine plasmatique atteint 200 à 300  $\mu\text{mol/l}$  de façon à disposer du temps nécessaire pour effectuer le protocole de vaccination complet y compris l'injection de rappel à un an. En effet, du fait de la diminution de la réponse immunitaire chez les patients urémiques, des protocoles renforcés comportant des injections multiples de vaccins sont nécessaires. Le protocole usuel comporte 4 injections de vaccin (Genhevac B® ou Engerix®) effectuées à 0 - 1 - 2 et 4 mois et suivies du titrage des anticorps anti-HBs. Si le titre obtenu est inférieur à 50 milliU/ml, une injection supplémentaire doit être effectuée. Dans tous les cas, un rappel est nécessaire au 12ème mois. Chez les patients très faibles répondeurs, les injections doivent être refaites à des intervalles de deux mois jusqu'à obtention d'un taux protecteur d'anticorps. Le recours à des injections intra-dermiques des vaccins peut améliorer la réponse. Ultérieurement, des titrages périodiques du taux des anticorps guident le calendrier des injections de rappels qui seront à poursuivre au cours du traitement par dialyse (53).
- **Régime et traitement adjuvant** : Pour conserver un bon état physique, il est essentiel de bien se nourrir et d'avoir une alimentation variée, tout en limitant certains aliments éliminés normalement par le rein, de ce fait, un régime strict doit être suivi et respecté. Il comprend (53) :

- Une restriction hydrique de 500 ml + le volume de la diurèse résiduelle,
- Une alimentation peu salée
- Des apports protéiques de 1,2 g/kg/jour,
- Des apports caloriques de 30 à 35 kcal/kg/jour
- Des apports limités en potassium de 2 g à 2,5 g (51 à 64 mEq) afin d'éviter l'hyperkaliémie.

Aussi, l'épuration permet de corriger en partie les troubles métaboliques de l'IRC, mais ne corrige pas les troubles endocriniens, c'est pour cela que :

- ✓ L'hypertension devra être traitée.
- ✓ L'anémie peut être sévère et doit être corrigée par l'injection EPO,
- ✓ Une supplémentation en vitamine D et en calcium devrait être envisagée e fonction des bilans.
- ✓ Traitement médical et chirurgical de toutes les affections intercurrentes (53).

### ➤ III.3.1.3.2. Conduite des premières séances

La toute première séance de dialyse constitue obligatoirement une situation anxiogène pour le patient. Un soutien psychologique doit toujours l'accompagner. Les premières séances d'hémodialyse exigent des précautions particulières. Elles doivent être effectuées, de préférence, en centre (53).

La durée de la première séance doit être courte, avec faible débit du bain de dialyse, afin d'éviter une diminution trop rapide de la concentration de l'urée, surtout lorsque son taux initial dépasse 40 mmol/L. Une diminution brutale pourrait entraîner une hypertonie intracellulaire, entraînant un oedème cérébral traduit par des céphalées et même, parfois, des convulsions, réalisant le syndrome dit de déséquilibre osmotique dialytique. En dépit de cette précaution, des nausées et des céphalées se produisent souvent au cours de la première séance (53).

Lorsqu'il existe une hypocalcémie profonde, celle-ci doit être préalablement corrigée. Une perfusion intraveineuse de calcium doit être maintenue pendant les premières séances de dialyse, pour éviter la survenue de crises convulsives qui seraient favorisées par une correction trop rapide de l'acidose au regard de celle de l'hypocalcémie, sous l'effet de la dialyse. La posologie des médicaments anti-hypertenseurs doit être progressivement diminuée et adaptée à la baisse des chiffres tensionnels obtenue par la déplétion hydrosodée (53).

### ➤ III.3.1.3.2. Surveillance clinique de la séance de dialyse

Une surveillance clinique est nécessaire au cours de chaque dialyse. Elle comporte la mesure horaire de la pression artérielle et du rythme cardiaque. La pression régnant dans la ligne sanguine et dans le circuit de dialysat, de même que le débit d'ultrafiltration doivent être contrôlés périodiquement et réajustés si nécessaire. Le poids corporel, ainsi que la pression artérielle en position couchée et debout doivent être mesurés au début et à la fin de chaque séance de dialyse. L'ensemble de ces informations, ainsi que les incidents cliniques ou techniques éventuels survenus au cours de la séance doivent être consignés dans le cahier de dialyse (53).

### III.3.1.4. Complications de l'hémodialyse

Au cours des séances, il peut survenir des hypotensions dues à l'hypovolémie lorsque l'ultrafiltration est trop rapide et le remplissage vasculaire associé trop lent. Le risque majeur chez les patients insuffisants cardiaques est alors la décompensation. On peut retrouver aussi : des crampes musculaires, des troubles du rythme cardiaque, des hypoxies dues à la bio-incompatibilité des membranes...

Les complications chroniques les plus fréquentes concernent la fistule artério-veineuse et sont représentées principalement par (51) :

- **La sténose** : Soupçonnée par l'augmentation de la pression veineuse et la disparition du souffle, nécessitant une échographie doppler, puis une opacification de l'abord vasculaire qui permet dans le même temps de réaliser une dilatation par voie.
- **La thrombose** : survient lorsque le débit est insuffisant, en raison du développement d'une sténose ou d'une hypotension importante. Si elle est constatée précocement, elle peut être traitée par thrombolyse, mais risque de se répéter ultérieurement, surtout si elle se produit en amont d'une sténose.
- La formation d'anévrysme et les infections favorisée par le manque d'asepsie, les ponctions répétées. Elles doivent être décelées et traitées très rapidement car elles peuvent donner des complications graves allant jusqu'à l'endocardite.

D'autres complications de l'hémodialyse peuvent survenir à long terme, notamment (51) :

- **L'HTA** est les complications cardiovasculaires sont fréquentes et graves en particulier si les malades sont anuriques. La recherche de l'euvolémie ("poids sec") et la

restriction hydrique et sodée sont les prières angulaires éventuellement complétées par les traitements pharmacologiques.

- **Le syndrome dénutrition-inflammation** est associé à un risque important de décès chez les malades dialysés. Les apports protéiques et caloriques doivent être suffisants de même que l'éradication des foyers infectieux ou inflammatoires chroniques.
- **La transmission d'infections** véhiculées par les produits sanguins (VIH, HBV ...)

La dialyse à long terme peut s'associer à des dépôts de protéine amyloïde ayant comme précurseur la bêta2-microglobuline. Cette amylose à  $\beta_2m$  peut être responsable de syndrome du canal carpien et d'une arthropathie destructive avec des lésions osseuses pseudo-kystiques.

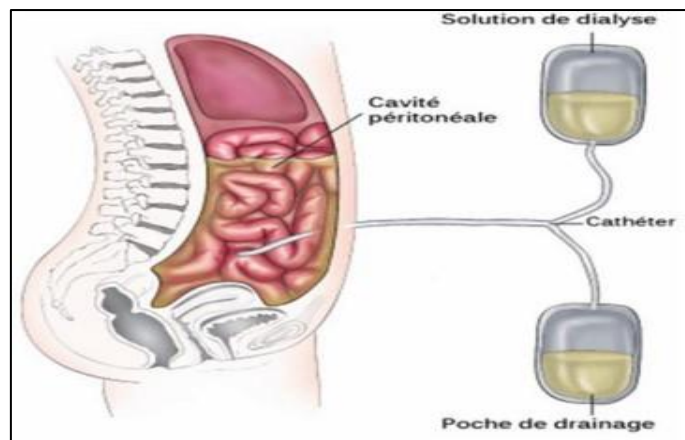
- **Péricardite** : Signe majeur et grave d'urémie mal contrôlée : Accumulation de toxines urémiques de poids moléculaire moyen ou élevé.
- **Les calcifications vasculaires.**

### III.3.2. La dialyse péritonéale

La DP repose sur le même principe physique que l'hémodialyse, la différence essentielle se situant au niveau de la membrane d'épuration : c'est une membrane artificielle, placée dans un appareil (le dialyseur) qui assure l'épuration extra-rénale en hémodialyse, alors que c'est une membrane naturelle, située dans l'abdomen et nommée "membrane péritonéale", qui remplit le même rôle en DP (50).

La membrane péritonéale est une membrane formée de deux feuillets, l'un qui tapisse la paroi abdominale, l'autre qui entoure les organes abdominaux. Ces deux feuillets se superposent, et restent quasiment accolés à l'état normal. Ils délimitent cependant un espace virtuel, nommée cavité péritonéale, qui se distend si l'on y introduit une solution de dialyse. La surface totale du péritoine est proportionnelle au poids et à la taille de chacun. Il est richement vascularisé, ce qui en fait un organe de choix pour la réalisation de l'épuration extra-rénale (50).

Son principe consiste à introduire dans la cavité péritonéale le liquide de dialyse, via un cathéter qui est placé chirurgicalement dans la cavité péritonéale, sous anesthésie locale ou générale selon les centres. C'est la phase d'infusion. Le dialysat est laissé en place plusieurs heures, les échanges à travers la membrane péritonéale s'effectuent, c'est la phase de stase. Le dialysat est ensuite drainé, c'est la phase de drainage, et une nouvelle poche de dialysat est infusée. Les phases d'infusion, de stase et de drainage constituent un cycle (54).



**Figure 19. Principe de la dialyse péritonéale (54)**

En France, elle ne concerne que 6% des 50500 dialysés, un taux deux fois moins élevé que dans la moyenne des pays de l'OCDE. La survie observée avec la DP est identique à celle observée avec l'hémodialyse chronique en centre. Elle ajoute des bénéfices médicaux, sociaux et économiques (55) :

- Absence de recours à une fistule artério-veineuse qui peut, à terme, favoriser le développement d'une insuffisance cardiaque à débit élevé.
- Traitement de choix des patients en attente de transplantation rénale.
- Préservation de la fonction rénale résiduelle.
- Stabilité hémodynamique pendant l'épuration réduisant le risque de complications cardiaques per-dialytiques (55).

Le faible recours à la DP est expliqué par le risque de complications septiques ou mécaniques, les antécédents de chirurgie abdominale, les conditions socio-économiques ou les capacités physiques défavorables des patients.

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

- La dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) est entièrement manuelle.
- La dialyse péritonéale automatisée (DPA) regroupe les techniques automatisées (55).

Le choix de la technique est souvent imposé par la perméabilité du péritoine, propre à chaque patient. (56)

# **CHAPITRE IV**

## **TMO-MRC**

---

## IV.1. INTRODUCTION

Au cours de la maladie rénale chronique, on observe fréquemment des anomalies phosphocalciques biologiques associées à une pathologie des glandes parathyroïdiennes, une atteinte osseuse communément nommée ostéodystrophie rénale « ODR » et des calcifications cardiovasculaires. Cet ensemble pathologique a été regroupé en 2006 sous le terme de troubles du métabolisme minéral et osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC ou CKD-MBD pour les anglo-saxons) lors de la conférence consensus **KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)** (57).

Ces perturbations sont constantes et se manifestent par des anomalies des concentrations sériques du phosphore, du calcium et des hormones régulatrices comme l'hormone parathyroïdienne, le calcitriol ou le FGF-23. Ces anomalies surviennent précocement dès le stade III de la maladie rénale chronique. La rétention de phosphate liée à la baisse de la filtration glomérulaire semble actuellement être le mécanisme initial qui donne lieu à des mécanismes compensateurs potentiellement délétères. En dehors de ces anomalies biologiques et endocriniennes, les complications sont principalement osseuses, avec un risque accru de fracture liée aux pathologies osseuses spécifiques : hyperparathyroïdie secondaire, ostéopathie adynamique, et non spécifiques : ostéoporose et ostéomalacie. Plus récemment, les conséquences cardiovasculaires de la maladie rénale chronique comme l'hypertrophie du ventricule gauche et les calcifications cardiovasculaires ont été associées à l'augmentation de la morbi-mortalité. Comme dans la population générale, il existe une association entre la mortalité et les calcifications cardiovasculaires qui sont favorisées, entre autres, par les anomalies biologiques et osseuses de la maladie rénale chronique. Cela justifie que ce domaine particulier soit pris en compte, non seulement au stade de la dialyse, mais également dès les stades précoces de la maladie rénale chronique et de la transplantation rénale (58).

## IV.2. LES MANIFESTATIONS OSSEUSES

### IV.2.1. L'hyperparathyroïdie secondaire

L'hyperparathyroïdie secondaire est une complication courante de l'insuffisance rénale chronique. Elle résulte de facteurs multiples, en effet, dès que la filtration glomérulaire diminue en dessous d'une clairance de créatinine de 60mL/min, l'excrétion du phosphore diminue, l'hyperphosphatémie s'installe, et est responsable d'une augmentation de la sécrétion de FGF23 par les ostéoblastes et les ostéocytes. Le mécanisme du signal sur les cellules osseuses des variations de la phosphatémie n'est pas connu. Cette augmentation de

FGF23 est responsable d'une diminution de la réabsorption proximale des phosphates, d'une diminution de la synthèse rénale de calcitriol (1,25 (OH) 2D) par inhibition de la 1-alpha-hydroxylase et par une stimulation de la 25-hydroxyvitamine D 24-hydroxylase. Cela aboutit à une diminution de l'absorption intestinale de phosphate. Ces deux actions tendent à normaliser la phosphatémie. Mais cela induit une diminution de l'absorption intestinale de calcium. Il y a alors une tendance hypocalcémique avec hyperparathyroïdie secondaire, la PTH a son tour stimule les ostéoclastes, libérant ainsi du calcium de l'os, entraînant à une dégradation osseuse accrue qui l'ostéodystrophie rénale (59).

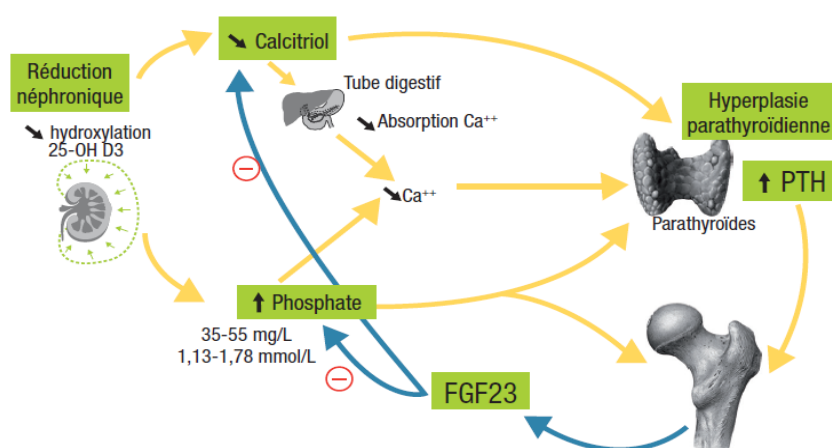


Figure 20. Physiopathologies de l'hyperparathyroïdie secondaire dans l'IRC (24)

## IV.2.2 Ostéodystrophie rénale

### IV.2.2.1. Nosologie de l'ostéodystrophie rénale

La classification TMV des lésions osseuses a été proposée par la conférence KDIGO. Elle prend en compte les trois types d'anomalies osseuses qui les caractérisent : T pour turnover, M pour minéralisation et V pour volume (ou masse) (57).

Le turnover peut être normal, élevé ou bas, il est évalué par la mesure du taux de formation osseuse (ou BFR pour Bone Formation Rate). Un turnover osseux élevé est associé à des paramètres de résorption accrus (57).

La minéralisation primaire, qui peut être normale ou diminuée, se mesure par la quantification du tissu ostéoïde (collagène non encore minéralisé), la vitesse de minéralisation et le délai de minéralisation (ou MLT pour Mineralisation Lag Time) (57).



La masse osseuse peut être normale, élevée ou basse, elle est évaluée par le BV/TV (pour Bone Volume/Tissue Volume) pour le compartiment trabéculaire et l'épaisseur, et la porosité pour les corticales (57).

En combinant les deux premières anomalies on retrouve les lésions anciennement décrites d'ostéite fibreuse, ostéomalacie, ostéopathie mixte urémique et ostéopathie adynamique, qui peuvent s'associer à des degrés divers à des variations de la masse osseuse. Actuellement, la prévalence des lésions osseuses à turnover osseux bas est supérieure à celle à turnover élevé (57).

**Tableau 9. Paramètres histomorphométriques et dynamiques selon de type d'ostéodystrophie rénale proposés par KDIGO (60)**

Paramètres	Ostéite fibreuse	Ostéomalacie	Ostéopathie mixte	Ostéopathie adynamique
Volume osseux	N ou ↑	N	N ou ↑	N
Volume ostéoïde	↑	↑↑↑	↑↑	N ou ↓
Surface ostéoïde	↑	↑↑	↑↑	N ou ↑
Épaisseur ostéoïde	N	↑↑	↑↑	N ou ↓
Surface ostéoblastique	↑↑	N ou ↓	N	↓
Surface de résorption	↑↑	N	↑	
Surface ostéoclastique	↑↑	N	↑	↓
Vitesse de minéralisation	N ou ↑	↓↓	N ou ↑	↓
Formation osseuse	↑↑	↓		↓↓
Fréquence moyenne	30-70 %	5-20 %	10-50 %	10-30 %

#### IV.2.2.2. Physiopathologie de l'ostéodystrophie rénale

##### ➤ IV.2.2.2.1. Le FGF23, la PTH et la vitamine D

Les trois hormones clés de l'ODR, la cinétique d'apparition et le poids des différents facteurs induisant ou aggravant l'ODR sont encore controversés. Le FGF 23 est une hormone synthétisée par les ostéoblastes et surtout par les ostéocytes. Elle est stimulée par l'augmentation de la phosphatémie, mais aussi par la vitamine D et probablement par la parathormone (PTH) mais ceci est controversé. Au cours de la MRC, à mesure que la rétention en phosphate s'aggrave du fait de la diminution progressive des capacités d'excrétion urinaire des néphrons restants, la phosphatémie va s'accroître malgré l'augmentation de FGF23. La concentration sérique de FGF23 augmente à mesure que la filtration glomérulaire diminue, ceci est dû à la fois à une augmentation de synthèse et à une rétention liée à l'insuffisance

rénale, et elle corrèle positivement avec la phosphatémie. Les concentrations normales de FGF23 sont de l'ordre de 50 RU/ml, aux stades précoces elles augmentent jusqu'à 500 RU/ml et sont > 10 000 RU/ml chez le dialysé. Une des hypothèses est que cette élévation du FGF23 sérique augmente l'excrétion urinaire de phosphate par les néphrons restants, ce qui permettrait à la phosphatémie de rester normale au début de la MRC. Le FGF23 aurait aussi une action inhibitrice sur la synthèse de PTH par les glandes parathyroïdes (feedback négatif). Enfin, le FGF23 diminue les concentrations sériques de calcitriol en inhibant la 1-alpha hydroxylase qui le synthétise et en stimulant la 25-hydroxyvitamine D-24-hydroxylase qui l'inactive (61).

La diminution de synthèse rénale de calcitriol liée à la MRC survient du fait de la réduction de la masse néphronique, et ce, malgré l'augmentation croissante de la PTH sérique qui, elle, active la 1-alpha hydroxylase rénale. L'accroissement de la concentration intracellulaire en phosphate diminue en réalité l'efficacité de la 1-alpha hydroxylase et aggrave ainsi le déficit en calcitriol. Cette diminution de la calcitriolémie a trois conséquences : la diminution de l'absorption digestive du phosphate (ce qui est bénéfique dans ce contexte) mais aussi celle du calcium (délétère) et la réduction (délétère) des effets génomiques freinateurs du calcitriol sur la synthèse de PTH par la glande parathyroïde. Cependant, le calcitriol circulant n'est pas exclusivement d'origine rénale et l'IRC garde des capacités d'activation de la vitamine D non négligeables grâce à la 1-alpha-hydroxylase exprimée par d'autres tissus que le rein (62).

L'hyperparathyroïdie secondaire résulte de facteurs multiples et intriqués, la concentration cellulaire en phosphate dans les glandes parathyroïdes contribue à augmenter la durée de vie des ARN messagers de la parathormone, la diminution de la calcitriolémie lève l'inhibition de la transcription de PTH et induit une hypocalcémie. Cette hypocalcémie relative due à la diminution de la réabsorption tubulaire rénale et de l'absorption intestinale du calcium, stimule directement la synthèse des ARNm de la PTH, ainsi que sa sécrétion, par stimulation des récepteurs sensibles au calcium (CaSR) des cellules parathyroïdiennes. De plus, au sein des glandes parathyroïdes, l'expression des récepteurs du calcium (CaSR), de la vitamine D (VDR), du FGF23 (FGFR1) et de son co-récepteur Klotho diminue progressivement, ce qui fait le lit de leur autonomisation (62).

L'augmentation de la concentration sérique de PTH que l'on observe au cours de la MRC est due dans un premier temps à une augmentation des capacités de synthèse et de sécrétion des cellules. Puis on assiste à une hyperplasie de la glande liée à la fois à une hypertrophie des cellules et à une prolifération accrue, encore potentiellement freinable par des mesures thérapeutiques. Enfin, des clones apparaissent (hyperplasie nodulaire) qui donnent naissance

à de véritables adénomes autonomisés avec hyperparathyroïdie réfractaire (ou tertiaire) caractérisée sur le plan biologique par une hypercalcémie et une élévation majeure de la PTH sérique. De plus, l'augmentation de la PTH sérique dans la MRC est également liée à l'accumulation de nombreux fragments (dont un fragment C-Terminal 7-84 ayant peut-être une activité biologique propre) (63).

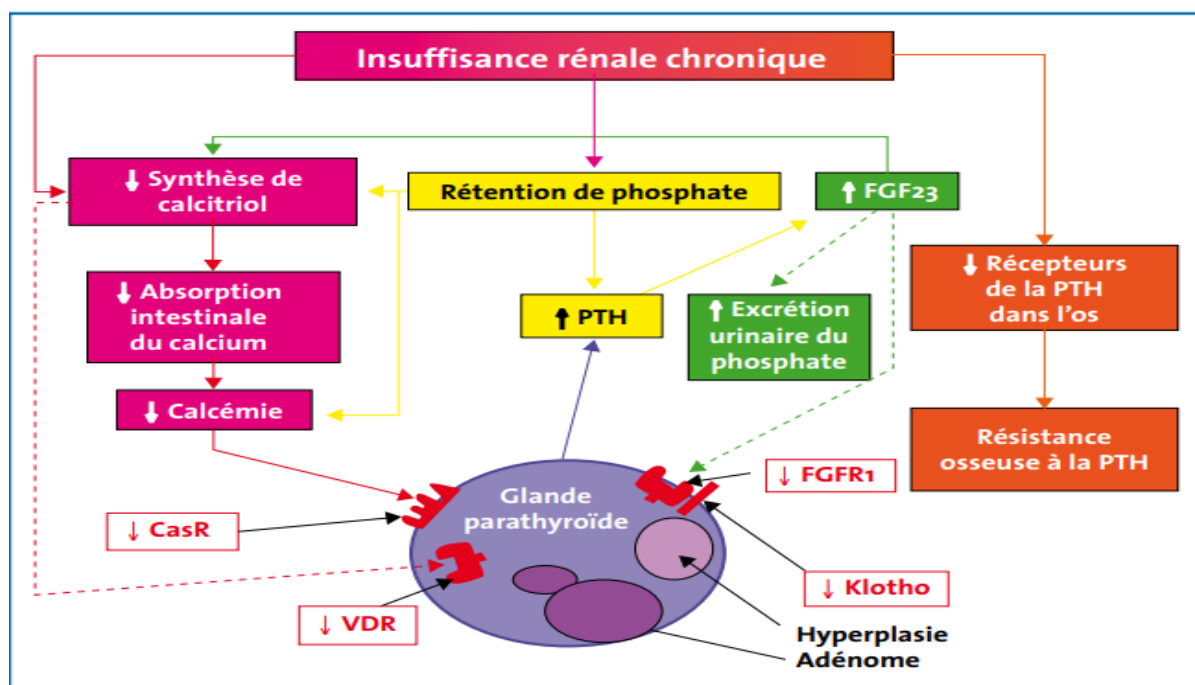


Figure 21. Physiopathologie de l'ostéodystrophie rénale (57)

### IV.2.2.3. Les anomalies du remodelage et de la minéralisation

#### ➤ IV.2.2.3.1. L'ostéite fibreuse

L'hyperparathyroïdie secondaire stimule la formation ostéoblastique et la résorption ostéoclastique, et augmente ainsi le niveau de remodelage osseux, conduisant aux lésions d'ostéite fibreuse. La fibrose médullaire, conséquence d'un trouble de la différenciation des cellules stromales de la moelle, participe, quand elle est sévère, à la genèse de l'anémie de la MRC en association avec la diminution de synthèse d'érythropoïétine par le rein. Au niveau de l'os, l'HPT II favorise le développement de la porosité corticale, des altérations précoces de la microarchitecture trabéculaire et augmentent sa fragilité. De plus, l'IRC induit une diminution de l'expression des récepteurs de la PTH qui, associée à d'autres causes, va entraîner une résistance osseuse à la PTH. En d'autres termes, des concentrations sériques de PTH devront être supérieures à la normale pour induire un niveau de remodelage osseux normal.(57)

### ➤ IV.2.2.3.2. L'ostéopathie adynamique

L'ostéopathie adynamique se caractérise par une diminution du taux de formation osseuse aboutissant à une moindre production d'ostéoïdes par les ostéoblastes. La minéralisation secondaire est réduite. L'épaisseur des bordures ostéoïdes est diminuée. Les travées osseuses sont raréfiées. On retrouve cet aspect dans l'intoxication aluminique. D'autres situations conduisent à cette entité : hypoparathyroïdie, favorisée par la ménopause, l'hyperglycémie secondaire au diabète et plus fréquent au cours de la dialyse péritonéale, la prise antérieure de corticoïdes, l'hypothyroïdie, et peut-être l'âge (64).

L'incidence de l'ostéopathie adynamique n'a cessé d'augmenter depuis 15 ans. Il s'agit de la lésion la plus fréquemment rencontrée dans les pays occidentaux et ce malgré la quasi-disparition des intoxications à l'aluminium. En l'absence d'HPT et pour des PTH basses, voire normales ou modérément élevées, le remodelage osseux de l'urémique a tendance à être plutôt bas, voire effondré, ce qui caractérise l'ostéopathie adynamique. A côté de la résistance osseuse à la PTH, un déficit en BMP7 (Bone Morphogenetic protein 7) sécrétée par le rein a été un temps désigné comme une cause potentielle. Des données récentes suggèrent en outre que les voies de signalisation de Wnt qui contrôlent l'activité et la prolifération ostéoblastique seraient impliquées dans ces mécanismes de diminution de la formation osseuse. Ainsi, la MRC augmenterait l'expression d'inhibiteurs de la voie Wnt, tels que la sclérostine (SOST) et DKK1 (57).

### ➤ IV.2.2.3.3. L'ostéomalacie

Dans l'ODR, l'ostéomalacie pure est la lésion la plus rarement rencontrée. Elle est caractérisée par un trouble de la minéralisation primaire et reste encore mal expliquée en dehors de l'acidose qui inhibe directement le dépôt de minéraux sur le collagène osseux. Des données récentes de la littérature suggèrent qu'il existe, au cours de la MRC, des désordres qui affecteraient directement les processus de minéralisation osseuse primaire et secondaire. Ces désordres impliquent notamment des protéines non collagéniques de l'os de la famille des SIBLINGS (pour Small Integrin-Binding Ligand N-linked Glycoprotein) telles que la DMP1 (pour Dentin Matrix Protein) qui joue un rôle complexe, indirect car elle contrôle la synthèse du FGF23, et direct sur la minéralisation elle-même. L'hypophosphatémie comme cause d'ostéomalacie est rare. Elle survient parfois dans des situations cliniques de dénutrition et d'inflammation chronique. L'intoxication aluminique a quasiment disparu chez les patients dialysés dans les pays occidentaux, mais persiste dans les pays émergents dans lesquels les sels d'aluminium restent le chélateur de choix et peu onéreux du phosphate alimentaire. Elle

induit soit une ostéopathie adynamique, soit une ostéomalacie. Enfin, il est possible que l'excès de fer, de fluor ou de strontium soit potentiellement responsable d'ostéomalacie (65).

#### ➤ **IV.2.2.3.4. L'ostéopathie mixte urémique**

Elle décrit des ostéopathies à remodelage osseux élevé et volume ostéoïde augmenté ; on la considère parfois comme une association d'ostéite fibreuse et d'ostéomalacie. Le taux de formation osseuse reste habituellement élevé, ce qui n'est pas le cas dans l'ostéomalacie. On l'observe souvent quand il existe une ostéite fibreuse d'origine parathyroïdienne pure et une intoxication aluminique secondaire souvent associée à un déficit en vitamine D (57).

#### ➤ **IV.2.2.3.5. Pertes osseuses et ostéoporose**

L'ostéoporose est définie par une réduction de la résistance osseuse, c'est une maladie osseuse systémique, responsable de fractures par fragilité. Lors d'un traumatisme minime, considéré comme l'équivalent d'une chute d'un individu de sa hauteur, l'os ostéoporotique pourra se fracturer (66).

L'insuffisance rénale chronique peut induire une augmentation du risque d'ostéoporose secondaire avec fracture, à cause des troubles du métabolisme minéral et osseux. Cette maladie est caractérisée par une diminution de la masse osseuse et des altérations de l'architecture osseuse qui seront responsables d'une fragilité osseuse (66).

Cette perte osseuse est induite par les troubles du remodelage liés à l'élévation de la concentration de PTH circulante qui provoque une augmentation de résorption par rapport à la formation osseuse. La masse osseuse trabéculaire est alors augmentée ou basse contrairement à l'os cortical qui sera de plus en plus poreux et aminci, ce qui va induire l'augmentation de la fragilité osseuse (66).

### **IV.2.2.4. Moyens diagnostics**

#### ➤ **Diagnostic clinique**

Il paraît évident que le diagnostic ne peut se baser uniquement sur les symptômes ou signes cliniques mais il peut permettre d'orienter vers un type d'ostéodystrophie rénale. En effet, l'ostéite fibreuse est longtemps asymptomatique, on peut parfois constater des douleurs osseuses et des fractures induites par l'amincissement des corticales. Il est possible que les patients présentent le syndrome de l'œil rouge, un prurit intense, et un accès de pseudo-goutte lorsqu'il y a des calcifications métastatiques de phosphate de calcium.

Dans les cas où l'hyperparathyroïdie est sévère, les patients présentent des doigts en baguettes de tambour par ostéolyse des phalanges distales, des ruptures tendineuses et à titre

exceptionnel une calciphylaxie avec nécrose cutanée des extrémités des membres inférieurs et de la paroi abdominale.(67)

L'ostéomalacie se présente sous la forme d'une myopathie proximale des membres inférieurs avec douleurs dans les deux hanches, plus tard au niveau du thorax, du rachis et de l'articulation scapulo-humérale. La faiblesse musculaire induit une marche dandinante, une impotence fonctionnelle et dans les cas extrêmes, l'impotence est complète confinant le patient au lit. Des douleurs osseuses sont également à noter, elles sont diffuses et mécaniques, exagérées par une position debout, les mouvements brusques, la palpation, ces douleurs sont calmées par le repos. Des déformations osseuses sont présentes dans les formes évoluées, au niveau des membres inférieurs en varum ou valgum, au niveau du rachis avec perte de taille ou cyphose dorsale, au niveau du thorax...(68)

Lors d'une ostéopathie adynamique aluminique, les symptômes sont les mêmes que pour l'ostéomalacie et sont associés à un risque de fracture élevé. Lorsqu'elle n'est pas aluminique, elle demeure le plus souvent asymptomatique mais on peut parfois observer des douleurs osseuses, des fractures du squelette axial (côtes, vertèbres) avec retard de consolidation, des fractures des métatarsiens dites « de fatigue », des signes d'hypercalcémie et des calcifications extra squelettiques (68).

### ➤ **Diagnostic radiologique**

#### • **Radiographie standard**

Le diagnostic de l'ostéodystrophie repose couramment sur les radiographies standards, en effet de nombreuses études comparant la radiographie et la biopsie osseuse ont démontré que la radiographie est un moyen peu sensible, mais certains signes peuvent orienter le médecin vers le type d'atteinte osseuse.

**L'ostéite fibreuse** montre une résorption sous périostée en « timbre de poste » des houpes phalangiennes et un effacement des corticales. Ces érosions peuvent aussi atteindre la diaphyse des phalanges, plus particulièrement le bord radial de la deuxième phalange des deuxième et troisième doigts.

On peut aussi observer une ostéolyse en bande de la troisième phalange avec un aspect feuilleté de la corticale osseuse. Ce phénomène de résorption osseuse peut aussi toucher les extrémités claviculaires, la symphyse pubienne et les articulations sacro-iliaques.

La corticale des os longs est très amincie et il y a une densification des plateaux vertébraux à un stade avancé, qui donne un aspect en « maillot de rugby » de la colonne

vertébrale. Cela associe une déminéralisation vertébrale centrée et une ostéocondensation en bande sous les plateaux.

Lors d'une **ostéomalacie**, il y a une hyper transparence osseuse, un aspect flou de la trame osseuse et des corticales apparaissant estompées. Le signe le plus évocateur est la présence de stries de Looser-Milkman sur les branches ischio-pubiennes, la corticale sous trochantérienne du fémur, les piliers de l'omoplate et les côtes inférieures. Ce sont des bandes transparentes de 2 à 5 mm de larges perpendiculaires à la corticale, symétriques et bordées d'un liseré radio-opaque (69).

L'ostéomalacie est également identifiable lors de fractures vertébrales biconcaves dites en poisson ou lors de déformations tardives des os mous c'est à dire du bassin en aspect de cœur de carte à jouer, du fémur ou du thorax avec dépression des côtes inférieures.

L'**ostéopathie adynamique aluminique** montre en radiologie, des signes non spécifiques de déminéralisation, des fractures du squelette axial et des calcifications périarticulaires et vasculaires. L'ostéopathie non aluminique n'a pas de particularité radiologique (69).

- **La densitométrie osseuse ou ostéodensitométrie**

Il s'agit d'un examen radiologique qui permet de mesurer la densité minérale osseuse surfacique ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ). Il permet non pas de diagnostiquer le type d'ostéopathie mais d'assurer le suivi du niveau d'ostéopénie. Il n'est pas recommandé de le prescrire systématiquement, mais uniquement en cas de fracture. Son résultat est exprimé par le T-score, qui correspond à l'écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique au niveau d'un même site osseux (rachis lombaire, extrémité supérieure du fémur ou poignet ) (70).

Lors d'une ostéite fibreuse, la DMO montre une ostéopénie prédominante au niveau de l'os cortical, au niveau de l'extrémité distale du radius et du col fémoral, ce T score peu même atteindre celui d'un os ostéoporotique. Contrairement à l'os cortical, les os riches en os trabéculaire comme les vertèbres gardent une bonne densité osseuse. Cependant, lors d'une ostéopathie adynamique aluminique, la densité osseuse des vertèbres est fortement diminuée.

Lors d'une étude récente du groupe de Parfitt, il a été démontré que le volume de l'os minéralisé cortical est diminué de 45% dans deux groupes de 20 patients et celui de l'os trabéculaire est augmenté de 36% lors d'une ostéite fibreuse et diminué de 9% en cas d'ostéomalacie (70).

- **Scintigraphie osseuse**

En dehors du bilan de pathologies néoplasiques et d'indications particulières (maladie de Paget, ostéonécrose aseptique, algodystrophie), la scintigraphie osseuse aux bisphosphonates est surtout utilisée pour le bilan de fractures ou de fissures non visibles radiologiquement. Une fixation diffuse du squelette peut être en faveur d'une hyperparathyroïdie (71).

- **Echographie parathyroïdienne**

A côté d'autres techniques comme la tomodensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'échographie est un examen simple et assez performant pour identifier une hyperplasie des glandes parathyroïdes cervicales. L'existence de glandes d'un diamètre supérieur à 1 cm est en faveur d'une hyperplasie sévère associée à un risque d'échec du traitement médical (72).

L'échographie visualise la glande dans 60 à 70 % des cas, 30 à 40 % n'étant pas visualisés en raison de leur localisation faible ou ectopique, d'où l'intérêt parfois de compléter par une scintigraphie au MIBI en préopératoire (72).

- **Scintigraphie des parathyroïdes au MIBI**

La nécessité de localiser les glandes parathyroïdes en cas d'hyperparathyroïdie sévère et d'indication de parathyroïdectomie reste discutée. La scintigraphie des parathyroïdes au Sesta-méthoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) est indiquée en cas de récurrence d'hyperparathyroïdie ou d'échec dans les suites d'une parathyroïdectomie afin de localiser un fragment laissé en place. Elle permettrait de préciser les données de l'échographie-Doppler cervicale en rajoutant une information fonctionnelle. Il est recommandé d'arrêter les traitements freinant l'hyperparathyroïdie (calcimimétiques, calcium, vitamine D active) afin de sensibiliser l'examen (73).

- **Biopsie osseuse**

Elle n'est pas recommandée dans le cadre de l'évaluation de routine des TMO-MRC, mais reste un outil diagnostique précieux pour l'évaluation clinique et le diagnostic différentiel des maladies osseuses chez certains patients atteints d'IRC et notamment pour diagnostiquer les différentes ostéodystrophie rénales (74).

Elle n'est plus réalisée que dans de rares cas du fait de son caractère invasif et non répétitif et du délai entre la préparation et les résultats qui peuvent être de plusieurs mois. Il a



été remplacé par les marqueurs osseux, DMO par dual X-ray absorptiometry (DXA) ou par d'autres examens radiologiques (68).

#### ❖ Indications de la biopsie osseuse (KDIGO 2009)

- Anomalies particulières des paramètres biologiques qui ne rentrent pas dans un cadre bien défini
- Fractures ou douleurs osseuses inexplicables.
- Une myopathie proximale
- Hypercalcémie inexplicée
- Progression rapide des calcifications vasculaires,
- Suspicion d'une intoxication aluminique ou une thésaurismose inexplicée,
- Avant une parathyroïdectomie,
- Avant l'introduction d'un traitement par biphosphonate.
- Après transplantation rénale car les marqueurs biologiques sont plus difficilement interprétables en raison de l'utilisation de corticoïdes, l'immunosuppresseur et de l'amélioration de la fonction rénale.

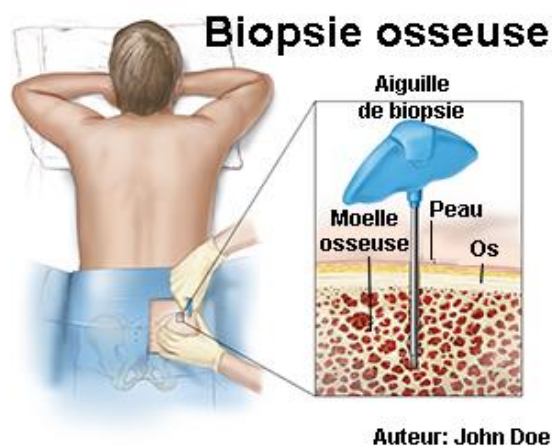
Ces symptômes sont communs pour une amylose à  $\beta 2$  microglobuline, une hyperparathyroïdie et une ostéopathie aluminique et les traitements étant très différents, il est essentiel d'effectuer un diagnostic avec certitude, de ce fait la biopsie osseuse est alors recommandée (14).

#### ❖ Modalités de réalisation

Le site privilégié pour une biopsie osseuse lors de l'évaluation de l'ostéodystrophie rénale est la crête iliaque antérieure. Elle s'effectue sur une carotte osseuse réalisée sur la crête iliaque près de l'épine iliaque antérosupérieure avec un trocart de 8 mm de diamètre interne après anesthésie locale. Avant la biopsie, on donne au patient du chlorhydrate de tétracycline (25 mg/kg par jour). La tétracycline se dépose à la jonction entre tissu ostéoïde et tissu minéralisé appelée « front de minéralisation » et à la propriété d'émettre une fluorescence jaune-vert lorsqu'elle est observée en lumière ultraviolette (UV). Deux prises de tétracycline, réalisées à 15 jours d'intervalle, entraînent la présence de deux marquages fluorescents sur les travées, correspondant à la progression du front de minéralisation entre les deux prises de tétracycline (75).

Ce marquage est indispensable pour le diagnostic précis du type d'ostéodystrophie rénale. Le prélèvement est ensuite fixé puis inclus dans une résine plastique sans

décalcification préalable. Le bloc est enfin sectionné avec un couteau spécial et les coupes sont traitées pour des colorations permettant de différencier l'os minéralisé du tissu ostéoïde. Quand elle est faite, l'analyse histomorphométrique permet de renseigner sur le remodelage osseux qui peut être mesuré de façon très précise grâce à l'histomorphométrie osseuse quantitative (75).



**Figure 22. Position du patient et site de réalisation de la biopsie osseuse**

KDIGO suggère que les biopsies osseuses chez les patients souffrant d'IRC doivent être caractérisées par le renouvellement, la minéralisation et le volume osseux (TMV) (76) :

- **Remodelage** : certaines mesures permettant de définir un remodelage faible ou élevé telles que les surfaces érodées, le nombre d'ostéoclastes, la fibrose ou les os tissés qui peuvent être associées au taux de formation osseuse mesuré par le marquage à la tétracycline (76).
- **Minéralisation** : Reflète la quantité d'ostéoïde non minéralisé. La minéralisation est mesurée par le temps de maturation ostéoïde ou par le temps de latence (76).
- **Volume** : Le volume osseux régit la fragilité des os, c'est le résultat final de la formation et de la résorption osseuse : si le taux global de formation osseuse est supérieur au taux global de résorption osseuse, l'os est en équilibre positif et le volume osseux augmente. Si la minéralisation reste constante, une augmentation du volume osseux entraînerait également une augmentation de la DMO et devrait être détectable par radiographie par rayon X (76).

### ➤ IV.2.2.4.3. Diagnostic biologique

#### IV.2.2.4.3.1. La parathormone PTH

La PTH est sécrétée par les glandes parathyroïdes en réponse immédiate à l'hypocalcémie, mais aussi à plus long terme à la carence en calcitriol, à l'hyperphosphatémie et peut-être à la résistance au FGF-23. L'activité classique de la PTH s'accompagne d'une augmentation rapide de la calcémie, par la mobilisation du calcium osseux et, à plus long terme, du renouvellement osseux. Cette activité est associée aux fragments N-terminaux, comportant les sept premiers acides aminés, alors que certains fragments C-terminaux (7–84) pourraient avoir une activité inverse et seraient sécrétés en cas d'hypercalcémie. Les dosages plasmatiques actuels font appel à des trousse dites de deuxième génération ou (PTH intacte), qui dosent à la fois des fragments actifs et des fragments inhibiteurs ou inactifs sur le renouvellement osseux. Récemment, des trousse de troisième génération sont apparues, qui ne dosent que les fragments actifs et dont les valeurs normales sont environ deux fois moindres. Il existe de grandes différences entre ces trousse, qu'elles soient de deuxième ou de troisième génération. Cela explique que les KDIGO n'aient pas fixé de valeurs cibles, mais un facteur multiplicateur du seuil supérieur de référence de la trousse. Les recommandations pour la cible de concentration sérique de PTH sont passées de 150 à 300 pg/mL pour une trousse de deuxième génération (KDOQI 2003) à 2 à 9 fois la limite supérieure de la trousse (KDIGO 2009) pour les patients atteints d'une IRC 5D (77). **(Environ 130–585 pg/ml pour un dosage de 2<sup>ème</sup> génération)**. Cette cible supérieure de concentration sérique de PTH en cas de maladie rénale chronique est en rapport avec une résistance osseuse à l'action de la PTH qui est très variable, imprévisible et multifactorielle (diabète, carence en vitamine D, différence ethnique, rôle de l'ostéoprotégérine, accumulation de fragments C-terminaux de la PTH). Sur le plan osseux, il faut retenir que dans la zone inférieure à deux fois la limite de la trousse, l'hyperparathyroïdie secondaire est très rare et, qu'à l'inverse, l'ostéopathie adynamique est rare pour des valeurs supérieures à neuf fois la limite supérieure (78) (79).

L'interprétation des taux de PTH intacte pour prédire le remodelage osseux doit cependant tenir compte des paramètres suivant :

- ✓ La nature du dosage de PTH « intacte ».
- ✓ Chez le dialysé, de l'existence d'une exposition antérieure à l'aluminium et de la modalité de dialyse (hémodialyse ou DPCA),
- ✓ Chez l'insuffisant rénal non encore dialysé, du degré de son insuffisance rénale.

- ✓ L'existence d'un traitement par les dérivés 1 $\alpha$ -hydroxylés, surtout quand ils sont donnés en bolus intermittents.

Les taux de PTH prédisent l'ostéite fibreuse lorsqu'ils sont supérieurs à quatre fois (x04) la limite supérieure normale pour les hémodialysés et six fois (x06) pour les dialysés péritonéaux.

Ils permettent également de prédire une ostéopathie adynamique s'ils sont supérieurs à deux fois (x02) la LSN. En effet, une formation osseuse normale est associée à des taux entre deux à quatre fois la LSN.

Il est également important de rappeler que lors de l'IRC il y a une rétention de substances Toxiques dont l'osteoblast inhibiting factor qui est un facteur inhibiteur de l'ostéoblaste, ce qui entraîne une augmentation de la résistance de l'os à l'action de remodelage de la PTH (80) (81).

**Tableau 10. Cibles biologiques proposées pour les patients en IRC et dialysés selon KDIGO 2009**

	Insuffisance rénale chronique stades 3-5	Dialyse
Calcémie totale	Normes du laboratoire (2,1-2,55 mmol/L)	Normes du laboratoire (2,1-2,55 mmol/L)
Phosphatémie	Normes du laboratoire (0,8-1,45 mmol/L)	« Vers » la norme
Concentration sérique de PTH	Normes du laboratoire	Deux à neuf fois la limite supérieure
Concentration sérique de phosphatases alcalines totales	Normes du laboratoire	Normes du laboratoire
Concentration sérique de phosphatases alcalines osseuses	9-20 $\mu$ g/L	9-20 $\mu$ g/L
25-hydroxyvitamine D2 ou D3	30-50 $\mu$ g/L	30-50 $\mu$ g/L

#### IV.2.2.4.3.2. La calcémie

La mesure du calcium ionisé est la méthode préférée pour évaluer le calcium sérique.

Si la concentration totale de calcium sérique est utilisée, elle doit être "corrigée" pour l'albumine si son taux sérique est faible, bien qu'il y ait actuellement un manque de standardisation des formules utilisées pour déterminer le "calcium corrigé" il est calculé comme suit (82) :

$$[(40 - \text{albuminémie g/l}) \times 0,02] + \text{Calcémie totale mmol/l.}$$

### IV.2.2.4.3.3. Phosphatémie

La phosphatémie normale est de 0,8 à 1,45 mmol/L (2,5–4,5 mg/dL) chez l'adulte, chez l'enfant elles sont de  $1,65 \pm 0,35$  mmol/L. Les cibles biologiques sont celles de la normale du laboratoire avant le stade de la dialyse, et « vers » cette cible en cas de dialyse. En effet, Les valeurs usuelles varient avec le rythme circadien et les repas notamment les apports alimentaires en phosphates, directement liés aux apports protidiques, des traitements par chélateurs de phosphate ou vitamine D reçus par le patient et de l'existence d'une HPT (82).

Ces dosages sont surtout utilisés pour la surveillance des patients hémodialysés du fait de la morbi mortalité induite par un produit phosphocalcique élevé dans cette population, mais ne sont pas des éléments majeurs du diagnostic étiologique des TMO-MRC et de l'évaluation du statut osseux des patients (82).

### IV.2.2.4.3.4. Le dosage de la vitamine D (25OH vitamine D plasmatique)

La vitamine D3 (cholécalférol) provient de la transformation d'un dérivé du cholestérol (7-déhydrocholestérol) sous l'influence du soleil (ultraviolets B [UVB]) au niveau cutané. La vitamine D2 (ergocalciférol) provient des végétaux. La totalité des vitamines D2 et D3 est hydroxylée, majoritairement au niveau hépatique, en 25-OH-D2 (ergocalcidiol) et 25-OH-D3 (calcidiol). Ces derniers dérivés ont une demi-vie d'environ 3 semaines et peuvent être dosés en routine pour apprécier les réserves en vitamine D. Le dosage de la D2 est moins fiable et certaines trousse ne la dosent pas correctement. Il existe un cycle saisonnier avec des concentrations sériques plus élevées après les saisons ensoleillées. La majeure partie du 25-OH-D circulante est fixée sur une protéine porteuse (vitamine D binding protein), mais seule les formes libre (1 %) ou liée à l'albumine (10 %) sont biodisponibles. Cependant, les dosages habituels mesurent l'ensemble de la 25-OH-D. Dans la plupart des études, la carence en vitamine D est définie par une concentration sérique de 25-OH-D inférieure à 10 ng/mL (25 nmol/L) et l'insuffisance par une concentration sérique entre 10 et 30 ng/mL. (83) Son dosage ne permet pas de déterminer le type d'ostéodystrophie rénale mais est tout de même très important car lorsqu'il diminue, il y a un facteur de risque majeur de l'hyperparathyroïdie et l'apparition de lésions d'ostéomalacie (84) (85).

Par ailleurs, Il n'est pas recommandé de doser le calcitriol en routine en raison de sa demi-vie brève, de sa régulation précise, de sa variabilité, du coût et des difficultés de son dosage, et de l'impact des traitements par vitamine D (86).

#### ➤ IV.2.2.4.3.5. Marqueurs osseux

Au cours de la maladie rénale chronique, il est important d'évaluer le renouvellement osseux dont les excès ou les insuffisances peuvent avoir des conséquences sur l'os (avec un risque de fractures), sur le métabolisme minéral (hypercalcémie, hyperphosphatémie) et sur les calcifications cardiovasculaires. Il existe de nombreux marqueurs osseux, mais peu sont utilisables en pratique clinique. Selon les recommandations KDIGO, la PTH et les phosphatases alcalines totales devraient être mesurées régulièrement au stade 5D, avec une fréquence pouvant aller de trois à six mois.

Les phosphatases alcalines totales **PAL** sont augmentées essentiellement dans les pathologies hépatiques et osseuses (hyperparathyroïdie, ostéomalacie, métastases osseuses et fractures), les valeurs de référence des PAL totales sont très variables selon les trousse de dosages. La concentration sérique des phosphatases alcalines osseuses ne dépend que de l'activité des ostéoblastes et de leur dégradation hépatique. Les valeurs de référence proposées sont de 9 à 20 µg/l. Plusieurs études ont rapporté l'intérêt de ce dosage pour affiner le diagnostic osseux au cours de la maladie rénale chronique. Le dosage des phosphatases alcalines osseuses n'est pas suffisamment spécifique des isoenzymes osseuses et leur interprétation est impossible en cas d'hépatopathie. Les phosphatases alcalines osseuses seules, ou en association avec la PTH, seraient des marqueurs intéressants du renouvellement osseux, surtout utiles dans le diagnostic de l'hyperparathyroïdie lorsqu'elles sont supérieures à 20 g/L. Elles sont également utiles pour le diagnostic d'ostéopathie adynamique en cas de concentration sérique de PTH normale ou basse lorsque les valeurs sont inférieures à 9 g/L (86). Il existe d'autres marqueurs osseux comme **les fragments du collagène osseux** que l'on peut doser dans le sang et les urines. Les plus fréquemment utilisés sont les **fragments carboxyterminaux cross-link telopeptides du collagène osseux (cross-laps ou CTX)** relargués en cas d'ostéoclastose. Il existe peu d'études chez les patients dialysés, mais elles plaident pour leur intérêt et leur indépendance de la fonction rénale résiduelle ou des performances de la dialyse. Les valeurs attendues en dialyse sont quatre à six fois supérieures à celles de la population générale à fonction rénale normale (1,5–2,5 g/L) (87).

#### IV.2.2.4.3.6. Aluminium

Son dosage est à pratiquer essentiellement chez les patients dialysés pour recherche une éventuelle exposition à l'aluminium soit par contamination de l'eau du dialysat par le sulfate d'aluminium en cas de traitement défectueux par osmose inverse ou déionisation, ou les complexants aluminiques du phosphore (88).

Il est nécessaire d'évaluer la ferritinémie pour son interprétation, car une carence en fer (ferritinémie < 100 ng/ml) peut entraîner une augmentation de l'albuminémie tandis qu'une ferritinémie élevée (>800) peut entraîner une accumulation osseuse d'aluminium très importante malgré une albuminémie <30 µg/l (88).

**Tableau 11. Résultats biologiques des différentes formes cliniques (88)**

<p><b>Hyperparathyroïdie secondaire ou Ostéite fibreuse</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La phosphatémie supérieure à 1,78mmol/l.</li> <li>• PTH supérieure à 400pg/ml</li> <li>• Les phosphatases alcalines totales supérieures à 120 UI/l</li> <li>• Les phosphatases alcalines d'origine osseuse supérieure à 20 pg/ml</li> <li>• L'ostéocalcine et les produits de dégradation du collagène type I</li> </ul>
<p><b>Ostéomalacie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution du 25(OH) Vit D3</li> <li>• Diminution du 1,25(OH) Vit D3</li> <li>• Calcémie normale ou basse</li> <li>• Phosphorémie N ou basse</li> <li>• Augmentation des phosphatases alcalines Totales</li> <li>• Élévation de la PTH par Hyperparathyroïdie secondaire</li> <li>• L'albuminémie est souvent élevée</li> </ul>
<p><b>Ostéopathie Adynamique</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypercalcémie</li> <li>• Hyperphosphatémie</li> <li>• PTH inférieur à 150pg/ml</li> <li>• Rapport PTH (1-84) /PTH (7-84) &lt; 1</li> <li>• Diminution des phosphatases alcalines totales, surtout leur isoformes osseuses.</li> <li>• Baisse de l'ostéocalcine et des produits de dégradation du collagène type I</li> </ul>

✓ **Recommandations concernant le suivi des anomalies biologiques selon KDIGO 2009 (89)**

1. Le suivi des taux de calcium, phosphore et PTH sériques et de l'activité des phosphatases alcalines sériques dès le stade 3 de MRC (1C). Chez l'enfant, nous suggérons ce type de suivi dès le stade 2 de MRC (2D).
2. Chez les patients aux stades 3- 5D de MRC, la fréquence de suivi des taux de calcium, phosphore et PTH se base sur l'existence et l'ampleur des anomalies, et le degré de progression de la MRC (non classé) les intervalles raisonnables de suivi seraient :
  - Au stade 3 de MRC : pour le calcium et le phosphore sériques, tous les 6-12 mois, pour la PTH selon le taux de base et la progression de la MRC.
  - Au stade 4 de MRC : pour le calcium et le phosphore sériques, tous les 3-6 mois, pour la PTH, tous les 6 à 12 mois.
  - Au stade 5 de MRC, y compris 5D : pour le calcium et le phosphore sériques, tous les 1 à 3 mois ; pour la PTH, tous les 3 à 6 mois.
  - Aux stades 4-5D de MRC : pour l'activité des phosphatases alcalines, tous les 12 mois, ou plus fréquemment en cas de taux de PTH élevé.

*NB : Chez les patients traités pour TMO-MRC, ou chez qui, des anomalies biologiques ont été identifiées, il est raisonnable d'augmenter la fréquence des mesures pour surveiller l'évolution, l'efficacité et les effets secondaires du traitement (non classé).*

#### **IV.2.2.5. Formes cliniques**

##### **➤ IV.2.2.5.1. Ostéite fibreuse**

C'est l'atteinte osseuse la plus fréquente, elle est directement liée à l'hyperparathyroïdie secondaire, histologiquement, elle se traduit par une prolifération des ostéoblastes et des ostéoclastes, une augmentation du taux de remodelage osseux, tout ceci associé à une importante fibrose médullaire conséquence d'un trouble de la différenciation des cellules stromales de la moelle, sans qu'aucun trouble de la minéralisation ne soit observé (90).

##### **IV.2.2.5.1.1. Clinique**

L'ostéite fibreuse reste asymptomatique pendant de nombreuses années, les manifestations cliniques apparaissent pour des concentrations sériques de PTH très élevées supérieures à 500 pg/ml. Le tableau clinique est dominé par des douleurs osseuses diffuses, des douleurs articulaires avec une atteinte des genoux, talons et des épaules très caractéristique, des myalgies voir des polynévrites, et de signes généraux à type de faiblesse



musculaire, une baisse de la libido, une perte de motivation voir dépression nerveuse et un prurit induit par des dépôts de cristaux de phosphate de calcium sous la peau liés à l'hyperphosphatémie prolongée. Un renflement des doigts en baguette de tambour par destruction et ostéolyse des phalanges distales et une rupture du tendon rotulien est observée dans les cas les plus sévères (90).



**Figure 23. Aspect de doigts en baguette de tambour (91)**

#### **IV.2.2.5.1.2. Biologie**

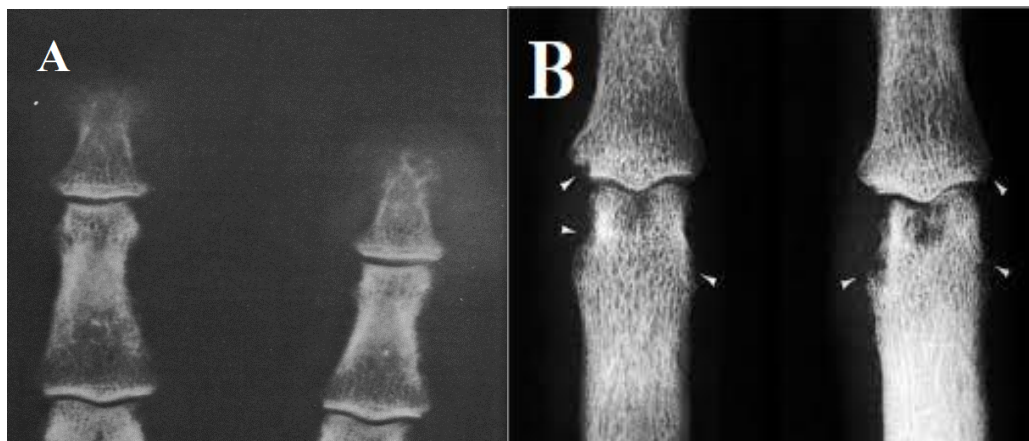
L'ostéite fibreuse est caractérisée biologiquement par une phosphatémie supérieure à 1,78 mmol/l, une concentration plasmatique très élevée de la PTH supérieure à 400pg/ml, associée à une augmentation significative des phosphatases alcalines totales supérieures à 120 UI/l et osseuses (PAO) supérieures à 20pg/l ainsi qu'une élévation de l'ostéocalcine et des produits de dégradation du collagène de type I tels les Cross Laps. La calcémie est par ailleurs, normale, basse ou augmentée (92).

#### **IV.2.2.5.1.3. Diagnostic radiologique**

##### **➤ Radiographie standard**

**Au stade précoce :** l'atteinte des mains est constante, avec une résorption sous-périostée de la corticale des phalanges des doigts en « timbre de poste ». Le bord radial de la 2<sup>ème</sup> phalange des 2<sup>èmes</sup> et 3<sup>èmes</sup> doigts est particulièrement atteint. C'est le signe radiologique le plus caractéristique et le mieux corrélé aux anomalies histologiques. (93)

On observe par la suite une ostéolyse en bande de la 3<sup>ème</sup> phalange avec un aspect feuilleté de la corticale osseuse et présence de lésions érosives juxta articulaires, phalangiennes et métacarpiennes (94).



**Figure 24. (A). Résorption sous-périostée affectant les bords radiaux des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> doigt de la main gauche. (B). Multiples érosions juxta-articulaires des doigts (73)**



**Figure 25. (A). Ostéolyse des phalanges distales droites, disparition de la condensation, gonflement des parties molles. (B). Résorption sous-périostée mais surtout intra corticale des phalanges responsables de l'aspect feuilleté marqué des corticales (73)**

La résorption sous chondrale peut également toucher la symphyse pubienne, les articulations sterno-claviculaires ou sacro-iliaques, qui sont alors élargies, à bords irréguliers, souvent cernés d'ostéosclérose, des érosions peuvent aussi se retrouver au niveau des métaphyses tibiales, des humérus, des côtes, et de la mandibule (lamina dura) (82).



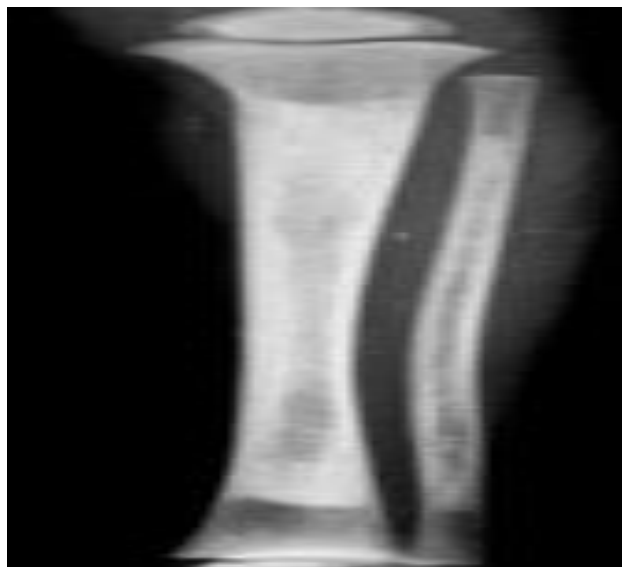
**Figure 26. Résorption osseuse sous-chondrale considérable des deux articulations sacro-iliaques (95)**

**A un stade tardif :** Densification des plateaux vertébraux qui donne un aspect lytique de vertèbres en « maillot de rugby ». Elle associe une déminéralisation centro-vertébrale et une ostéocondensation en bande sous les plateaux. (96)



**Figure 27. Densification des plateaux vertébraux responsable d'un aspect en « Maillot de rugby » de la colonne vertébrale lombaire (95)**

Une ostéosclérose axiale généralisée qui peut parfois s'étendre avec un aspect pseudo-pagétoïde concernant : le crâne, le bassin, les os longs avec hypertrophie des corticales.



**Figure 28. Ostéocondensation du squelette appendiculaire (95)**



**Figure 29. Aspect d'ostéosclérose de l'épaule (95)**

Au niveau du crâne, on cherche un aspect associant des zones ostéocondensantes et ostéolytiques réalisant un aspect vermoulu de la structure osseuse.

Dans 10 % des cas, on observe au contraire une hypertransparence du rachis avec incurvation des plateaux vertébraux. Les fractures vertébrales sont cependant rares.



**Figure 30. Hyper résorption au niveau du crâne avec un aspect de « poivre et sel » (95)**

Les tumeurs brunes sont classiques et peuvent se rencontrer dans les cas sévères. Elles sont principalement localisées au crâne et à la face (mandibule), aux côtes, au bassin et aux fémurs mais elles peuvent également affecter le squelette appendiculaire périphérique. Elles se présentent comme des lésions ostéolytiques uniques ou multiples. Les formations contenant des logettes avec de fines travées calcifiées au niveau de la paroi postérieure du sinus maxillaire droit et du maxillaire supérieure évoquant une tumeur brune (97).

Des enthésopathies érosives peuvent se voir, prédominant au niveau de l'insertion du tendon calcanéen et de l'aponévrose plantaire moyenne, sur les tendons quadricipital et patellaire, et au niveau du bassin en zone d'insertion du moyen fessier et du psoas, justifiant la grande fréquence des tendinopathies chez les IRC en hémodialyse (96).



**Figure 31. Tumeur brune au niveau de la métaphyse du fémur et au niveau de la métaphyse et la diaphyse du tibia(95)**

➤ **La scintigraphie**

La scintigraphie au pyrophosphate de technétium 99 montre une hyperfixation diffuse notamment au niveau du crâne, du rachis et des régions péri-articulaires (97).

➤ **La densitométrie osseuse**

La DMO montre une ostéopénie qui prédomine au niveau de l'os cortical (extrémité distale du radius et le col fémoral), parfois même un score pouvant atteindre un niveau ostéoporotique. Les os riches en os trabéculaire (vertèbres) gardent une bonne densité (97).

➤ **L'échographie parathyroïdienne**

C'est l'examen de première intention dans la détection d'une anomalie morphologique des parathyroïdes, elle visualise la glande dans 60 à 70 % des cas, 30 à 40 % n'étant pas visualisés en raison de leur localisation faible ou ectopique d'où le recours parfois à la scintigraphie au MIBI en préopératoire (97).

### IV.2.2.5.1.3. Histologie

La biopsie osseuse met en évidence une accélération du remodelage osseux avec :

- Un taux de formation osseuse élevé. (Augmentation des surfaces et du volume ostéoides et du nombre d'ostéoblastes des surfaces de minéralisation et de la vitesse de minéralisation.).
- Une hyper résorption ostéoclastique (augmentation du nombre et de l'activité des ostéoclastes)
- L'épaisseur des bordures ostéoides est normale (aspect en touche de piano), témoignant de l'absence de trouble de la minéralisation.
- Un important degré de fibrose médullaire.
- L'os perd sa structure lamellaire et prend un aspect tissé (82).



**Figure 32 . Lésion histologique de l'ostéite fibreuse (95)**

Flèches longues : ostéoclastes dans une lacune de résorption

Flèches courtes : ostéoblastes nombreux et actifs f : fibrose médullaire.

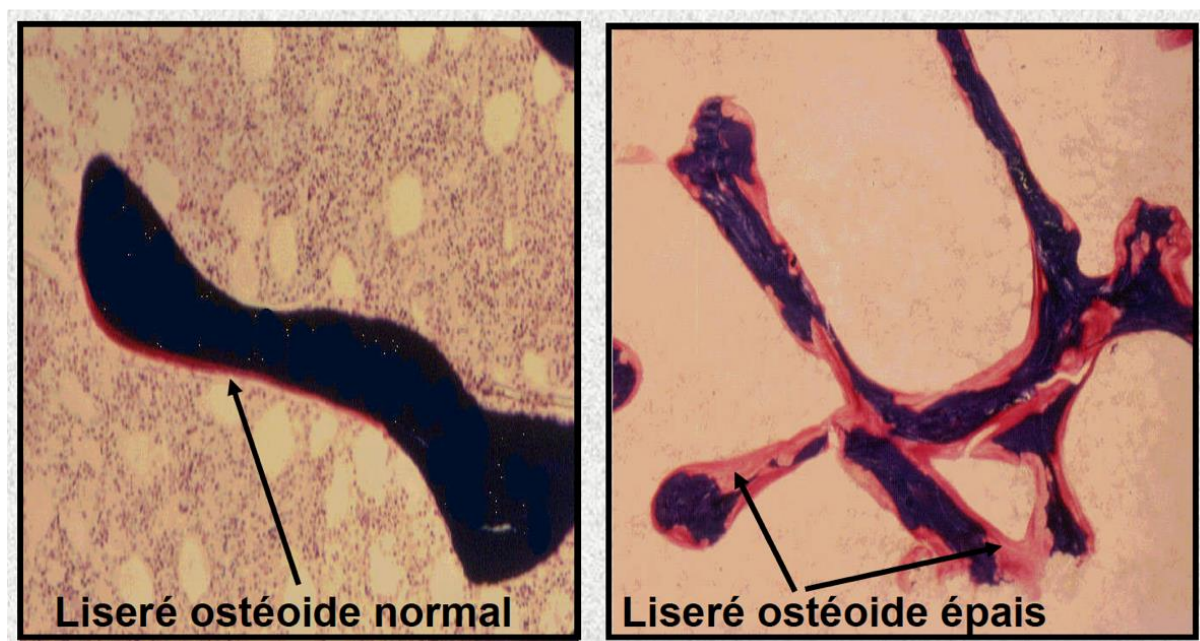
Coloration trichrome de Goldner, × 100.

### ➤ IV.2.2.5.2. Ostéomalacie

Les ostéomalacies sont dues à une insuffisance en vitamine D, à une hypocalcémie, à une intoxication aluminique et à l'acidose. Il existe en effet de nombreux mécanismes qui peuvent induire une ostéomalacie chez l'insuffisant rénal chronique. On retrouve lors d'une ostéomalacie, une augmentation du volume ostéoïde par augmentation des surfaces et présence de bordures ostéoïdes plus épaisses.

Les bordures sont colorées en rose-rouge grâce à la coloration de Goldner. Cela met en évidence un défaut de minéralisation primaire, et de façon moins importante une formation diminuée. La fusion des deux marquages à la tétracycline démontre que la vitesse de minéralisation est très amoindrie (92).

Auparavant la cause la plus fréquemment reconnue était liée à une intoxication aluminique due à l'eau d'alimentation du générateur d'hémodialyse qui en contenait mais aussi à la prise importante de complexant aluminique du phosphore. Depuis que l'eau est traitée par osmose inverse ou désionisation et que les prescriptions par fixateurs aluminiques du phosphore ont cessé, cette ostéopathie a régressé de façon très importante (98) (92).



**Figure 33. Augmentation de l'épaisseur des bordures ostéoïdes lors d'une ostéomalacie (68)**

Une hypophosphorémie peut néanmoins être observée en l'absence de complexant du phosphore chez le patient insuffisant rénal en cas de malabsorption ou d'anorexie et ainsi

participer au développement d'une ostéomalacie, en l'absence de carence en vitamine D ou d'intoxication aluminique (68).

Il a été démontré l'existence d'une corrélation entre le contenu osseux en aluminium et la quantité d'hydroxyde d'alumine ingérée. En effet les colorations de l'aluminium à l'acide aurin-tricarboxylique et solochrome azurine acide, sont positives sur un quart des interfaces os ostéoïde/os calcique chez les patients présentant une ostéomalacie. Les facteurs les plus importants induisant une ostéomalacie sont à l'intoxication à l'aluminium et la carence en vitamine D. Cependant d'autres facteurs peuvent contribuer au développement de cette ostéodystrophie, notamment l'acidose, l'hypocalcémie et les substances toxiques accumulées par défaut de filtration chez l'IRC comme le pyrophosphate, le fluor et le strontium. Ceci est démontré lorsque les concentrations plasmatiques de 25OH vitamine D sont comprises entre 10 et 16 ng/ml en l'absence d'intoxication aluminique et qu'une ostéomalacie est tout de même visible sous forme de stries de Looser-Milkman. D'un patient à l'autre, l'absorption d'aluminium semble varier, les facteurs déterminants ne sont pas encore clairement identifiés. Cependant les dérivés 1- $\alpha$ -hydroxylés de la vitamine D semblent augmenter cette absorption. Une carence importante en vitamine D est une cause d'ostéomalacie, cela peut être évité avec une supplémentation adéquate en vitamine D. Il est important de remarquer que les ostéomalacies sont plus fréquentes avec les néphropathies interstitielles, responsables d'une hypocalcémie et d'une acidose métabolique (68).

#### **IV.2.2.5.2.1. Clinique**

Les principaux symptômes de l'ostéomalacie sont :

##### **➤ Les douleurs osseuses**

Elles sont localisées au niveau des membres inférieurs et aggravées par la marche ou la course à pied. Ces douleurs sont diffuses et se situent également au niveau du rachis, des côtes, des omoplates, du bassin, etc (99).

##### **➤ Les déformations osseuses**

- Thorax en forme de cloche ou de violon, ou encore un sternum en carène dans les formes sévères
- Membres inférieurs en varum ou valgum
- Rachis : perte de la taille et cyphose dorsale
- Symphyse pubienne : saillie en éperon (99)



- **Myalgies et faiblesse musculaire** liées à une myopathie proximale des membres inférieurs avec :
  - Difficultés de monter escaliers de se lever d'une position assise «signe de tabouret positif», de prendre des objets haut places.
  - Une marche dandinante et une démarche de canard (68).
- **Arthralgies** avec des douleurs dans les deux hanches, au niveau du thorax, du rachis et de l'articulation scapulo-humérale (68).
- **Fractures** au niveau des cols fémoraux, bassin, côtes, clavicules, vertèbres et métatarsiens dites de « fatigue ». Dans l'ensemble ces fractures ne consolident pas dans les délais normaux (99).

#### IV.2.2.5.2.2. Diagnostic

Des examens biologiques, via une prise de sang, permettent de confirmer le diagnostic. En cas d'ostéomalacie, ils permettent de mettre en évidence (100):

- Baisse du taux sanguin de calcium et de phosphore ;
- Une baisse considérable du taux de calcium dans les urines ;
- Une baisse du taux sanguin de vitamine D ;
- Une augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines, les enzymes impliquées dans le remaniement osseux et un taux de calcitriol circulant effondré.

Une biopsie permet de révéler une augmentation de l'épaisseur du tissu osseux peu minéralisé, associée à une hyperactivité des ostéoblastes (cellules produisant le tissu osseux) (100).

#### IV.2.2.5.2.3. Radiologie

Lors d'une ostéomalacie, il y a une hyper transparence osseuse, un aspect flou de la trame osseuse et des corticales apparaissant estompées. Le signe le plus évocateur est la présence de stries de Looser-Milkman sur les branches ischio-pubiennes, la corticale sous trochantérienne du fémur, les piliers de l'omoplate et les côtes inférieures. Ce sont des bandes transparentes de 2 à 5 mm de larges perpendiculaires à la corticale, symétriques et bordées d'un liseré radio-opaque (97).

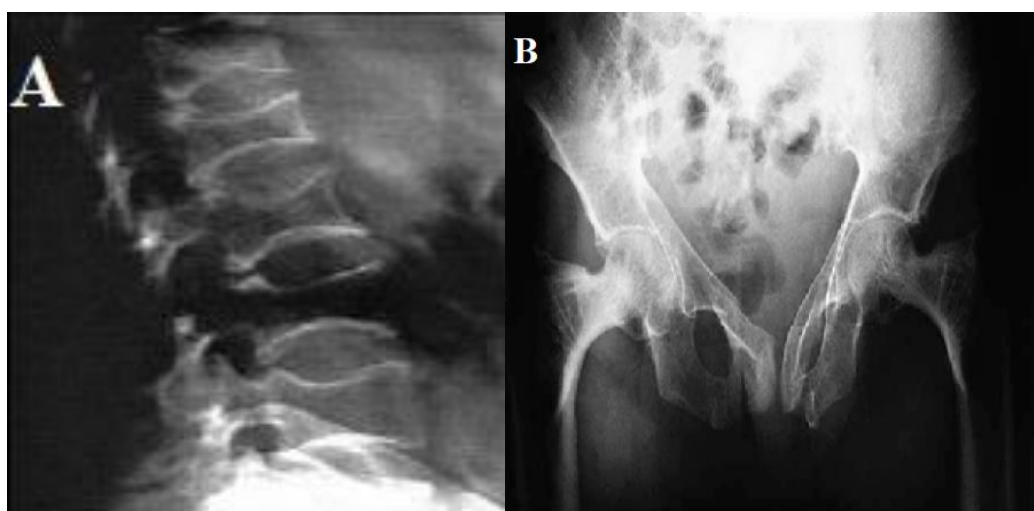
L'ostéomalacie est également identifiable lors de fractures vertébrales biconcaves dites en poisson ou lors de déformations tardives ; des os mous c'est à dire du bassin en aspect de cœur de carte à jouer, du fémur ou du thorax avec dépression des côtes

inférieures « Déformation en sablier ». D'autres modifications comprennent des érosions sous-périostes et une porosité intra-corticale. Les marques trabéculaires grossières, la formation périostée d'os nouveau et l'ostéosclérose semblent être plus systématiquement associées à l'ostéomalacie qu'à l'ostéite fibreuse (97).

Les enfants sont particulièrement sujets à l'ostéomalacie et peuvent présenter des caractéristiques radiographiques qui ressemblent au rachitisme (97).



**Figure 34. Strie de looser-Milkman au niveau du grand trochanter à gauche et au niveau du fémur à droite (95)**



**Figure 35. (A) Aspect de fracture biconcave de la vertèbre dite « en poissons » (B). Bassin du bassin en aspect de cœur de carte à jouer (95)**

#### IV.2.2.5.2.4. Biopsie osseuse

Lors d'une ostéomalacie, la biopsie se fait au niveau de la crête iliaque, un double marquage fluorescent par tétracyclines à deux semaines d'intervalle est ensuite effectué pour une analyse histomorphométrique. Le résultat témoigne d'une augmentation importante du volume ostéoïde, mais aussi de l'épaisseur des bordures ostéoïdes, un défaut de minéralisation primaire et une formation osseuse faible. On peut également voir une ostéomalacie aluminique s'il y a des dépôts linéaires et étendus d'aluminium sur plus de 25% des interfaces os/ostéoïde (68).

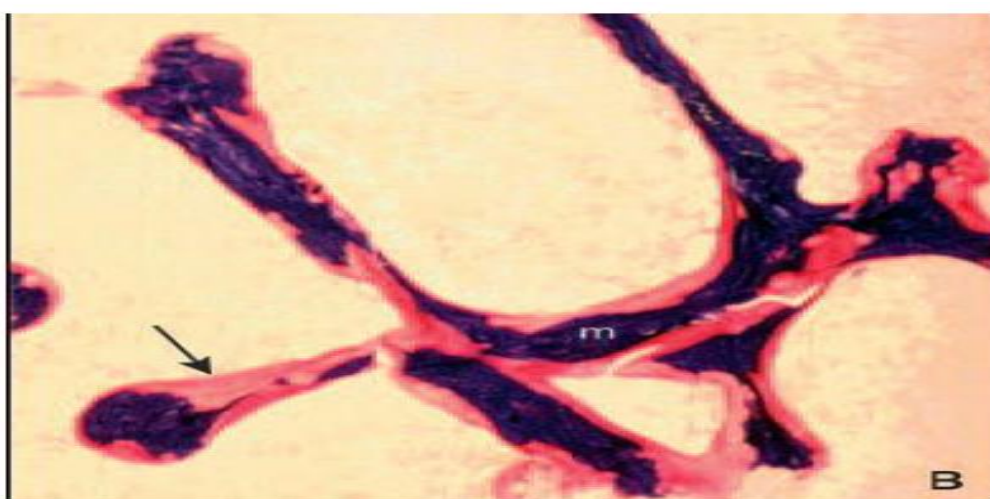


Figure 36. Ostéomalacie à la coloration solochrome cyanine R, x100 (101)

#### IV.2.2.5.2.5. La scintigraphie osseuse

Elle permet de faire une cartographie des fissures avec hyperfixation des fissures

#### IV.2.2.5.2.6. Ostéodensitométrie

DMO très basse : T score < - 2,5 (97).

#### IV.2.2.5.3. Ostéopathie adynamique

Affection dont la définition est histologique, décrite pour la première fois par Sherrad chez les malades présentant une intoxication aluminique qui est responsable d'une hypoparathyroïdie par intoxication directe des glandes parathyroïdiennes. Cette ostéopathie peut aussi se rencontrer en dehors de toute intoxication aluminique. Elle est alors en rapport avec une hypoparathyroïdie fonctionnelle du fait d'une résistance osseuse à l'action de la PTH. A l'opposé de l'ostéite fibreuse, l'ostéopathie adynamique est dû à une diminution du remodelage osseux, aussi bien au niveau de la formation que de la résorption. Sa prévalence est variable, elle est liée au stade de la maladie rénale chronique et la modalité de

l'hémodialyse : elle passe de 5- 30 % avant la dialyse à 65% après la dialyse, et de 48- 65 % en dialyse péritonéale contre 32-40 % en hémodialyse (97).

Certains facteurs sont impliqués dans son développement

- **Facteurs démographiques** : âge avancé, sexe masculin
- **Facteurs pathologiques** : Diabète, hypothyroïdie, hyperparathyroïdie, diminution de l'expression du récepteur de la PTH dans les ostéoblastes, ménopause, parathyroïdectomie, transplantation rénale préalable, dénutrition, déficience en fer, hypermagnésémie, alcalose métabolique, toxines urémiques, accumulation des fragments C- terminaux ou N- terminaux tronqués de la PTH, absence de facteur croissance (BMP-7) (97).
- **Facteurs thérapeutiques** : Dialyse péritonéale, utilisation excessive des sels de calcium ou de dialysat riche en calcium supérieure à 1,75 mmol/l, hypophosphatémie, surcharge en aluminium, freinage excessif de la PTH bioactive par la vitamine D ou ses analogues, freinage probablement par les calcimimétiques, corticothérapie, bisphosphonates (97).

#### IV.2.2.5.3.1 Aspects cliniques

L'ostéopathie adynamique aluminique présente le même tableau clinique d'ostéomalacie à risque fracturaire élevé, alors que l'ostéopathie adynamique non aluminique demeure le plus souvent asymptomatique, mais des signes cliniques peuvent être observés (88) :

- Douleurs osseuses
- Fractures pathologiques, notamment des côtes supérieures, du rachis (processus odontoïde) et du bassin, avec peu de signes de consolidation
- Calcifications extra squelettiques
- Retard staturo-pondérale chez l'enfant.

#### IV.2.2.5.3.2. Biologie

L'ostéopathie adynamique se manifeste biologiquement par (97) :

- Hypercalcémie
- Hyperphosphatémie
- PTH inférieur à 150 pg/ml.
- Rapport PTH (1-84) /PTH (7-84) < 1.
- Diminution des phosphatases alcalines totales, surtout leur isoformes osseuses.

- Baisse de l'ostéocalcine et des produits de dégradation du collagène type I.

#### IV.2.2.5.3.3. Radiologie

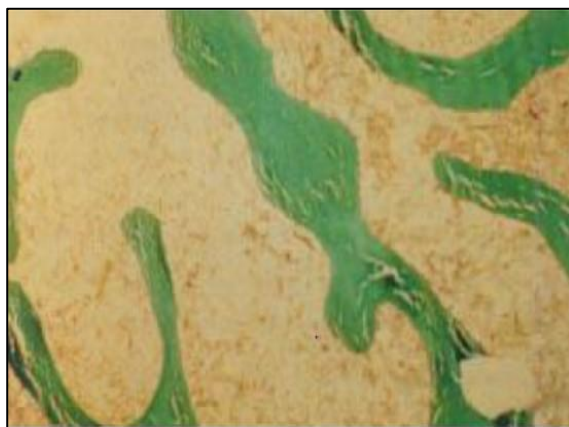
Les radiographies standards retrouvent des signes non spécifiques de déminéralisation diffuse, des fractures localisées du squelette axial, des calcifications péri-articulaires et vasculaires.



**Figure 37. Fracture radiale distale sur os déminéralisé lors d'un traumatisme minime associé à une calcification diffuse de l'artère radiale (102)**

#### IV.2.2.5.3.4. Histologie

- L'aspect histologique de l'OA est celui d'un « os mort » caractérisé par (84) :
- Des ostéoblastes inactifs.
- Un amincissement des travées de substance ostéoïde.
- Une diminution du nombre et de l'activité des ostéoclastes.
- Un volume trabéculaire habituellement bas ainsi que la densité osseuse.
- Des signes de surcharge d'aluminium.



**Figure 38. Aspect d'un os plastique (68)**

#### ➤ **IV.2.2.5.4. Ostéopathie mixte urémique**

L'ostéopathie mixte associe des lésions avec renouvellement osseux accéléré, comme dans l'ostéite fibreuse, et un défaut de minéralisation osseuse, comme dans l'ostéomalacie. C'est ce type de lésion qui est le plus fréquemment observé actuellement (92).

#### ➤ **IV.2.2.5.5. Ostéoporose**

L'ostéoporose est caractérisée par une diminution de la densité et altération de la microarchitecture osseuse, qui seront responsables réduction de la résistance osseuse, augmentant ainsi le risque de fracture (92).

Les principaux facteurs de risque d'ostéoporose importants à rechercher au cours de l'anamnèse sont : l'âge, le sexe féminin, homme après 65 ans, un faible indice de masse corporelle (IMC), corticothérapie prolongée, ménopause précoce, après traitement par le cyclophosphamide (92).

Ils existent d'autres facteurs de risque plus fréquents chez les sujets en IRC (92):

- Hypogonadisme masculin fréquent chez l'insuffisant rénal.
- Les calcifications vasculaires.
- La carence en vitamine D.
- La prise d'hypnotiques ou de cortisone.

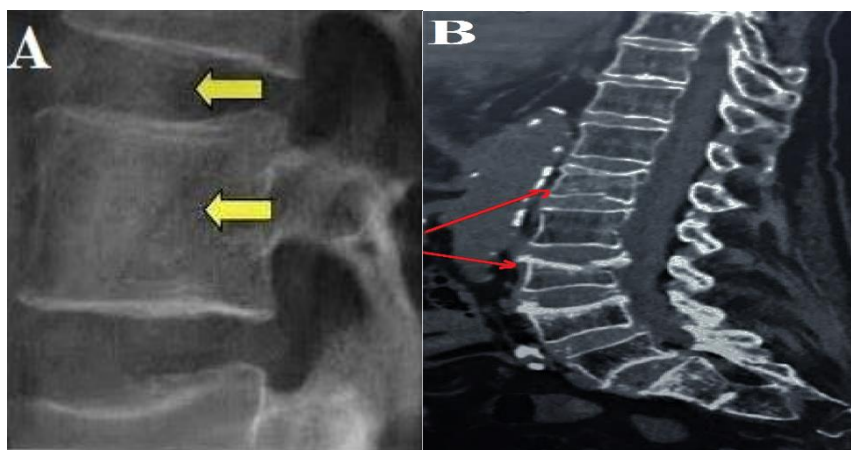
##### **IV.2.2.5.5.1. Clinique**

Le maître symptôme reste les fractures pathologiques, favorisées par les chutes, très fréquentes chez les patients dialysés, elles-mêmes favorisées par les baisses de tension, surtout après une séance de dialyse. Chez les hommes, elle est multipliée par 4.44 et 4.40 chez les femmes par rapport aux patients de même âge qui ont une fonction rénale normale (92).

Le risque de fracture est nettement élevé en dialyse avec quatre fois plus de fractures du col du fémur comparé à la population générale. Le risque de fracture du col du fémur est encore plus élevé après transplantation. Les fractures vertébrales ne semblent pas plus fréquentes que dans la population générale. La fracture de la hanche est plus grave que chez les patients avec fonction rénale normale. Les patients fracturent 10 à 15 ans plus tôt que les sujets non IRC. Ces fractures sont associées à une surmortalité (103).

### IV.2.2.5.5.2. Paraclinique

- **La Radiographie standard** met en évidence (104) :
  - Images d'hypertransparence osseuse non spécifique,
  - Un aspect de vertèbres "fantômes", et dans l'atteinte évoluée, une raréfaction des corps vertébraux contraste avec la radio densité conservée de l'os sous chondral des plateaux vertébraux
  - Disparition progressive du réseau trabéculaire.
  - Fractures tassements vertébraux.



**Figure 39. (A) Hypertransparence osseuse du rachis et aspect de vertèbres fantômes (105). (B) Fractures tassements récentes (106)**

- **Ostéodensitométrie** confirme le diagnostic d'ostéoporose lorsque la densité osseuse est inférieure à 2,5 déviations standard (T-Score <2,5) par rapport à la normale.

## IV.3. MANIFESTATIONS EXTRA-OSSEUSES

La combinaison d'une hyperphosphatémie et d'une calcémie haute ou normale, caractéristique de l'hyperparathyroïdie secondaire, entraîne une élévation du produit phosphocalcique responsable de dépôts de calcium et de phosphate sous forme amorphe dans les tissus mous. Ces dépôts, appelés calcifications métastatiques, sont retrouvés dans l'ensemble du système cardiovasculaire (107).

Trois types distincts de dépôts métastatiques de phosphates de calcium sont décrits chez les patients urémiques : calcifications vasculaires, calcifications des tissus mous et calcifications viscérales.

La composition des dépôts de phosphate de calcium varie selon la forme de calcification métastatique. Les calcifications vasculaires et celles induites par l'hyperphosphatémie sont

constituées d'hydroxyapatite (calcium minéral) alors que les calcifications viscérales ont des propriétés physico-chimiques de whitlockite (phosphate mixte de calcium et magnésium hydraté). La MRC, même au stade de non dialyse, augmente de façon significative le risque de mortalité globale lié principalement à la survenue de complications cardiovasculaires (107).

Dès que la filtration glomérulaire est en dessous de 60 ml/min, et particulièrement sous 45 ml/min, le risque d'évènements cardiovasculaires augmente de façon exponentielle avec la dégradation de la fonction rénale(107).

### IV.3.1 CALCIFICATIONS DES TISSUS MOUS

Les calcifications tissulaires surviennent lorsque les possibilités de solubilisation du produit phosphocalcique sont dépassées. Ces dépôts peuvent se présenter sous différentes formes :

- **Calcifications conjonctivales** avec rougeur et sensation d'irritations des yeux.
- **Calcifications périarticulaires** avec une limitation des mouvements articulaires en raison de la taille parfois importante des dépôts (108),
- **Episodes d'arthrite aiguë** liés à des dépôts de cristaux d'hydroxyapatite dans le liquide synovial (101).
- **Calcifications périarticulaires « Calcinose pseudo-tumorale » :**

Il s'agit d'une pathologie rare qui consiste en un dépôt calcique pseudo-tumoral dans les tissus mous périarticulaires. Deux formes ont été décrites : la forme familiale de transmission autosomique récessive, et la forme sporadique idiopathique, ou associée à l'insuffisance rénale (109). Elle est unique ou multiple, et on la trouve la plus souvent autour de l'épaule, la hanche et le coude. Les mains, les pieds et les genoux sont plus rarement atteints. Les dépôts calciques peuvent également être intra synoviaux, intra-articulaires et intra ligamentaires (110).

#### ➤ Clinique

La CT se manifeste par une tuméfaction ferme, mobile par rapport à la peau, adhérente au plan profond, souvent asymptomatique, mais elle peut causer une raideur articulaire et des douleurs osseuses, notamment en présence de diaphysite ou d'érosion osseuse. Les complications les plus rencontrées sont la fistulisation cutanée, la surinfection et la compression vasculonerveuse (110).



Elle peut être unique ou multiple, siégeant le plus fréquemment autour de l'épaule, la hanche et le coude. Les mains, les pieds et les genoux sont plus rarement atteints. L'atteinte des bourses séreuses est rarement rapportée (110).

➤ **Examens paracliniques**

Le diagnostic est suspecté à l'imagerie et confirmé à l'histologie.

- **A la radiographie standard**, on retrouve des nodules calcifiés en grappes, bien limités, ovalaires, périarticulaires, séparés par des septas fibreux. Les lésions peuvent être kystiques, avec des niveaux liquides, « signes de la sédimentation ». Ces signes correspondent à un niveau liquide au sein d'une formation élémentaire et sont liés à la sédimentation des cristaux calciques avec un surnageant séreux. Les os et articulations adjacentes sont généralement respectés, mais des érosions osseuses peuvent être objectivées à leur contact notamment lorsqu'elles se résorbent (109).



**Figure 40. Calcifications périarticulaires du ligament gléno-huméral droit (73)**

- **TDM** : Elle objective typiquement une tumeur multi loculée calcifiée périarticulaire, contenant des septas fibreux qui séparent les dépôts calciques, donnant un aspect en nid d'abeille. La présence d'un niveau hydro-calcique est très évocatrice. L'apport principal de la TDM est de préciser l'extension locale de la tumeur et ses rapports avec les tissus adjacents lorsqu'un geste chirurgical est envisagé (109).



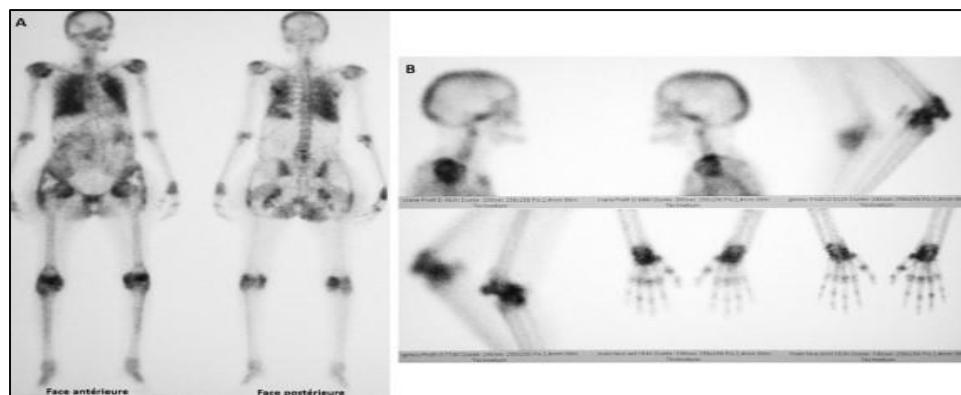
**Figure 41. Images TDM en couple axiale, sagittale, et coronale objectivant une calcinose périarticulaire des deux hanches (109)**

- **IRM** : montre des multiples cavités le plus souvent en hyposignal T1 et présentant un signal variable en T2 (hypo, intermédiaire et hypersignal). Ils sont bien limités à paroi fine séparé par des septas en signal intermédiaire en T1 et en T2 se rehaussant après injection de Gadolinium (110).



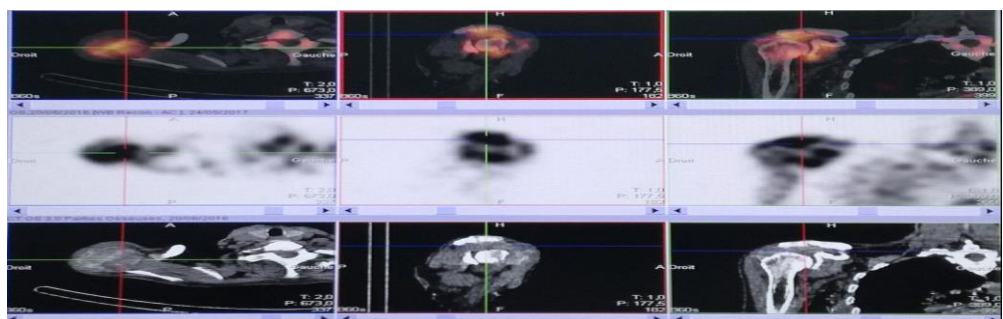
**Figure 42. Masse infiltrant le muscle moyen fessier, faite de logettes calcifiées, avec un hyposignal en T1 et un hypersignal hétérogène en T2 avec zone centrale en hyposignal (110)**

- **La scintigraphie osseuse** : à l'hydroxyméthylène-diphosphate (HMDP) marquée au  $^{99m}\text{Tc}$  montre une hyperfixation intra-lésionnelle et détecte très précocement les calcifications péri-articulaires, avant leur visualisation radiographique. Elle permet d'établir un bilan d'extension de la maladie en repérant d'autres localisations infracliniques articulaires ou viscérales (109).



**Figure 43. Scintigraphie osseuse (A). Corps entier. (B). Images statiques) montrant des hyperactivités bilatérales des grosses articulations, associées à une captation pulmonaire diffuse et à une hyperfixation des parties molles des régions fessières, ischiatique et abdominale (109).**

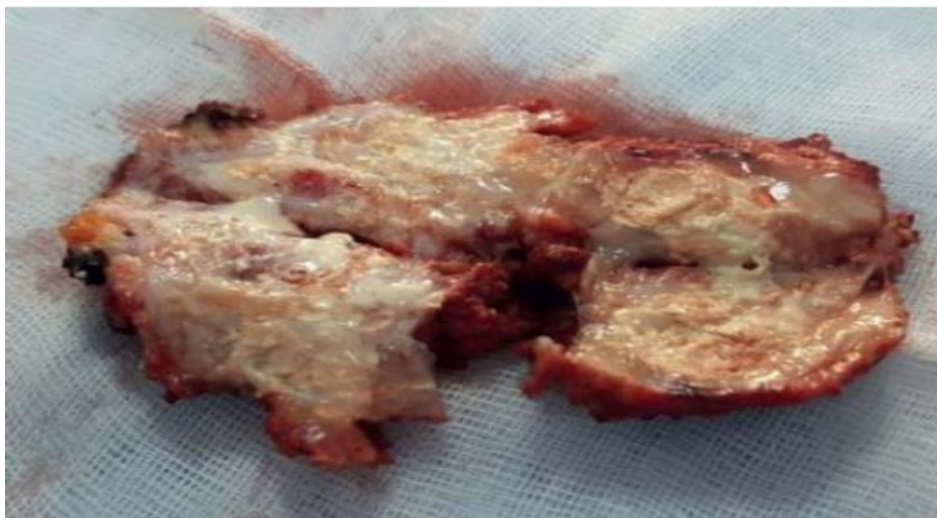
- L'imagerie hybride par tomographie d'émission monophotonique couplée à la tomодensitométrie (TEMP/TDM) Permet d'obtenir en un seul examen, la fusion des images scintigraphiques, fonctionnelles, avec les images tomодensitométriques, morphologiques, elle permet d'améliorer la qualité diagnostique de l'examen grâce à une meilleure localisation des foyers de fixation et à un meilleur contraste lésionnel dans l'image. La TEMP/TDM permet d'augmenter la sensibilité et la spécificité de l'examen. Elle se révèle utile pour confirmer le diagnostic de CT qui peut être masquée par l'augmentation significative de la densité osseuse en radiologie conventionnelle. Elle précise également la localisation, la taille ainsi que les rapports de la lésion avec les autres structures (109).



**Figure 44. Images TEMP-TDM montrant une calcinose périarticulaire de l'épaule droite sur les coupes TDM axiale, sagittale et coronale, en regard de l'hyperactivité focalisée sur les images scintigraphiques (109)**

**- Biopsie**

L'aspect macroscopique est celui de masses avec de multiples cavités remplies de liquide blanchâtre et l'examen anatomopathologique objective la présence de multiples travées osseuses plus ou moins calcifiées entourées d'un dépôt calcique (110).



**Figure 45. Pièce d'exérèse montrant de multiples cavités remplies de liquide blanchâtre et l'examen anatomopathologique a objectivé la présence de multiples travées osseuses plus ou moins calcifiées entourées d'un dépôt calcique.**

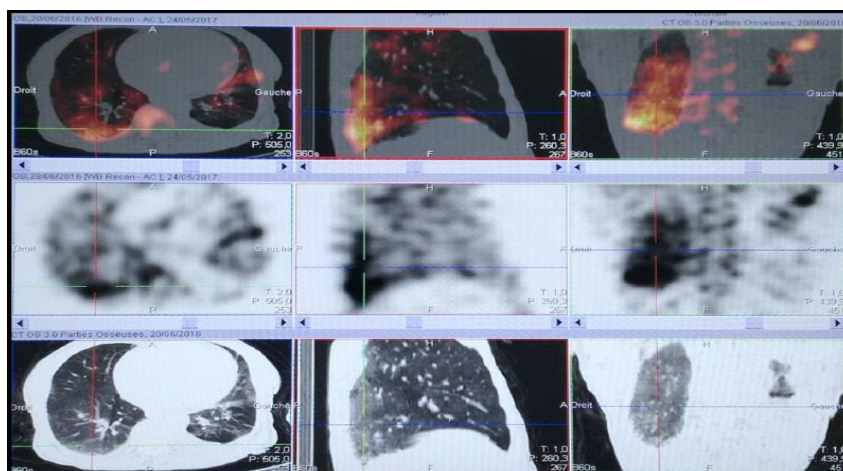
**➤ Traitement**

Le traitement de la CT est parfois chirurgical, consistant en une résection en bloc de la tumeur. Il est surtout indiqué dans les formes volumineuses et/ou compressives. Un traitement médical visant à équilibrer le produit phosphocalcique est primordial (chélateurs du phosphore, régime hypoprotidique, bains de dialyse pauvres en calcium). En fait, ce traitement trouverait une bonne indication comme complément de la chirurgie afin d'éviter la récurrence ou le développement de localisations latentes (109).

**- Calcifications viscérales**

Un autre type de calcifications rencontrées chez le patient insuffisant rénal chronique sont les calcifications au sein du parenchyme pulmonaire, du muscle squelettique et du myocarde. Au niveau cardiaque, les calcifications touchent initialement le tissu de conduction, ce qui est susceptible d'engendrer des arythmies sévères par troubles de la conduction. Au fil du temps, les calcifications peuvent s'étendre à l'ensemble du myocarde et entraîner le décès du patient à la suite d'une insuffisance cardiaque à bas débit. Les

calcifications pulmonaires provoquent une réponse fibreuse des petites artérioles et des septa alvéolaires. Il en résulte des troubles de la diffusion et un syndrome restrictif responsable d'un état d'hypoxémie (110).



**Figure 46 . Images de fusion TEMP-TDM en coupes axiale, sagittale et coronale, montrant une calcinose alvéolaire bilatérale, prédominant en postéro-basal droit (109)**

### IV.3.2. CALCIFICATIONS VASCULAIRES

Les calcifications vasculaires (CVs), dont la fréquence chez les patients porteurs d'une maladie rénale chronique (MRC) est beaucoup plus élevée que dans la population générale sont connues de longue date. Cependant, jusqu'à récemment, ces calcifications étaient considérées comme le résultat d'un processus passif, associé à un état morbide (hypertension artérielle, athérosclérose, vieillissement, diabète, tabagisme, dyslipidémie, inflammation chronique, hyperhomocystéinémie, présence d'un dérèglement du métabolisme phosphocalcique comme dans l'insuffisance rénale), sans caractère de gravité spécifique (111).

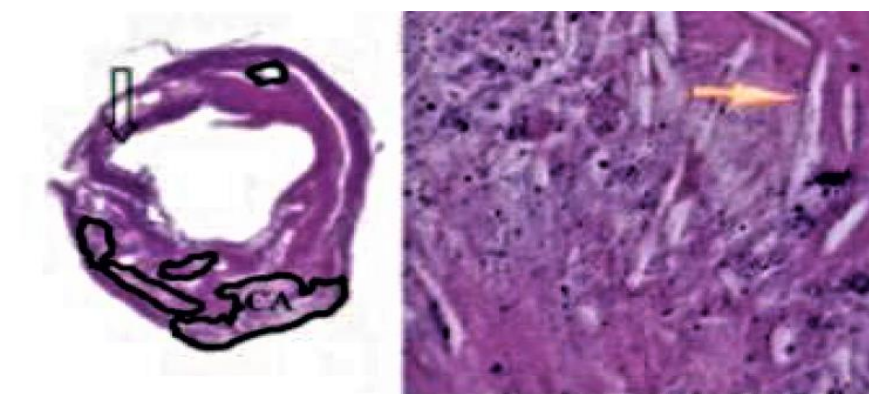
Par définition la calcification vasculaire est un processus actif, dans lequel les cellules déposent activement du calcium dans la paroi des vaisseaux, à l'instar de la formation des os. La formation d'apatite, le composant cristallin prédominant dans les vaisseaux calcifiés, est un processus en deux étapes qui commence par la formation de phosphate de calcium amorphe. Cette réaction ne se produit que lorsque les concentrations de ces éléments sont supérieures aux limites normales et c'est une réaction réversible. Ce composé se transforme progressivement et, par la formation de composés intermédiaires, spontanément en forme d'apatite insoluble dans les tissus (111).

### IV.3.2.1. Les différents types de calcifications vasculaires

Il existe trois principaux types de CV, classés sur la base de critères histo-anatomiques et étiologiques : **les calcifications intinales, les calcifications médiales, et les calciphylaxies**. Bien que les mécanismes mis en jeu dans leur développement soient similaires, ces quatre types de calcifications ont des répercussions distinctes sur le système vasculaire. Par ailleurs, le développement d'une forme de calcification n'exclut pas la possibilité d'en développer une autre. En particulier, les calcifications médiales et intinales peuvent apparaître simultanément et contribuent de façon synergique à la pathologie (112).

#### ➤ **Les calcifications intinales ou athérosclérotique**

Les calcifications intinales sont aussi appelées calcifications athérosclérotiques car elles se développent généralement sur un athérome préexistant. Elles touchent majoritairement les artères de gros calibre et les artères coronaires, et représentent la forme la plus commune de vasculopathie calcifiante. Survenant secondairement au sein de la plaque, la calcification pourrait contribuer à la sténose et à la thrombose artérielle, et donc à la fragilisation et à la rupture de la plaque athérosclérotique. Les lésions de la chape fibreuse présentant un thrombus comportent en effet des nodules calcifiés denses et prompts à la rupture. De nombreuses études cliniques ont démontré un lien entre les calcifications athérosclérotiques et le risque de mortalité cardiovasculaire. Cependant, l'hypothèse selon laquelle la calcification pourrait contribuer à la déstabilisation de la plaque d'athérosclérose reste encore débattue (113).



**Figure 47. images histologiques des calcifications intinales d'une artère humaine (114)**

#### ➤ **Les calcifications médiales ou artériosclérose**

Appelées également calcifications de Mönkeberg, elles se forment préférentiellement le long des lames élastiques. Contrairement aux calcifications athérosclérotiques, les

calcifications médiales n'engendrent ni sténose, ni thrombose, et se développent de façon similaire à la formation osseuse, par libération de vésicules matricielles, et sans formation intermédiaire de cartilage. On les retrouve principalement chez les patients diabétiques ou atteints de maladie rénale chronique (MRC) mais aussi chez les sujets âgés, hypertendus ou présentant une ostéoporose. Les caractéristiques hémodynamiques du système cardiaque nécessitent que l'aorte se dilate durant la systole pour transformer le débit discontinu pulsé du sang en débit continu. Cette fonction, nommée l'effet Windkessel, est possible grâce à la grande quantité d'élastine présente dans la crosse aortique où les contraintes mécaniques sont les plus fortes. La rigidité artérielle engendrée par les calcifications médiales augmente la vitesse de l'onde de pouls, la pression sanguine systolique et la pression pulsée. Ces modifications augmentent le travail cardiaque, favorisent la dysfonction diastolique, l'apparition d'insuffisance cardiaque, d'hypertrophie ventriculaire gauche, facteurs hautement associés à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire. Des données épidémiologiques démontrent que la présence de calcifications médiales est fortement corrélée au risque de développer une pathologie artérielle coronaire, ainsi que de futurs événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) (115).



**Figure 48. Calcifications chondro-osseuses médiales d'une artère humaine avec athérosclérose (114)**

Un troisième type de calcification vasculaire est décrit, il s'agit de l'**artériopathie urémique calcique** ou anciennement appelée calciphylaxie.

### ➤ **La calciphylaxie**

Aussi appelées artériopathies urémiques calcifiantes (AUC) est une pathologie sévère avec une forte morbidité et mortalité, de mieux en mieux décrite ces dernières années. Elle est observée principalement chez les patients insuffisants rénaux chroniques

(IRC), en particulier les hémodialysés (HD), mais aussi en dehors de cette situation. Elle correspond à une microangiopathie artériolaire thrombosante cutanée en rapport avec des dépôts calciques fins de la média, associés à une hyperplasie de l'intima des artérolas dermiques et hypodermiques. Ce phénomène conduit à une diminution de la lumière des artérolas et après une longue phase d'installation silencieuse, souvent à la faveur d'un élément déclenchant (état de choc, état d'hypercoagulabilité, traumatismes, injections, modification de pH, certains médicaments...), une ischémie cutanée extensive s'installe et entraîne des nécroses sévères (115).

Bien que l'incidence des calciphylaxies soit seulement d'environ 1% chez les patients hémodialysés, leur apparition est un facteur de mauvais pronostic. Les patients atteints de calciphylaxie présentent des nécroses ischémiques sur la peau, les tissus musculaires et les tissus gras. Le taux de mortalité des patients atteints de calciphylaxie est de 60 à 80% (115).

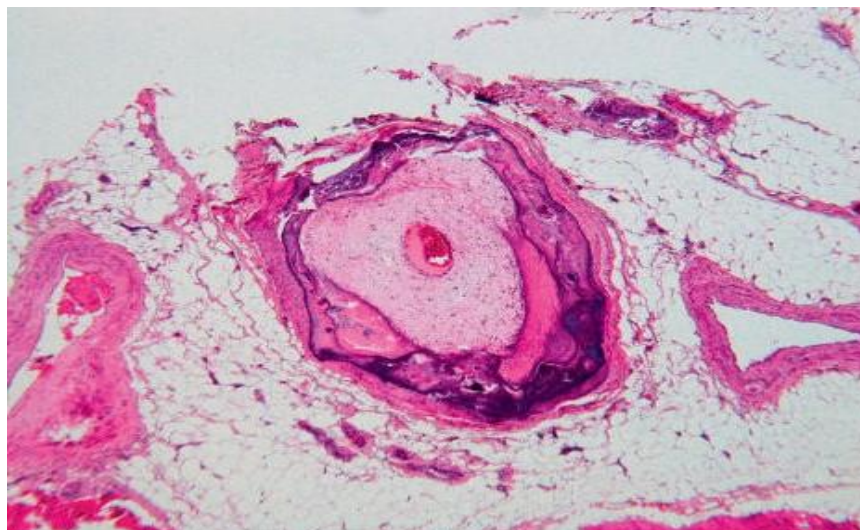


**Figure 49 . Lésion typique d'AUC au niveau mammaire avec un liseré rosé bien visible et un centre nécrotique chez une patiente dialysée (116)**

La biopsie cutanée est le gold standard pour poser le diagnostic, mais sa réalisation est réservée aux patients dont le diagnostic est incertain. En effet, elle est susceptible de provoquer un traumatisme additionnel, créant un nouveau foyer de nécrose et d'ulcération aggravant les lésions cutanées déjà présentes (117).

La correction du bilan phosphocalcique et l'arrêt de traitements incriminés sont essentiels, par ailleurs, une prise en charge multidisciplinaire est indispensable afin d'éviter la progression des lésions et d'en permettre la guérison (117).





**Figure 50 . Image histologique d'une artériole atteinte par l'AUC avec épaissement intimal et calcifications médiales (116)**

### **III.3.2.2. Physiopathologie des calcifications vasculaires**

Les CV ont longtemps été considérées comme la conséquence d'un dépôt passif de calcium et de phosphate. Aujourd'hui, il est clairement établi qu'elles sont en fait le résultat d'un processus pathologique actif et hautement régulé impliquant l'existence de cellules vasculaires calcifiantes (CVC) d'origines diverses. La principale source de CVC est constituée par les cellules musculaires lisses (CML) présentes dans la paroi artérielle (118).

Sous l'action de substances inductrices, ces cellules peuvent acquérir un phénotype proche de celui des ostéoblastes, et synthétiser au sein de la paroi artérielle une matrice collagénique procalcifiante. Des cellules de type ostéoclastique, capables de dégrader la matrice minéralisée ont été également mises en évidence dans la paroi artérielle. Leurs rôles biologiques n'ont pas encore été démontrés, mais à l'instar de ce qui se déroule dans le tissu osseux, ces cellules pourraient assurer un équilibre entre activité ostéoclastique et ostéoblastique artérielle et ainsi s'opposer au développement de la CV (118).

Afin de lutter efficacement contre une calcification excessive, l'organisme possède des systèmes de défenses sous la forme d'inhibiteurs physiologiques de calcification. Ces inhibiteurs peuvent agir localement, c'est le cas de la matrix Gla protein (MGP), du pyrophosphate, ou encore de l'ostéopontine, ou via la circulation sanguine, comme la fétuine A. En conditions pathologiques, la diminution de ces inhibiteurs engendre une minéralisation excessive. La CV résulterait donc à la fois d'une augmentation des agents stimulants capables d'activer la différenciation ostéoblastique et d'une diminution des inhibiteurs de la

minéralisation. Il est probable que ces mécanismes soient communs aux différents types de calcification qu'elles soient intimes, médiales ou valvulaires. Dans ce chapitre, nous décrirons les mécanismes impliqués dans la genèse des cellules vasculaires calcifiantes et présenterons les principaux inhibiteurs physiologiques de la calcification (118).

### ➤ **Les cellules musculaires lisses vasculaires**

En conditions physiologiques, les capacités de contraction/relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) leur permettent de réguler le tonus vasculaire. Sous l'effet d'un stress environnemental (hyperphosphatémie, inflammation, hyperglycémie, stress oxydant...), les CMLV sont capables de se différencier. Elles perdent ainsi leur phénotype contractile, caractérisé par l'expression de la SM22 (smooth muscle 22 actin) et de la SMMHC (smooth muscle myosin heavy chain), pour s'orienter vers un phénotype proche de celui de chondrocytes, d'ostéoblastes ou d'adipocytes. Ce phénomène a pour conséquence une altération de la matrice, le développement de calcifications et l'accumulation de lipides (119).

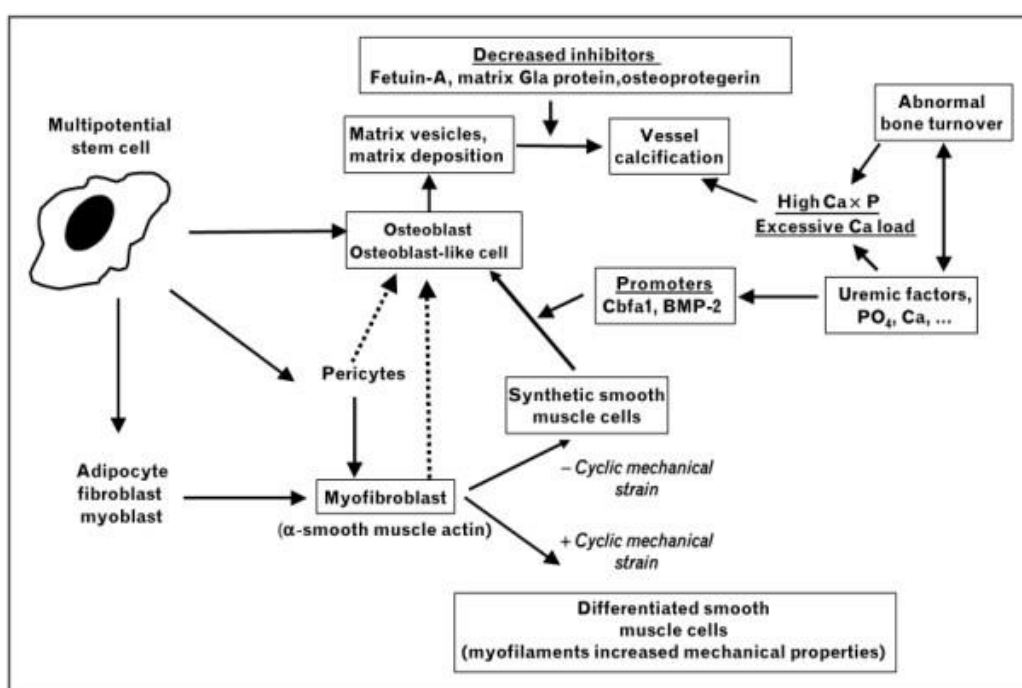
Au niveau des sites de calcification, les CMLV peuvent adopter un phénotype ostéochondrogénique, exprimant alors un panel de protéines que l'on retrouve normalement dans l'os ou le cartilage. Parmi ces protéines, des facteurs de transcription spécifiques de la différenciation ostéoblastique tels que le RunX2, Osterix, Msx2 et Sox9 ont été identifiés. Sous le contrôle de ces différents facteurs de transcription, la CMLV sécrète des protéines matricielles habituellement retrouvées dans le tissu osseux dont le collagène de type I, l'ostéopontine, l'ostéoprotégérine, l'ostéocalcine et les protéines morphogènes osseuses (BMP). Pour créer un microenvironnement propice au développement de la calcification, les CMLV sont capables de sécréter des corps vésiculaires, appelés vésicules matricielles (119).

À l'instar de ce qui se déroule dans la minéralisation osseuse, ces corps vésiculaires se lient à la membrane plasmique des cellules et servent de point de nucléation pour l'hydroxyapatite. En conditions physiologiques ces vésicules ne minéralisent pas car elles sont chargées d'inhibiteurs de calcification tels que la matrix Gla protein (MGP) ou la fétuine A (un inhibiteur circulant capté par les CMLV endommagées pour limiter la calcification des vésicules). Lorsqu'elles sont exposées à de fortes concentrations en calcium extracellulaire, ou lorsque la concentration en inhibiteurs de calcification est diminuée, les CMLV produisent des vésicules matricielles dites « compétentes », contenant de l'hydroxyapatite (119).

Pour permettre la croissance du cristal, les vésicules sont chargées de phosphatase alcaline (PAL), qui en dégradant le pyrophosphate (un inhibiteur endogène de calcification) fournit une source de phosphate suffisante pour le développement du minéral. La plasticité

phénotypique des CMLV joue un rôle important dans la réparation des lésions vasculaires (119).

Parmi les agents pro-différenciants les plus importants, on peut citer le phosphate, qui joue un rôle prépondérant dans le développement des CV liées à la MRC, les cytokines proinflammatoires, comme le TNF (facteur de nécrose tumorale), le stress oxydant, les LDL oxydées, ou encore les produits de glycation avancée (AGE) qui favorisent le développement de la CV chez les patients diabétiques. Quel que soit le type cellulaire, la dédifférenciation peut aussi mener à la mort de la cellule par apoptose, à l'origine de la création de corps apoptotiques favorisant l'initiation de la calcification (119).



**Figure 51: Mécanismes de dédifférenciation des CMLV en cellules de phénotype ostéoblastique ou cellule vasculaire calcifiante sous l'influence de différents agents inducteurs et inhibition de la calcification par des inhibiteurs physiologique (120)**

### ➤ Les inhibiteurs de calcification

Le calcium et le phosphate sont des agents à fort pouvoir pro-calcifiant. Dans le sérum, la forte affinité de liaison de ces deux agents favorise la formation de complexes minéraux insolubles. En conditions physiologiques, les concentrations sériques de calcium et de phosphate sont proches de la saturation. Pourtant, la minéralisation ne prend place que dans les tissus spécialisés tels que les dents et les os, indiquant que ce processus est hautement régulé (119).

Cette régulation fine est le résultat de l'action d'inhibiteur circulant tels le pyrophosphate (PPI) et la fétuine A, ayant pour fonction de prévenir la formation de précipités phosphocalciques. Les CMLV produisent également des facteurs anti calcifiants qui, en conditions physiologiques, agissent localement pour prévenir le développement des CV. C'est le cas de la matrix Gla protein (MGP) et de l'ostéopontine (119).

Une diminution de ces inhibiteurs physiologiques est observée dans la plupart des pathologies responsables de calcifications massives du système cardiovasculaire, suggérant que la CV serait le résultat d'un déséquilibre entre agents inducteurs et inhibiteurs des CV. Dans ce chapitre, nous décrirons brièvement les principales molécules anti calcifiantes de l'organisme (119).

#### - **La matrix Gla protein**

Initialement isolée à partir de la matrice osseuse, la matrix Gla protein (MGP) est une protéine composée de 84 acides aminés dont l'activité dépend de l'action de la vitamine K. Le rôle majeur de cette protéine dans la prévention des CV a été découvert au travers de l'utilisation de souris déficientes pour la MGP, chez qui la calcification massive des artères aboutit à la mort prématurée de l'animal. Parmi les mécanismes d'action proposés, la MGP produite par les CMLV pourrait lier sélectivement le cristal d'hydroxyapatite et prévenir sa croissance (121).

De nombreuses études suggèrent aussi que la MGP pourrait se lier à la bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) et bloquer ses effets ostéoinducteurs sur les CMLV. Les effets vasculaires de la MGP dépendent de la -carboxylation vitamine K dépendante de ses résidus glutamate (121).

#### - **La fétuine A**

La fétuine A Aussi appelée 2-Heremans-Schmid glycoprotein, est une protéine circulante synthétisée et libérée par le foie, et connue pour son rôle en tant qu'inhibiteur de la CV. En condition pathologique, c'est le cas chez les patients souffrant d'IRC, la sursaturation minérale du sérum engendre la formation de microparticules constituées de fétuine A, de calcium, et de phosphates, appelées « calciprotein particles » (CPP). Initialement amorphes et solubles, ces particules deviennent progressivement cristallines et insolubles. En stabilisant les CPP, la fétuine A facilite leur clairance par les macrophages du système réticulohistiocytaire et prévient leur accumulation dans la paroi vasculaire. Ainsi, de faibles

concentrations de fétuine A circulantes sont associées à la présence de calcifications et à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire (119).

#### - **Le pyrophosphate**

Le pyrophosphate (PPI) est une petite molécule capable de se lier au calcium et aux surfaces minérales pour inhiber la croissance du crystal d'hydroxyapatite. Le PPI est généré suite à l'hydrolyse de l'ATP par l'ectonucléotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (Enpp1) (119).

Dans les cas de calcifications artérielles infantiles idiopathiques, la mutation du gène de l'Enpp1 aboutit à la synthèse d'une forme inactive de l'enzyme, et au développement de calcifications importantes de la lame élastique. Le ratio phosphate/PPI tient un rôle central dans la CV et tout agent capable de moduler ce ratio module la propension des CMLV à calcifier (119).

Ainsi, la phosphatase alcaline exprimée dans le vaisseau par les CMLV dédifférenciées en cellules ostéogéniques est capable de dégrader le PPI, réduisant ainsi ses effets inhibiteurs tout en augmentant la concentration locale en phosphate (119).

#### - **L'ostéopontine**

L'ostéopontine (OPN) est une protéine d'adhérence reliant l'hydroxyapatite aux cellules osseuses. L'OPN, qui est présente en grande quantité sur les sites de calcifications médiales, inhibe la formation des cristaux d'hydroxyapatite in vitro, prévenant ainsi la calcification des CMLV (119).

Des niveaux sériques d'OPG  $> 757,7$  pg/ml sont prédictifs de la présence de 27 calcifications des artères coronaires en IRC et les niveaux sériques d'OPG sont associés avec la calcification des artères coronaires [81]. Toutefois, comme l'OPG a démontré des effets protecteurs contre la calcification vasculaire dans des modèles animaux, il a été suggéré que l'élévation des concentrations sériques d'OPG serait un mécanisme de compensation face aux promoteurs de la calcification en IRC (119).

### III.3.2.3. TMO-MRC et calcifications vasculaires

#### ➤ **Hyperphosphatémie et calcifications vasculaires de la MRC**

Aux stades les plus avancés de la MRC, la perte des néphrons fonctionnels est donc à l'origine d'une hyperphosphatémie. L'hyperphosphatémie 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 la calcification vasculaire in vitro et in vivo. Au niveau des CMLV, le transport du phosphate au travers de l'échangeur Na/Pi de type III (Pit-1) induit la minéralisation par trois principaux mécanismes : la différenciation ostéo-chondrogénique des CMLV, l'apoptose, et le remodelage de la matrice vasculaire. Ainsi, in vitro, l'exposition des CMLV à de fortes concentrations de Pi (supérieures à 2,5 mmol/L) favorise l'expression des protéines ostéo-chondrogéniques (BMP2, RunX2, Osterix, PAL et OPN), et réduit l'expression des marqueurs du phénotype contractile (SM-actin, SM22) (118).

Parallèlement, l'exposition des CMLV à de fortes concentrations de Pi favorise l'activation de la caspase 3, et supprime l'expression du facteur de survie Gas6 (growth arrest specific gene-6) et de son récepteur, favorisant ainsi l'apoptose des CMLV. Par ailleurs, le phosphate augmente l'expression de la matrix metalloproteinase 9 (MMP9) une enzyme qui dégrade l'élastine (118).

#### ➤ **Hypercalcémies et calcifications vasculaires de la MRC**

L'hypercalcémie sporadique est un phénomène courant chez les patients en dialyse et a pu être impliquée dans le développement de calcifications et le risque cardiovasculaire chez des patients présentant une MRC. Elle se développe en réponse à différents facteurs tels que la composition du dialysat, ou au travers des effets secondaires liés à un traitement par la vitamine D ou par des chélateurs de phosphate de composition riche en calcium. Le fort pouvoir pro-calcifiant du calcium semble provenir de sa capacité à initier la nucléation minérale.

Les études menées in vitro ont montré que le calcium favorise l'apoptose des CMLV. Les corps apoptotiques ainsi libérés forment les sites initiaux de calcification. Par ailleurs, le Ca<sup>2+</sup> permet la formation de vésicules matricielles dites « compétentes » capables d'initier la nucléation de l'hydroxyapatite en favorisant la formation du complexe Annexin/phosphatidylsérines au sein des vésicules.

En outre, l'exposition prolongée à de fortes concentrations en calcium extracellulaire réduit la quantité de MGP chargée dans les vésicules ainsi que leur teneur en MMP2, amplifiant ainsi la capacité de ces vésicules à minéraliser. À la différence du phosphate, le calcium seul ne semble pas impliqué dans la différenciation ostéo-chondrogénique des CMLV (118).

### ➤ **Rôle de l'axe FGF 23/Klotho dans les calcifications vasculaires de la MRC**

Principalement sécrété par l'ostéocyte, le fibroblast growth factor 23 (FGF-23), par son action phosphaturiante, est une hormone clé dans la régulation de l'homéostasie du phosphate (121).

La production de FGF-23 est stimulée par l'hyperphosphatémie, mais aussi par la vitamine D et probablement par la PTH. Le FGF-23 agit principalement au niveau du rein. Il s'y lie à son récepteur et à un co-récepteur appelé Klotho pour augmenter la clairance du phosphate. Il inhibe aussi l'activité de la 1-hydroxylase, causant une chute de la concentration de calcitriol circulant. FGF-23 et son co-facteur Klotho jouent donc un rôle essentiel dans le contrôle du métabolisme phosphocalcique. La présence de larges plages de calcifications extra-squelettiques chez les souris déficientes en FGF23 et chez les souris KO pour Klotho, suggèrent que ces deux acteurs sont aussi impliqués dans le développement des CV (121).

Dans leurs travaux menés sur des souris génétiquement modifiées surexprimant Klotho, et rendues urémiques, Hu et al montrent une augmentation de la phosphaturie, une amélioration des fonctions rénales et une diminution des calcifications en comparaison aux souris sauvages urémiques. Les effets bénéfiques de Klotho sur la CV pourraient être la conséquence d'un meilleur contrôle des fonctions rénales et des concentrations de phosphate circulant (121).

Dans cette étude, l'exposition des CMLV à différentes concentrations de Klotho recombinant préserve le phénotype des cellules et réduit la calcification induite par le phosphate, suggérant qu'il existe aussi un effet local au travers duquel Klotho pourrait prévenir le développement des CV. Très récemment, il a été démontré que l'exposition au FGF23 d'anneaux aortiques provenant de rats urémiques augmente la différenciation ostéoblastique et la calcification des CMLV en réponse au phosphate. Ces effets restent néanmoins débattus et devront être clarifiés dans des études futures (121).

### ➤ **Récepteur sensible au calcium et calcifications vasculaires de la MRC**

Le récepteur sensible au calcium (CaSR) , permet la régulation de la sécrétion et de la synthèse de PTH. Une réduction de l'expression du CaSR a été observée dans les cellules parathyroïdiennes et dans les aortes de patients atteints d'IRC, ainsi que dans les artères de patients atteints d'athérosclérose (121).

Des données in vitro suggèrent que le CaSR exerce un effet protecteur vis- à-vis des CV et que la diminution d'expression du CaSR au niveau vasculaire durant la MRC contribue aux mécanismes physiopathologiques des CV. Dès lors, il a été proposé que l'utilisation des calcimimétiques comme le Cinacalcet, protège de la formation des CV. Leur mécanisme d'action implique un effet systémique par réduction de la PTH et du produit phosphocalcique mais également un effet local par une action directe au niveau des CMLV (121).

L'étude ADVANCE, premier essai clinique randomisé établi pour évaluer les effets du Cinacalcet sur la progression des CV chez les patients hémodialysés présentant une hyperparathyroïdie secondaire a montré une atténuation de la progression des calcifications coronaires et valvulaires. Malheureusement, ces effets n'ont permis d'améliorer ni le risque de mortalité, ni le risque cardiovasculaire, comme l'a révélé l'étude EVOLVE (121).

### **III.3.2.4. Facteurs de risque pour les calcifications vasculaires**

La mortalité chez les patients en IRT est due principalement à la maladie cardiovasculaire, qu'est 50% des décès. De ces décès, jusqu'à 20% sont dues à la maladie coronarienne ischémique. La maladie cardiovasculaire et la mortalité accrue chez les patients dialysés sont intimement liées responsable de presque La mortalité chez les patients en IRT est due principalement à la maladie aux CVs. Selon Cianciolo et al. Les facteurs de risque traditionnels ne sont pas à eux seuls capables d'expliquer cette hausse de la maladie cardiovasculaire chez les patients dialysés. D'autres facteurs Spécifiques à l'IRT se rajoutent tels que l'état inflammatoire et l'altération du Produit phosphocalcique (CaxP). De quelle manière ces facteurs spécifiques à l'IRT peuvent augmenter le risque Cardiovasculaire est moins claire. Ces facteurs de risque sont classés en deux groupes : les facteurs de risque traditionnels et les facteurs de risque spécifiques à l'insuffisance rénale (122).

### ➤ **Les Facteurs de risque traditionnels**

Selon Longe Necker et al, et l'étude CHOICE, un grand nombre de patients présentent des facteurs de risque pour la maladie cardiovasculaire lors de l'initiation de la dialyse :

- Diabète (54%)



- Cholestérol HDL bas (33%)
- Hypertension artérielle (96%)
- Hypertrophie ventriculaire gauche (22%)
- Age avancé (âge moyen >60 ans)
- Inactivité physique (80%)
- Tabagisme (61% actuel et ancien)

Ces mêmes facteurs de risque ont été associés avec un taux de décès lié à la maladie cardiovasculaire augmenté chez les patients en IRC :

- Pour l'hypertrophie ventriculaire : 25/1000 personnes-année
- Pour le tabagisme actif : 20/1000 personnes-année
- Pour l'inactivité physique : 15/1000 personnes-année
- Pour l'hypertension : 14/1000 personnes-année
- Pour diabète : 14/1000 personnes-année

Selon Xue et al, la présence concomitante de diabète et d'HTA (ce qui est le cas chez presque 40% des patients en dialyse aux États--Unis) augmente le risque d'événements cardiaques de 5 à 6 fois (123).

Ces facteurs de risque sont plus prévalents chez les patients dialysés que dans la population générale, ce qui peut expliquer la forte prévalence de maladie cardiovasculaire dans cette population. De plus, le nombre de facteurs de risque a une corrélation avec le degré de sévérité de l'insuffisance rénale (120).

Le tabagisme est un facteur de risque pour la maladie cardiovasculaire. Dans une étude clinique chez des patients hémodialysés, le tabagisme était associé à la présence de CVs. Le tabac a un effet nocif au niveau vasculaire et provoque une athérogénèse en passant par une carbamylation de lipoprotéines.

### ➤ **Les facteurs de risque spécifiques à l'insuffisance rénale**

Il existe des facteurs de risque spécifiques à l'insuffisance rénale. Ils résultent directement de la perte de la fonction rénale ou alors secondairement au traitement mis en place pour remplacer cette perte de fonction. Certains de ces facteurs sont modifiables et il est essentiel de les reconnaître et de savoir comment les contrôler.

• **L'insuffisance rénale** : l'insuffisance rénale est un facteur de risque indépendant pour le développement de la maladie coronarienne. Ceci a pu être démontré chez des populations ayant déjà des facteurs de risque pour la maladie cardiovasculaire : 41% d'événements cardiovasculaires chez les patients en IRT versus 13% chez ceux avec une fonction rénale normale. Selon Segura et al. Dans une analyse multivariée, le facteur de risque indépendant le plus significatif pour un événement cardiovasculaire est le fait de développer une IRC (124).

• **La sévérité de l'insuffisance rénale** : a aussi été identifiée comme un facteur de risque de maladie cardiovasculaire : en comparaison avec un DFG > 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>, Le Odds Ratio pour un événement cardiovasculaire est de 1.4 pour un DFG entre 45-59 et de 2.0 pour un DFG entre 30-44ml/min/1.73m<sup>2</sup>. En résumé, pour une insuffisance rénale avancée de stade 3, le risque de développer un événement cardiovasculaire est deux fois plus élevé que pour un stade 2 (124).

• **La dialyse** : l'urémie et la dialyse sont associés à un stress oxydatif, à la production de fragments de cytokines, à l'augmentation de molécules d'adhésion à la paroi vasculaire et à d'autres facteurs pro-inflammatoires (124).

• **La durée de dialyse** : Moe et al et d'autres ont démontré que la durée de dialyse est un facteur de risque pour les calcifications coronariennes : en comparant les patients avec ou sans calcifications coronariennes chez un groupe en dialyse, la durée de dialyse de 35 vs 55 mois a été démontré comme facteur de risque significatif, p=0.004. De plus, selon une méta-analyse, la durée de dialyse est un facteur déterminant et constant pour les CVs (111).

- **Les anomalies du métabolisme phosphocalcique**

- **L'hyperphosphatémie et le produit phosphocalcique**

Chez les patients en IRT, un phosphore et un CaxP élevés sont des facteurs de risque significatifs pour les CVs . Ils sont également des prédicteurs de la mortalité cardiovasculaire. Selon Block et al, un CaxP > 4.4 mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup> est associé à un taux de mortalité élevé (RR de décès 1.14; 95% IC : 1.05-1.23).

- **L'hyperparathyroïdie secondaire**

Selon Neves et al. Sur un modèle animal, l'hyperparathyroïdie induite suite à l'hyperphosphatémie de l'insuffisance rénale produit une activation du métabolisme osseux et de la calcification vasculaire (médiale). Depuis les années 80, la PTH a été associée à la

toxicité urémique via un dérèglement du métabolisme phosphocalcique et du remodelage osseux. Le RR de mortalité est de 1.18 pour des valeurs de PTH > 56.2 pmol/L comparé à celui du groupe PTH entre 3.7-10 pmol/L (124).

- **L'hypercalcémie due à l'utilisation de chélateur de phosphore contenant du calcium**

La prise de chélateur de phosphore calcique résulte en une augmentation de concentration de calcium au niveau vasculaire, avec une progression de calcifications coronariennes mesurées sur un scanner à faisceaux d'électrons. Selon Goodmann et al, dans une étude observationnelle, les calcifications coronariennes progressives furent associées à la double dose de prise de chélateur de phosphore calcique. Ceci est mis en doute par d'autres auteurs, qui argumentent que ces études ne démontrent pas la séquence biologique entre la prise de calcium et les plaques intimes. Ils argumentent que les calcifications coronariennes sont présentes également chez des patients sans médication calcique et que d'autres facteurs de risque pour les CVs que la prise de calcium sont présents chez les patients dialysés, par exemple le dialysat (124).

- **La vitamine D**

La vitamine D agit en tant que toxine vasculaire et est associée à la formation in vivo de plaques de calcifications. L'administration de vitamine D résulte en une augmentation de la calcémie et une élévation du CaxP. Ceci peut accélérer la progression de CVs (124).

### **III.3.3. Les Calcifications valvulaires**

Les calcifications valvulaires sont fréquentes chez les patients hémodialysés. Elles constituent une des complications cardiovasculaires majeures de l'hémodialysé de par sa prévalence et son caractère prédictif de morbidité et de mortalité. La vitesse de progression de ces calcifications est plus rapide chez ces patients comparativement à la population générale. Dans l'étude d'URENA, la progression annuelle moyenne du degré de sténose aortique est de 0,23 cm<sup>2</sup> /an contre 0,05 à 0,1 cm<sup>2</sup> /an chez les patients non urémiques. Ce développement accéléré est à l'origine de lésions sténosantes calcifiantes (125).

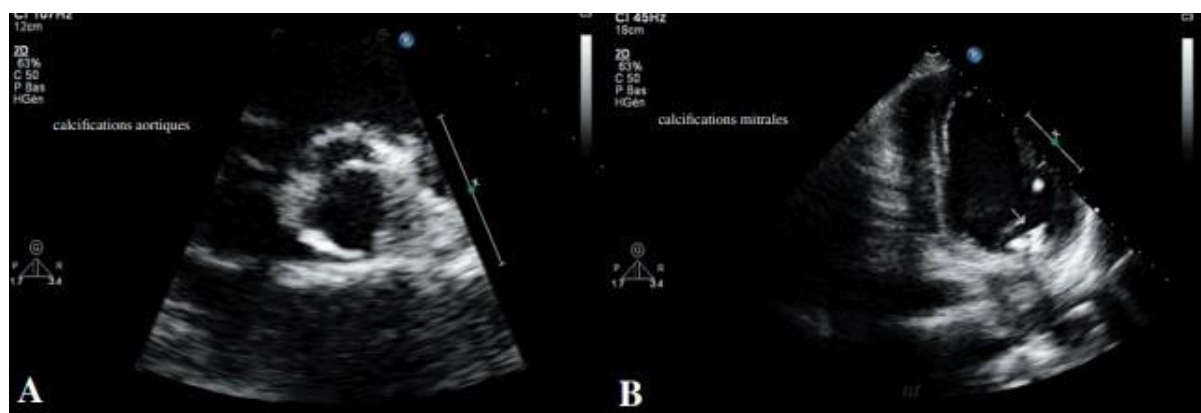
Le développement des complications cardio-vasculaires calcifiantes chez les patients en insuffisance rénale chronique implique la responsabilité de multiples facteurs de risque dont les effets s'additionnent. Les uns sont les facteurs de risque classiques identifiés dans la

population générale, les autres sont plus spécifiques de l'état urémique comme décrit précédemment pour les calcifications vasculaires (125).

Ces calcifications touchent de façon variable les différentes valves avec une prédominance des calcifications aortiques et mitrales (125).

Le diagnostic se fait par échocardiographie qui est aussi une excellente technique pour stratifier le pronostic mais aussi pour orienter et évaluer les différentes stratégies thérapeutiques (125).

La correction des facteurs de risque permet de prévenir la survenue des CVs et le suivi est nécessaire pour les patients ayant des calcifications valvulaires (125).



**Figure 52. Calcifications de l'anneau mitral et des sigmoïdes aortiques chez le même patient. (A) Incidence para-sternale petit axe (B) Incidence 4 cavités (111)**

Selon les recommandations de pratique clinique de la fondation nationale du rein K/DOQI, une échographie cardiaque devrait être effectuée à l'initiation de la dialyse et répétée tous les 3 ans. Les patients hémodialysés chronique peuvent développer une ou des pathologies touchant à l'ensemble des structures cardiaques : le péricarde, les valves et le myocarde, toutes accessibles à l'échocardiographie (126) .

Les principales anomalies retrouvées sont :

#### ➤ **Epanchements péricardiques**

Actuellement rare grâce à une prise en charge précoce, l'épanchement péricardique est un marqueur urémique et témoigne d'un état de sous-dialyse. Devant un gros cœur

radiologique, l'échocardiographie permettra de poser facilement le diagnostic et d'éliminer une cardiomyopathie dilatée (127).

➤ **Atteintes valvulaires**

Comme décrit précédemment, Ces calcifications intéressent essentiellement l'anneau mitral et les sigmoïdes aortiques. Leur présence est un puissant facteur prédictif de toute cause de mortalité cardiovasculaire.

La présence de calcifications aortiques justifie un contrôle échographique deux fois par an, du fait du pronostic défavorable des rétrécissements aortiques (124).

➤ **Dilatation des cavités gauches**

Souvent modérée, elle est secondaire à la surcharge volumétrique chronique, cette surcharge dépend de trois facteurs essentiels (127) :

- ✓ **La fistule artério-veineuse** : le débit est souvent variable mais ne doit pas excéder 400 cc/mn/m<sup>2</sup>.

Les modifications induites par le débit de la FAV sont constatées, tant sur les diamètres ventriculaires, pour autant que le ventricule gauche soit normal, que sur l'analyse doppler du débit aortique qui pourra varier parallèlement au débit de FAV, et cela pour un taux d'hémoglobine constant.

- ✓ **L'anémie chronique** : les paramètres de contractilité sont majorés par la baisse des résistances périphériques, associée à la diminution de la viscosité sanguine.
- ✓ **La rétention hydrosodée** : elle donne l'aspect de "cœur accordéon". Elle résulte d'écarts de régime avec prise de poids excessive ou de mauvaise tolérance hémodynamique per- et post-dialyse (127).

➤ **Hypertrophie ventriculaire gauche**

Principale anomalie morphologique des cardiomyopathies, on la retrouve chez 75 % des patients hémodialysés (128).

Le diagnostic de l'HVG se fait par échocardiographie en calculant la masse ventriculaire gauche (MVG) qui augmente avec l'âge, le sexe, le poids et la taille d'où la nécessité de l'indexer pour éviter les erreurs d'interprétations. Elle s'associe à un pronostic défavorable, elle peut s'accompagner d'une altération de la fonction systolique ou diastolique

avec comme conséquence clinique une insuffisance cardiaque, un trouble du rythme, voire la mort subite (128).



**Figure 53. HVG chez un patient hémodialysé âgé de 42ans (124).**

#### ➤ **Dysfonction systolique**

Elle est multifactorielle (insuffisance coronarienne, anémie, toxines urémiques, la malnutrition et la surcharge hémodynamique prolongée). L'analyse de cette fonction systolique se fait par échocardiographie, par la mesure du pourcentage du raccourcissement et la fraction d'éjection.

Le dépistage précoce de la dysfonction systolique retarde la survenue d'une insuffisance cardiaque congestive. (128)

#### ➤ **Dysfonction diastolique**

Elle est secondaire à l'HVG et à la présence d'une fibrose interstitielle. L'évaluation de la fonction diastolique chez les patients dialysés est importante afin d'éviter des épisodes d'œdème aigu du poumon et d'hypotension artérielle per-dialyse. (124)

### **III.3.4. Diagnostic positif des calcifications vasculaires**

Le diagnostic des calcifications vasculaires se fait par des examens radiologiques, dont le plus précis est la tomodensitométrie. Cependant, c'est un examen qui ne peut se faire en routine médicale pour chaque patient.

Chez les patients aux stades 3-5D de MRC, les recommandations KDIGO 2009 suggèrent qu'une radiographie abdominale de profil peut être utilisée pour détecter la présence

ou l'absence de calcification vasculaire, et une échographie cardiaque pour détecter la présence ou l'absence de calcification valvulaire, en tant qu'alternatives raisonnables à la tomodensitométrie.

Les patients aux stades 3-5D de MRC qui ont des calcifications vasculaires/valvulaires connues, sont considérés comme à très haut risque cardiovasculaire. (129)

➤ **La radiographie abdominale de profil :**

Réalisée en position debout, elle est interprétable lorsqu'elle comprend les deux dernières vertèbres thoraciques et les deux premières vertèbres sacrées. La portion de l'aorte abdominale comprise entre L1 et L4 est analysée en 4 segments à la hauteur de chacune des vertèbres L1, L2, L3 et L4. Les CAA sont appréciées sur les versants antérieur et postérieur de chaque segment selon le score validé par Kauppila et Schousboe, une notation de 0 à 3 était attribuée à ces calcifications selon leur longueur (130):

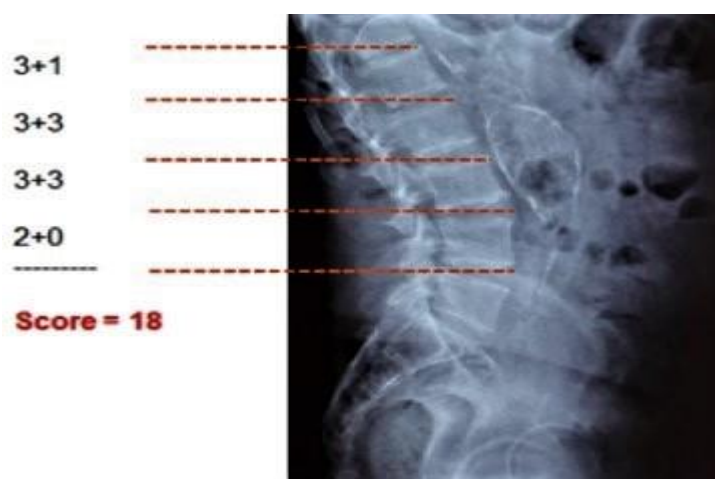
0 : absente

1 : < 1/3 du segment √ 2 : 1/3-2/3 du segment

3 : > 2/3 du segment).

Le score de CAA est obtenu par la somme des 8 points (2 points pour chaque vertèbre) et varie entre 0 et 24 (130).

Les CAA sont prédictives de complications sévères incluant l'ischémie myocardique, l'insuffisance cardiaque congestive, l'accident vasculaire cérébral et les artérites des membres inférieurs. Leur évaluation par une méthode semi-quantitative largement disponible, pourrait faire partie de l'évaluation du risque cardiovasculaire chez les patients dialysés (128).



**Figure 54. Evaluation des calcifications de l'aorte abdominale par le score de Kaupilla et Schousboe (130)**

➤ **L'écho-Doppler des troncs supra-aortiques (TSA)**

Actuellement, elle constitue le moyen non invasif de référence d'étude de l'extension de l'athérosclérose carotidienne et vertébrale qui est accélérée chez l'hémodialysé chronique. Cette exploration permet de détecter les stades précoces de la maladie athérosclérotique, qui comporte un double risque local d'infarctus cérébral et général d'infarctus du myocarde ou de décès de cause vasculaire. Les éléments suivants doivent être analysés :

➤ **L'épaisseur intima-média (EIM) de la carotide primitive**

Une EIM  $\geq 1$  mm est considérée comme pathologique. La limite supérieure de l'EIM est fixée à un seuil de 0,75 mm chez le sujet sain.

Les plaques d'athérome ont été définies comme étant un épaississement localisé de la paroi artérielle faisant saillie dans la lumière artérielle. Elles sont localisées essentiellement au niveau du bulbe carotidien et la carotide interne .(131)

➤ **La recherche des sténoses et des occlusions**

Toute lésion supérieure à 70% sur les pourcentages de réduction des diamètres et des surfaces est considérée comme sténose carotidienne. Une sténose carotidienne peut être retrouvée alors que le patient est totalement asymptomatique (132).

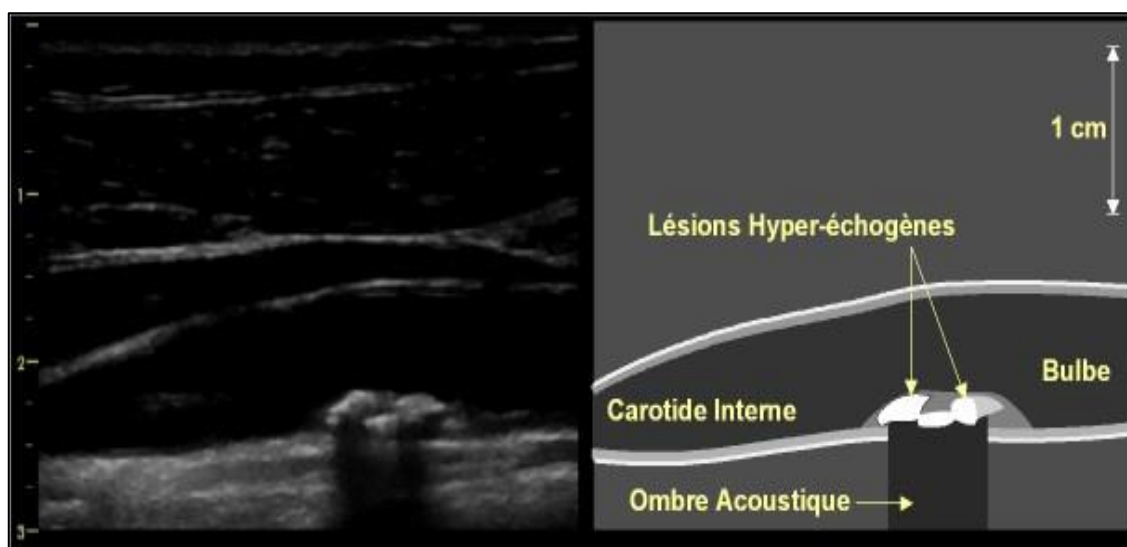
➤ **La recherche de plaques à caractère complexe ou emboligène**



Une plaque est considérée comme à risque emboligène si elle a une écho-structure hypoéchogène, hétérogène, et/ou sa surface est irrégulière (132).

#### ➤ Les calcifications de la paroi artérielle carotidienne

De ce fait l'écho-Doppler des artères carotidiennes est un examen à réaliser systématiquement chez les hémodialysés. En effet, il permet d'apporter des renseignements sur la diffusion du processus athéromateux qui est un facteur pronostique important à considérer dans le suivi de patients (131)



**Figure 55. Plaque d'athérome sur le versant postéro-médial de la bifurcation carotidienne avec une composition hyper-échogène et calcifiée (133)**

#### ➤ Bassin de face

Des artères iliaques primitives et de leur bifurcation dans un espace limité par une ligne horizontale passant en haut par les deux crêtes iliaques et en bas par la pointe des ischions (133).

# **CHAPITRE V**

## **TRAITEMENT DES TMO-MRC**

## V.1. INTRODUCTION

Les troubles phosphocalciques sont très fréquents chez le patient urémique, et leurs conséquences importantes que nous avons étudiées justifient la nécessité d'une prévention et d'un traitement basé sur les connaissances de la physiopathologie.

Le traitement des troubles du métabolisme phosphocalcique et la surveillance sont initiés par les recommandations de la National Kidney Foundation (K/DOQI).

Nous verrons que la place de la diététique est fondamentale dans le traitement et la prise en charge de ces ostéodystrophies rénales (134).

## V.2. RECOMMANDATIONS DIETETIQUES ET PREVENTION NUTRITIELLE CHEZ LE PATIENT PRESENTANT UNE IRC

L'étiopathogénie de l'hypersécrétion de PTH est complexe mais repose en partie sur la rétention de phosphore, la malabsorption calcique, l'acidose métabolique et un défaut de synthèse de calcitriol secondaire à la carence en vitamine D. Ces composantes sont donc améliorables par de simples mesures hygiéno-diététiques que nous allons détailler.

### V.2.1 Prévention nutritionnelle

Elle vise à lutter contre :

#### ➤ Acidose métabolique

Le rein a un rôle essentiel dans le maintien de l'équilibre acido-basique. Les variations de pH sanguins ont des conséquences graves sur l'organisme, d'où l'importance de réguler ce Ph dans une fourchette étroite de valeurs comprises entre 7,37 et 7,43. Un acide est un donneur de protons (H<sup>+</sup>) et une base est un accepteur. Lorsqu'il y a un apport d'acide, trois mécanismes permettent de le réguler, tout d'abord le pouvoir tampon, la compensation respiratoire et enfin l'élimination rénale (135).

Lors d'une insuffisance rénale chronique, le bilan d'ions H<sup>+</sup> est positif car la réduction de l'ammoniogénèse rénale est proportionnelle à la diminution du nombre de néphrons. L'acidose dans ce cas peut être compensée par l'os qui va tamponner en fixant les ions H<sup>+</sup> sous forme de phosphate acides et en libérant du carbonate de calcium osseux, mais cela favorise l'ostéomalacie. En effets les conséquences osseuses d'une accumulation de protons H<sup>+</sup> sont délétères, on observe une déminéralisation osseuse avec une résorption augmentée et risque d'hyperparathyroïdie secondaire, diminution de production de vitamine D active.

Il est donc essentiel de rappeler aux patients insuffisants rénaux chroniques quelques bases alimentaires pour limiter l'acidose métabolique. En effet un grand nombre d'aliments sont très acidifiants et sont donc à limiter au quotidien. L'indice PRAL (Potential Renal Acid Load) permet de mesurer le caractère acidifiant ou alcalinisant d'un aliment, il représente la charge acidifiante potentielle pour 100 g d'un aliment (136).

Les aliments d'origine animale par exemple produisent des acides forts lorsqu'ils sont métabolisés tels que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique ou l'acide urique. Les fromages sont très acidifiants car ils contiennent des phosphoprotéines qui après hydrolyse donnent des ions phosphates contribuant à l'acidité. Comme on peut le voir sur le graphique les protéines végétales telles que les céréales et les graines de légumineuses sont riches en acides aminés soufrés et donc acidifiantes pour notre organisme. D'autre part, la majeure partie du pouvoir alcalinisant de l'alimentation journalière est apportée par les fruits et les légumes qui eux-mêmes apportent des anions organiques de potassium, des citrates et des malates. Après métabolisation ces derniers donneront du bicarbonate de potassium, très alcalinisant et la partie acide des acides organiques sera transformée en CO<sub>2</sub>, éliminée par les poumons. Le malate est présent dans pommes, cerises, prunes, aubergines ou concombre et le citrate prédomine dans les agrumes, le kiwi .... (136)

Concrètement :

- Conseiller au patient une eau alcalinisante
- Remplacer le sel de cuisine par des aromates ou épices
- Consommer moins de produits transformés
- Modérer la consommation de fromages à pâtes cuites, les viandes et charcuteries
- Manger 1 ou 2 fruits par jour
- Remplir chaque jour la moitié de l'assiette de légumes

De plus il est important de vérifier la pyramide alimentaire du patient qui est la base d'une alimentation équilibrée, bien trop souvent inversée. Le PNNS 4 (Plan National Nutrition Santé) a établi une pyramide d'inspiration crétoise. La base de cette pyramide repose sur la consommation journalière de 5 à 6 portions de fruits ou légumes, puis 4 portions à choisir de féculents, céréales, pain ou légumineuses, puis 3 produits laitiers (lait, yaourt ou fromage) et 2 portions à choisir de viande, poissons ou œuf et enfin une quantité d'eau suffisante d'environ 1,5 litre (136).

L'apport recommandé de 2 à 4 grammes de bicarbonate de sodium peut être sous forme d'eau de Vichy, en effet 1 litre d'eau Vichy Célestins apporte environ 3g de bicarbonate

et représente un traitement simple pour le patient en lui permettant de diminuer le nombre de ses médicaments. Cela permet d'améliorer l'observance pour une meilleure efficacité (136).

### ➤ **Stress oxydatif**

Le stress oxydatif est un facteur de risque de l'ostéoporose et des maladies osseuses, il résulte d'une défaillance des défenses antioxydantes et d'une surproduction de radicaux libres. Ces derniers sont des molécules instables d'oxygène qui vont attaquer nos cellules pour arracher un électron et se stabiliser. C'est une réaction d'oxydation. Cela induit un endommagement des lipides, de l'ADN et des protéines (137).

Les radicaux libres seraient impliqués dans le processus de différenciation des ostéoclastes et leur action de résorption. Par exemple le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) est associé aux ostéoclastes, en effet il permet d'augmenter l'activité ostéoclastique et donc la résorption osseuse. La phosphatase acide résistant au tartrate (TRAP) qui se trouve à la surface des ostéoclastes va réagir au H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pour produire des radicaux libres destructeurs qui vont dégrader le collagène. Les antioxydants peuvent contribuer à moduler l'activité des ostéoclastes. Ces derniers produisent eux même une enzyme antioxydante, la superoxyde dismutase (SOD) qui va permettre d'inhiber la production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS). Les antioxydants de sources naturelles peuvent donc être une façon d'inhiber les ROS (137).

Afin de se protéger des effets délétères des radicaux libres, nous disposons de défenses antioxydantes. La source de ces antioxydants peut être alimentaire avec des fruits et légumes riches en vitamine C, E, caroténoïdes, ubiquinone, flavonoïdes, ou bien endogène grâce aux enzymes (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase) et aux protéines (ferritine, transferrine, albumine). Quelques oligoéléments sont également des co-facteurs d'enzymes anti-oxydantes comme le sélénium, le cuivre et le zinc (137).

### **V.2.2. Recommandations diététiques**

D'après l'HAS, les principales mesures hygiéno-diététiques à appliquer sont :

- ✓ Un apport modérément restreint en protéines de 0,8 g/kg/j ;
- ✓ Le traitement d'une éventuelle dyslipidémie ;
- ✓ Un apport liquidien de base, ni restreint, ni force, proche de 1,5 L/j ;
- ✓ L'arrêt du tabac ;
- ✓ **Apport énergétique**

Un apport énergétique de 30 à 35 kcal/kg/j. En cas d'obésité, l'apport énergétique doit être adapté. Le but de la prise en charge de l'IRC modéré avec ces différentes règles hygiéno-diététiques est de retarder le début du traitement de suppléance tout en maintenant le patient dans un état de santé satisfaisant. Les principaux objectifs de cette prise en charge sont d'assurer un état nutritionnel satisfaisant (albuminémie  $\geq 35$  g/L), un équilibre du bilan hydrosodé avec une absence d'œdème, de maintenir la phosphorémie à un taux inférieur ou égal à 1,3 mmol/L, une kaliémie inférieure à 5,5 mmol/l et un taux d'hémoglobine entre 11 et 12 g/dl. Ces règles sont également destinées à maintenir un équilibre acido-basique satisfaisant avec un taux de bicarbonates plasmatiques entre 23 et 27 mmol/L. Il est primordial de réaliser une réévaluation critique régulière des prescriptions médicamenteuses avec notamment les médicaments néphrotoxiques et des adaptations posologiques en fonction du DFG (137).

#### ✓ **Apport protéique**

Les protéines apportent de l'azote à l'organisme. Elles libèrent une fois digérées des acides aminés qui vont permettre la fabrication ou le renouvellement des constituants de notre organisme (peau, muscles, os ...). Le rein élimine 90% des protéines. Si ces protéines sont consommées en excès, une personne en insuffisance rénale aura un rein qui se fatiguera davantage et éliminera moins bien les déchets. D'où le risque d'aggravation de l'IRC.

Par contre si la personne est en carence d'apports protéiques, il faut faire attention au risque de malnutrition.

La limitation des apports en protéine animale (0,8–1 g/kg par jour) a un effet additif aux IEC. De mise en place facile chez le patient âgé, cette mesure se révèle plus délicate chez un patient jeune et à l'activité physique intense. On leur rappellera utilement la nocivité des régimes hyperprotéidiques actuellement en vogue.

Chez les patients en dialyse chronique, l'état clinique souvent altéré de ces patients au début du traitement, le rythme des séances de dialyse, imposent des besoins nutritionnels spécifiques, d'autant plus que la dialyse elle-même peut aggraver l'état de dénutrition préexistant en augmentant la perte de nutriments (notamment d'acides aminés) et en entraînant une inflammation chronique. En effet, des acides aminés et des peptides sont perdus à chaque séance d'hémodialyse et des séances à hauts flux peuvent augmenter les pertes en protéines. D'où la recommandation d'apport protéique de 1,2 g/kg/jour chez l'hémodialysé chronique (138).

**✓ Apport glucidique**

Excepté en cas de diabète ou d'un surpoids associé, le patient insuffisant rénal ne doit pas diminuer ses apports en glucides. Le défaut d'apport alimentaire en glucides va favoriser la malnutrition. Elle est associée habituellement à un défaut d'apport en protéines. Les besoins en énergie et donc en glucides sont augmentés en cas d'agression, infectieuse par exemple. Lorsque l'apport en lipides et en glucides est insuffisant pour répondre aux besoins énergétiques, les protéines seront brûlées pour fournir de l'énergie, et ne pourront pas servir à la reconstruction ou à la défense. Les recommandations sont donc identiques à celles de la population normale, soit 50% des apports. Le plus important est la qualité des glucides consommés : privilégier les glucides complexes au détriment des sucres rapides (139).

**✓ Apport lipidique**

Chez le patient insuffisant rénal, hémodialysé ou en dialyse péritonéale, les effets nocifs connus sont liés à l'excès de graisses saturées favorisant la progression de l'athérosclérose. Quelle que soit la situation pathologique, les recommandations habituelles sont identiques à la population normale, c'est-à-dire 30% des apports d'énergie. Il s'agit de ne pas favoriser l'athérosclérose (140).

**✓ Apport de calcium, phosphate et vitamine D**

Lors de l'IRC, on observe une tendance à l'hyperphosphorémie car il y a une diminution de l'excrétion de phosphate et une hypocalcémie avec une carence en vitamine D. L'objectif diététique est tout d'abord de restreindre les aliments riches en phosphore pour avoir un apport quotidien de 800 mg. On retrouve les poissons, surtout le hareng, la dorade et le thon, les viandes notamment le rôti de porc, le poulet blanc cuit et surtout le fromage fondu avec 757 mg pour 100g. De plus les amandes, les cacahuètes grillées, le chocolat... Il faut tout de même maintenir les apports en protéines, donc on peut proposer au patient un traitement par chélateurs du phosphore à adapter en fonction de son alimentation (138).

Concernant le calcium, chez le patient IRC, il y a une malabsorption. Les personnes de 50 ans et plus ont besoin de 1200 mg de calcium par jour, il faut leur conseiller de consommer des aliments qui contiennent du calcium facilement absorbable, des produits laitiers comme le lait, du fromage à pâte dure, des amandes, du persil, des choux, des fruits secs et des légumes secs, des mollusques... D'autre part le rôle du médecin est également de mettre en garde contre les aliments qui provoquent des pertes de calcium, comme une consommation excessive de sel et de caféine ou acidifiante. Les aliments d'origine végétale qui contiennent du calcium comme les épinards ou le brocoli, contiennent aussi en quantité importante des

inhibiteurs, les oxalates et les phytates qui vont se lier au calcium pour former des complexes salins insolubles, diminuant ainsi l'absorption du calcium (139).

Au cours de l'insuffisance rénale chronique, la carence en vitamine D et calcitriol est très fréquente. Cela se traduit comme nous l'avons vu par une hyperparathyroïdie secondaire et des pertes osseuses favorisant le risque de fracture. La supplémentation en vitamine D native est essentielle pour augmenter les concentrations sériques de 25-hydroxyvitamine D (25-D) et de 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25-D). Une étude a démontré qu'une supplémentation en vitamine D native est efficace pour augmenter le 25-D et diminuer la PTH (-41%) sans augmenter la calcémie ou la phosphatémie. Le protocole était d'administrer 50 000 U/semaine en dose charge pendant 4 semaines puis une dose d'entretien plus faible.

L'apport alimentaire ne représente qu'une petite portion de l'apport nécessaire, cependant il est important de rappeler aux patients les aliments qui en contiennent.

**Tableau 12. Principales sources alimentaires de vitamine D<sub>3</sub> (d'après la table Ciquel 2012) (141)**

Aliments	Vitamine D <sub>3</sub> (µg/100 g)	Vitamine D <sub>3</sub> (UI/100 g)
Huile de foie de morue	250	10 000
Saumon, Hareng, Anchois	12–20	480–800
Sardine, Maquereau	8–12	320–480
Thon	4–7	160–280
Foie de veau	2–3	80–120
Jaune d'oeuf	2–3	80–120
Laitages enrichis	1,25	50
Beurre	0,6–1,5	24–60

✓ L'eau, le sel et le potassium

- L'eau



Avant le stade de la dialyse, les apports liquidiens ne doivent être ni restreints, ni forcés. Il faut expliquer aux patients que contrairement aux idées reçues, il est inutile de boire beaucoup quand on a une insuffisance rénale.

Les patients dialysés qui n'ont plus de diurèse doivent restreindre leurs apports liquidiens entre 500 et 750 ml par jour. Les patients qui conservent une diurèse peuvent boire en plus l'équivalent du volume de leur diurèse. Il est très difficile, voire impossible d'imposer une restriction hydrique à un patient qui a soif. Il est important dans ces cas-là de conseiller de réduire leurs apports en sel afin de réduire la soif (140).

#### - **Le sel**

Le sel est présent dans toute notre alimentation. A l'état naturel, le sel est lié aux protéines. Il est également retrouvé dans le sel de cuisine et tous les produits manufacturés (fromages, charcuteries, pain). Une rétention hydrosodée, contribuant à une HTA, est présente dès les stades précoces de l'IRC. Il est essentiel de limiter les apports en sel à moins de six grammes par jour soit 2,4 g par jour de sodium (140).

#### ❖ **Chez le patient insuffisant rénal**

- Il ne faut jamais instaurer un régime limité en eau ou en sel trop tôt, car le rein peut encore bien les éliminer.
- Une tension élevée obligera à une diminution de la consommation de sel tandis qu'une tension élevée avec une diminution importante du volume des urines et l'apparition d'œdème obligera à une diminution à la fois de la consommation d'eau et de sel (140).

#### ❖ **Chez le patient hémodialysé**

Souvent le volume des urines est abaissé. L'eau et le sel peuvent être diminués de l'alimentation mais une tension basse n'exigera pas un régime sans sel strict. Mais il ne faut pas oublier que beaucoup de sel ou de sucre accentue la soif (140).

#### - **Le potassium**

Le potassium est peu présent dans le sang. Il est logé essentiellement dans les cellules où il régule l'hydratation. Il joue également un rôle d'excitant dans la contraction musculaire au niveau de tous les muscles y compris le cœur. Lors de l'effort, le potassium s'échappe de la cellule, rejoint le sang, le sodium y entre pour rétablir l'équilibre cellulaire. Les besoins en potassium augmentent avec la masse musculaire : 2 à 4 grammes par jour suffisent à couvrir les besoins chez l'adulte. Le potassium est présent dans toute notre alimentation. A l'état naturel, le potassium est lié aux protéines mais il est également très présent dans les fruits, les légumes, ou encore le chocolat. L'hyperkaliémie est favorisée par la diminution de l'excrétion

de potassium par les reins, l'acidose métabolique et la prise de médicaments hyperkaliémies. De par ses conséquences sur l'activité électrique cardiaque, elle peut menacer la vie de ces patients (trouble de conduction à type de bloc de branche jusqu'à la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire et l'arrêt cardiaque) (142).

Pour contrôler la kaliémie, il convient de limiter la consommation d'aliments riches en potassium ce qui est parfois difficile à concilier avec la restriction des apports protéiques. Il faut également privilégier la cuisson à l'eau après avoir épluché, coupe en petits morceaux et fait tremper pendant deux à trois heures les légumes et les pommes de terre (sans conserver l'eau de cuisson). La cuisson à la vapeur ou au four à micro-ondes est déconseillée en raison de la conservation des minéraux et vitamines (142).

#### ❖ **Chez le patient insuffisant rénal**

Une diminution du volume des urines ou certains traitements contre l'hypertension nécessiteront une diminution de la consommation en potassium. Une nouvelle façon de cuisiner en éliminera le maximum.

#### ❖ **Chez l'hémodialysé**

La consommation de potassium peut être diminuée. Mais un taux normal de kaliémie pourra permettre de ne pas réduire le potassium de l'alimentation. Par contre, Si le régime n'est pas suffisant, des médicaments chélateurs de potassium (Kayexalate) peuvent être prescrits en complément. Si l'hyperkaliémie est associée à une acidose métabolique (se traduisant par une diminution des bicarbonates sanguins), l'apport de bicarbonates sous forme d'eau Vichy (mais prudemment compte tenu de sa teneur en sel), de sachets ou de comprimés, peut aider à la corriger (140).

#### ✓ **La supplémentation vitaminique**

Les restrictions du régime et les pertes liées à la dialyse entraînent une carence en vitamines. Une supplémentation en vitamines du groupe B, en vitamine C et en vitamine D peut s'avérer nécessaire (143).

### **V.3. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX**

#### **V.3.1. Correction de l'hyperphosphatémie**

Un certain nombre de médicaments permettent de traiter l'hyperphosphorémie, mais tout d'abord il faut réduire les apports alimentaires de phosphate entre 800 et 1000 mg/j, ce que nous étudierons plus précisément dans la partie suivante. Il existe des chélateurs du phosphate, dont l'efficacité dépend du moment de leur prise, avant les repas.

Le carbonate de calcium ( $\text{CaCO}_3$ ) est chélateur qui a besoin d'un milieu acide pour agir. Les plus utilisés sont le « Calcidia » ou « Cacit », ils contiennent 40% de calcium élément. Nécessitant un milieu acide pour agir, ils sont souvent remplacés par de l'acétate de calcium (AcCa) avec l'administration d'un antiacide, c'est le « Phosphosorb ». Son efficacité est double par rapport au carbonate de calcium mais son coût est élevé. La prise se fait au milieu des deux principaux repas de la journée. Ils peuvent induire une hypercalcémie dans 20% des cas, on les prendra, alors, en dehors des repas (140).

Il existe également des **chélateurs à base de magnésium** (acétate de calcium et carbonate de magnésium), qui sont moins utilisés car ils peuvent être mal tolérés au niveau digestif et peuvent induire une hypermagnésémie. La spécialité est l'« Osvaren », chez l'adulte la posologie est de 3 à 10 comprimés par jour, selon le taux de phosphate sérique et la dose doit être répartie selon le nombre de repas par jour (144).

**Les chélateurs sans calcium** sont disponibles, du Carbonate de lanthane «Fosrenol» et le sevelamer = «Renagel» notamment. Ils sont très intéressants chez les patients hypercalcémiques. Ce polymère cationique agit comme un chélateur efficace du phosphate dans la lumière du tube digestif, et contrairement au carbonate de calcium et à l'acétate de calcium, il n'augmente pas la calcémie. D'autre part, il permet de baisser significativement le taux de cholestérol total.

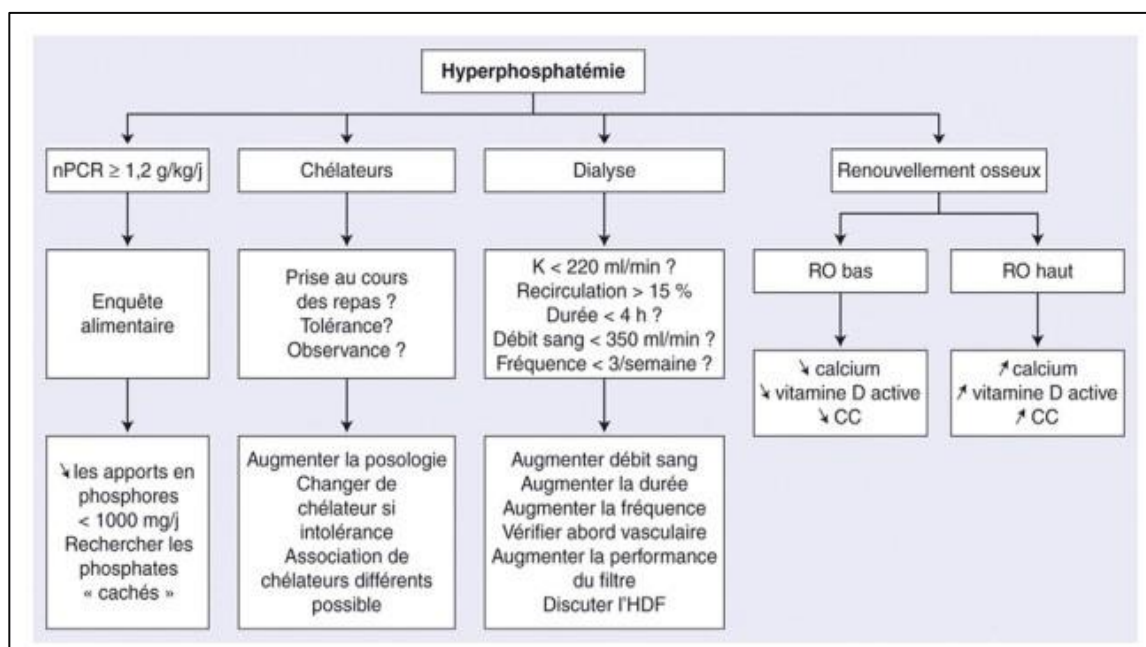
L'étude CALMAG-01 a pour objectif de déterminer la non infériorité d'« Osvaren » par rapport au «Renagel» en termes de taux de phosphate sérique chez 244 patients IR dialysés suivis pendant 24 semaines (144).

<i>Taux de phosphates sériques à 25 semaines</i>			
	<b>OSVAREN</b> (calcium+magnesium) moyenne ± DS n=105	RENAGEL (chlorhydrate de sevelamer) moyenne ± DS n=99	Différence OSVAREN vs RENAGEL
<b>Analyse PP</b> mmol/l	<b>1,704 ± 0,4806</b> <b>[0,87 ; 3,04]</b>	1,7069 ± 0,6066 [0,59 ; 3,93]	-0,0693 IC 97,5%(-∞ ; 0,0692]

**Figure 56. évolution du taux de phosphates sous Osvaren et Renagel (140)**

Le critère de jugement principal était le taux de phosphate sérique et les critères secondaires étaient le taux de calcium et de magnésium sérique. Après 25 semaines de traitement, la non infériorité d'« Osvaren » est démontrée, en effet la borne supérieure de l'intervalle de confiance a été de 0,0692 donc inférieure à la limite fixée dans le protocole (140).

D'autre part, les effets indésirables ont été observés chez 89/125 patients soit 71,2% dans le groupe Osvaren et chez 95/127 patients soit 74,8% dans le groupe Renagel. Les plus fréquents observés étaient des troubles musculo-squelettiques (spasmes musculaires), des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, vomissements) et des troubles métaboliques. D'après l'HAS, la commission de transparence du 28 mars 2012, l'Osvaren est le traitement de première intention (140).



**Figure 57. Stratégie diagnostic et thérapeutique de l'hyperphosphatémie en dialyse (145)** (CC : cinacalcet ; RO : renouvellement ; K : clairance de l'urée ; nPCR : normalized protein catabolic rate ; HDF : hémodiafiltration)

Récemment, le « Velporo 500mg » a été mis sur le marché du médicament. Il se compose d'une nouvelle substance active, un mélange d'oxyhydroxyde de fer polynucléaire, de saccharose et d'amidon. Les comprimés à mâcher doivent être pris au cours des repas afin de diminuer l'absorption du phosphate alimentaire. La dose initiale est de 3 comprimés par jour (140).

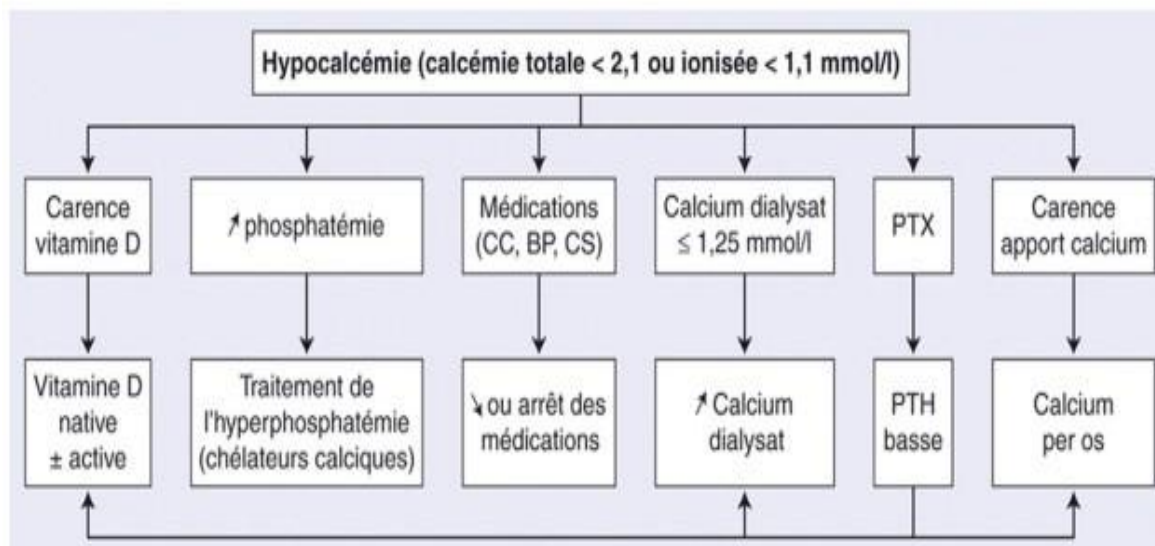
Une étude a démontré sa non infériorité par rapport à « Renvela » en termes de contrôle de la phosphatémie. Les effets indésirables ont été plus fréquents que sous «Renvela», notamment les troubles gastro-intestinaux (140).

### V.3.2. Correction de l'hypocalcémie

L'hypocalcémie est bien traitée par les différents sels calciques, l'ajustement de la concentration de calcium dans le bain de dialyse et les dérivés de la vitamine D. Les dernières recommandations de la KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) conseillent de maintenir la calcémie chez les patients dialysés le plus proche des limites des valeurs normales (2,10 à 2,50 mmol/l) et si possible avec une tendance vers les limites basses car des associations ont été suggérées entre calcémie basse et une meilleure espérance de vie. Les apports calciques alimentaires doivent être maintenus comme dans la population normale, c'est-à-dire, entre 800 et 1 000 mg/jour. Or, lorsque ces patients sont traités par des sels calciques (acétate ou carbonate de calcium) la quantité totale quotidienne de calcium ne devrait pas dépasser 1,5-2,0 g et devrait être reconsidérée en cas de présence de calcifications cardio-vasculaires ou valvulaires, la spécialité la plus utilisée est le carbonate de calcium, « Calcidose », « Caci t », « Calcidia », il est à prendre en dehors des repas pour favoriser son absorption intestinale (140).

Chez le patient dialysé, une bonne régulation de la calcémie implique une adéquation de la concentration de calcium dans le bain de dialyse. Celle devrait être adaptée aux apports quotidiens en calcium du patient, l'âge, l'activité physique, à la concentration sérique de PTH et au degré estimé de remodelage osseux. En effet, lorsque la PTH sérique est basse (< 150 pg/ml), le transfert net de calcium pendant la dialyse, avec un bain riche en calcium, est beaucoup plus important que lorsque la PTH est relativement haute (> 300 pg/ml). La KDIGO recommande donc l'utilisation d'une concentration de calcium entre 1,25-1,50 mmol/l dans le bain de dialyse (140).

La prévention et le traitement de l'hypocalcémie chez ces patients passe aussi par la correction de toute insuffisance (15-30 ng/ml) et/ou carence (< 15 ng/ml) en vitamine D native. Pour cela, le traitement de correction d'une carence consisterait à apporter 50 000 à 100 000 unités de cholécalférol (vitamine D3) tous les 15 jours pendant 3-4 mois, puis en phase de correction soit 400-800 unités par jour, soit 50 000-10 0000 unités par mois. Les dérivés actifs de la vitamine D sont conseillés en cas d'hypocalcémie persistante et/ou d'hyperparathyroïdie après correction de l'insuffisance et la carence en vitamine D, à condition qu'il n'y ait pas d'hyperphosphatémie (140).



**Figure 58. Principales causes et traitements de l'hypocalcémie (140)**

(PTX : parathyroïdectomie, CC : cinacalcet, BP : biphosphanates ,CS :corticostéroïdes )

### V.3.3. Correction du déficit en vitamine D

Les KDIGO 2009 et 2017 recommandent de rechercher et de corriger la carence en vitamine D à tous les stades de la MRC. En dehors de la prévention et du traitement de l'hyperparathyroïdie, la supplémentation en vitamine D vise à diminuer le risque des pathologies qui ont été associées à sa carence comme l'ostéomalacie et le rachitisme, les fractures, certains cancers, maladies auto-immunes et infectieuses, et les maladies cardiovasculaires (146).

En dehors des dosages, la correction de la carence apparaît peu coûteuse et très bien tolérée. Que ce soit par des apports quotidiens, hebdomadaires ou mensuels, les effets secondaires sont très rares. Un dosage sanguin peut être réalisé en cas de signe de surdosage ou pour vérifier l'observance ou l'efficacité du schéma proposé après quatre mois.

La principale contre-indication reste l'hypercalcémie, qui est également le signe d'une toxicité. Celle-ci ne survient qu'en cas de surdosage important (supérieur à 5000 U/j), ou en cas d'association avec de fortes doses de calcium ou de dérivés du calcitriol, et en cas d'ostéopathie adynamique (146).

Les recommandations suggèrent de maintenir la concentration sérique de 25-OH-D supérieure à 20 ng/mL, mais le plus souvent supérieure à 30 ng/mL. Dans une méta-analyse des études d'intervention, il a été montré que la zone 30 à 50 ng/mL est celle qui est associée à la meilleure survie (146).

➤ **Vitamine D native**

La vitamine D circulante (25-OH-D) est directement active avec une affinité 100 à 1000 fois inférieure pour le récepteur de la vitamine D, mais avec des concentrations circulantes 1000 fois supérieures au calcitriol. Elle est transformée en calcitriol par les reins et d'autres cellules de l'organisme.

On utilise le cholécalciférol (D3) sous forme d'ampoule buvable à 100 000 unités à raison d'une ampoule tous les mois ou tous les deux mois après ajustement, en fonction des dosages sanguins réalisés après quatre mois.

La supplémentation peut se faire avec de la vitamine D d'origine animale (Dédrogyl®), Uvedose®) ou végétale (Stérogyl®) (140).

Il existe d'autres schémas thérapeutiques qui sont aussi efficaces, avec le cholécalciférol ou l'ergocalciférol avec des rythmes d'administration très variables.

Les KDIGO n'ont pas fait de recommandation pratique pour cette supplémentation.

La principale contre-indication reste l'hypercalcémie, qui est également le signe d'une toxicité. Celle-ci ne survient qu'en cas de surdosage important (supérieur à 5000 U/j), ou en cas d'association avec de fortes doses de calcium ou de dérivés du calcitriol, et en cas d'ostéopathie adynamique (140).

➤ **Les dérivés du calcitriol**

Si l'HPTH2 n'est pas contrôlée avec ces mesures, il est indiqué de prescrire des dérivés actifs de la vitamine D par voie orale ou injectable en dialyse, cette dernière est rarement utilisée, parfois pour optimiser l'observance, mais elle reste très coûteuse et son efficacité n'est pas supérieure.

L'alfacalcidol (Un alfa), le plus fréquemment prescrit est un précurseur de la synthèse du métabolite actif de la vitamine D. Le dérivé est hydroxylé en position 1, car le rein ne peut plus effectuer cette hydroxylation et sera ensuite activé en 1,25 (OH) 2 D3 après un hydroxylation hépatique. Un alfa possède les mêmes propriétés que la vitamine D(147) :

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

➤ Les Indications sont (148):

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

➤ **Posologie**

La posologie est deux fois supérieure à celles du calcitriol : entre 1 et 3 g/semaine. La forme IV est réservée au traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire non freinable chez le patient hémodialysé. La posologie sera de 0,5 à 1 µg /j, injectées directement dans la ligne artérielle à la fin de la séance de dialyse.

Un-alfa existe sous forme de capsules, de solution buvable et de solution injectable intraveineuse. Les capsules et la solution buvable sont disponibles à l'officine. La solution buvable est à conserver au frigo. La forme IV est soumise à prescription hospitalière et elle est rétrocédable (144).

➤ **Contre-indications** (144)

- Hypercalcémie
- Hyperphosphorémie.

➤ **Effets indésirables**

L'hypercalcémie et hyperphosphatémie entraînant une calcification des tissus mous. Il a été ainsi reporté dans plusieurs publications récentes que le traitement par de la vitamine D active injectable confère un avantage significatif de survie de 20% chez les malades insuffisants rénaux chroniques et chez les hémodialysés par rapport à ceux non traités par la vitamine D (149).

Des nouveaux dérivés vitaminiques D moins hypercalcémiant et moins hyperphosphorémiant que les précédents, mais avec les mêmes effets freinateurs sur la sécrétion de PTH, sont utilisés dans d'autres pays européens, comme le paracalcitol (Zemplar®) et doxercalciférol (Hectorol®). Aucun n'a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour le moment, car leur avantage par rapport au calcitriol n'est pas clairement démontré (149).



### V.3.4. Correction de l'hyperparathyroïdie

Pour agir sur la sécrétion de PTH, on peut utiliser les dérivés 1- $\alpha$ -hydroxylés de la vitamine D qui permettent de réduire la transcription du gène de la parathormone. Une étude a été réalisée avec un placebo et l'Alfacalcidol à doses hypercalcémiantes et hyperphosphatémiantes pendant 18 mois chez des patients non dialysés. Les taux de PTH sont restés élevés après une diminution non significative, mais ceux du groupe placebo ont beaucoup augmenté, et les biopsies osseuses ont montré une diminution de la prévalence de l'ostéite fibreuse de 76 à 54% alors qu'elle augmentait dans le groupe placebo de 73 à 82% (140).

Une seconde étude qui a utilisé des doses non hypercalcémiantes et non hyperphosphatémiantes a démontré au contraire que les dérivés 1- $\alpha$ -hydroxylés de la vitamine D ne permettaient pas de diminuer les taux initiaux élevés de PTH, mais qu'ils en préviendraient l'augmentation.

Et enfin, une troisième étude a comparé le placebo à des doses non hypercalcémiantes et non hyperphosphatémiantes soit 0,45 $\mu$ g/jour d'Alfacalcidol. Elle a démontré une diminution des taux de PTH de 40% dans le groupe Alfacalcidol et une augmentation de 40% dans le groupe placebo. Cependant dans les deux groupes, les taux de calcitriolémie n'étaient pas différents alors que dans le groupe traité, ils auraient dû augmenter (140).

Ces études ont évalué les dérivés 1- $\alpha$ -hydroxylés de la vitamine D chez des patients insuffisants rénaux pas encore dialysés et n'ayant pas de traitement de prévention pour l'insuffisance vitaminique D et pour la carence en calcium.

De nouveaux dérivés, après avoir été étudiés chez le rat seraient moins hypercalcémiants et moins hyperphosphatémiantes car leur action est plus sélective sur le récepteur de la vitamine D des parathyroïdes. On retrouve : 22 oxacalcitriol ou maxacalcitol, le 19 nor 1-alpha-25(OH) vitamine D2 ou paricalcitol (Zemplar®) ou le 1 $\alpha$  vitamine D2 ou doxercalciferol (Hectorol®). Pour l'instant ces molécules n'ayant pas été étudiées chez l'IRC dialysé ou non, il n'y aura pas d'autorisation de mise sur le marché (140).

Les calcimimétiques sont utilisés pour freiner la sécrétion de PTH, ce sont de petites molécules (sels hydrochlorure) capables de rendre plus sensibles les récepteurs aux effets du calcium extracellulaire, en modifiant leur structure spatiale. Ils permettent de réduire la sécrétion de PTH in vitro de façon dose dépendante. Chez les patients hémodialysés, les calcimimétiques permettent donc de diminuer le taux de PTH à court terme (12 semaines), à long terme (plus de 3 ans) et de stabiliser le remodelage osseux (140).

➤ **Les calcimimétiques**

Ils peuvent être subdivisés en deux classes :

- **Les calcimimétiques de classe I** : qui comprennent toute molécule pouvant stimuler directement le récepteur du calcium,
- **Les calcimimétiques de classe II (CINACALCET)** : Nouvelles molécules induisant une modulation allostérique positive qui induit ensuite un changement de configuration du récepteur calcium avec augmentation de sa sensibilité au calcium extracellulaire. Ces agents activent ainsi la cascade de rétrocontrôle négatif inhibant la sécrétion de parathormone (PTH) en quelques heures (144).

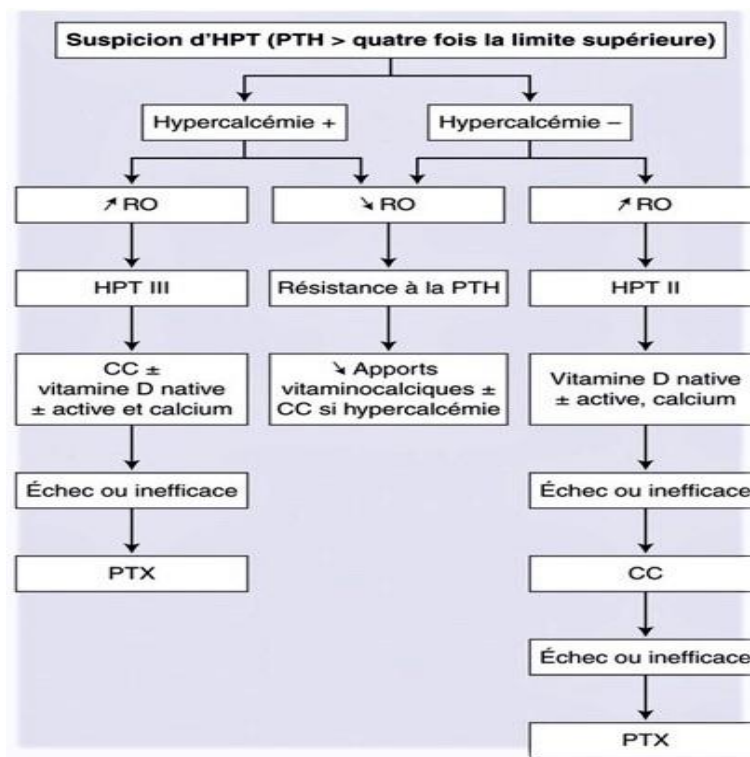
Le Cinacalcet (Mimpara®), est indiqué dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les insuffisants rénaux, sous hémodialyse après échec d'un autre traitement et un taux de PTH sérique supérieur à 300 pg/ml. Le Cinacalcet peut être utilisé dans le cadre d'un traitement comportant des chélateurs du phosphate et/ou des analogues de la vitamine D selon les besoins. La dose initiale recommandée est de 30 mg une fois par jour, elle doit être adaptée toutes les 2 à 4 semaines, jusqu'à la dose maximale de 180 mg par jour (140).

Une étude a été réalisée avec le Cinacalcet et un placebo, et a porté sur 741 patients traités par hémodialyse trois fois par semaine avec une PTH intacte supérieure à 300 pg/ml et une calcémie supérieure à 2,1 mmol/l. Les patients de l'étude ont reçu 30 à 180 mg de Cinacalcet par jour pendant 12 semaines de titration, puis 14 semaines de maintenance. Le traitement a permis de maintenir la PTH inférieure à 250 pg/ml chez 53% des patients. La PTH est restée stable dans le groupe placebo, à contrario dans le groupe Cinacalcet elle est passée de 643 à 360 pg/ml en moyenne. D'autre part, le calcimimétique a diminué le produit phosphocalcique de 15% associé à une réduction de phosphatémie (6,8%) et de calcémie (8,4%) (140).

Dans les KDOQI de 2003, dès que la phosphorémie était inférieure à 1,60 mmol et la calcémie inférieure à 2,37 mmol/l, il était recommandé de traiter avec Sevelamer pour permettre l'introduction des dérivés 1 $\alpha$ -hydroxylés de la vitamine D. Maintenant, vu l'efficacité supérieure du Cinacalcet par rapport aux dérivés 1 $\alpha$ -hydroxylés de la vitamine D, il est judicieux d'installer progressivement la Cinacalcet associé à des doses augmentées de CaCO<sub>3</sub> pour prévenir l'hypocalcémie.

Enfin, lorsque la concentration de PTH intacte est supérieure à 800-1000 pg/ml, associée à une hypercalcémie et/ou une hyperphosphatémie, la parathyroïdectomie sera indiquée. En effet, dans l'étude post-hoc de Frazao, sur 111 patients avec une PTH > 1000

pg/ml, seulement 50% des patients ont vu leur PTH diminuer à 900 pg/ml, ce qui représente un taux beaucoup trop élevé et non acceptable (140).



**Figure 59. Stratégie de prise en charge d'hyperparathyroïdie (150)**

(RO : Remodelage osseux, HPT III : Hyperparathyroïdie tertiaire, HPT II : Hyperparathyroïdie secondaire, CC : Cinacalcet, PTX : Parathyroïdectomie.)

### V.3.5. Traitement de certaines perturbations biologiques rares

#### ➤ Hypercalcémie

Il convient de diminuer ou d'arrêter les thérapeutiques hypercalcémiantes, de prescrire des calcimimétiques ou une PTX en cas d'HPT tertiaire, de prescrire des bisphosphonates en cas de pathologie osseuse (immobilisation cancer), une corticothérapie (lymphomes, granulomatose), des diurétiques de l'anse et éventuellement une dialyse contre un bain appauvri en calcium ( $\leq 1,25$  mmol/l) (151).

#### ➤ Hypophosphatémie

Elle est rare mais, en dehors du traitement de sa cause (dialyse excessive, dénutrition, excès de chélateur), elle doit être corrigée. Le plus simple est la réalisation de perfusion de glucose-1-phosphate disodique lors de la dernière heure de la séance de dialyse. Les

compléments oraux sous forme effervescente sont souvent mal tolérés sur le plan digestif (151).

### ➤ Hypoparathyroïdie

Les hypoparathyroïdies vraies avec hypocalcémie, le plus souvent dans les suites d'une PTX, nécessitent des apports vitamino-calciques afin de maintenir une calcémie proche de la normale.

Les PTH basses liées à un excès de traitements freinateurs (dérivés du calcitriol, calcium, cinacalcet) nécessitent seulement l'arrêt ou la diminution de ces traitements. Les PTH basses associées à une hypercalcémie endogène (immobilisation, granulomatose, myélome...) peuvent bénéficier d'un traitement anti-résorptif (bisphosphonates) (151).

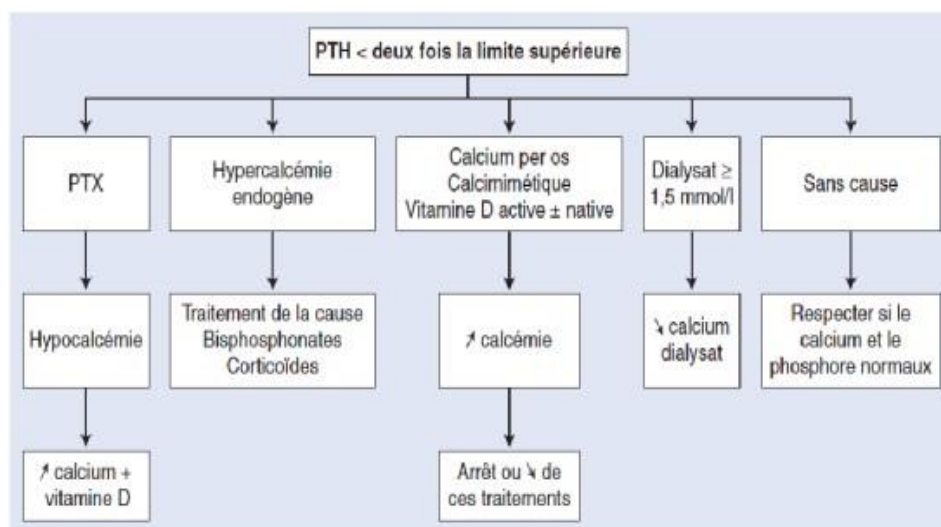


Figure 60. Causes et traitements d'hormone parathyroïdienne dite « basse » (146)

#### V.4. TRAITEMENT CHIRURGICAL « Parathyroïdectomie »

Selon les lignes directrices 2017 de la KDIGO, la cible de PTH proposée devrait être d'environ deux à neuf fois la limite supérieure de la normale (130-600 pg/mL). Le stade précoce de l'hyperparathyroïdie secondaire se caractérise par une hyperplasie diffuse avec une prolifération polyclonale des cellules parathyroïdiennes (152).

Dans cette phase, le traitement pharmacologique (c'est-à-dire les agents hypophosphatémisants, les analogues de la vitamine D et les calcimimétiques) réduit efficacement la concentration élevée de PTH sérique (152).

Si l'hyperparathyroïdie secondaire n'est pas traitée de manière appropriée, une hyperplasie nodulaire avec un tissu adénomateux peut se développer et devenir résistante aux thérapies en raison de la baisse de l'expression de CaSR et de VDR. Chez les patients atteints

d'une IRC de G3a à G5D et présentant une l'hyperparathyroïdie secondaire sévère au traitement pharmacologique, la parathyroïdectomie est indiquée (152).

Les options chirurgicales sont la parathyroïdectomie totale et la parathyroïdectomie subtotale. La parathyroïdectomie totale consiste en l'ablation totale de toutes les parathyroïdes identifiables, ce qui entraîne des complications postopératoires, telles que la maladie osseuse adynamique et l'hypocalcémie sévère. Afin de soutenir l'homéostasie minérale osseuse, l'autotransplantation après parathyroïdectomie totale permet de préserver un tissu parathyroïdien résiduel, un fragment de glande est transplanté dans le muscle sterno-cléido-mastoïdien ou dans le tissu adipeux sous-cutané (152).

La parathyroïdectomie subtotale consiste à l'ablation de trois glandes parathyroïdes et demie, avec conservation d'un fragment de glande dans son site d'origine à l'intérieur du cou et un risque réduit d'hypocalcémie postopératoire.

Une méta-analyse de 13 études portant sur 1 589 patients sous dialyse a montré que la parathyroïdectomie subtotale et la parathyroïdectomie totale étaient efficaces et sûres dans le traitement de l'HPT et que les différences en termes de récurrence de l'HPT étaient faibles (152).

#### **V.4.1. Anatomie Chirurgicale**

Une connaissance anatomique précise est essentielle afin d'exécuter la parathyroïdectomie sans risque et de manière efficace. Une attention toute particulière doit être donnée aux glandes en situation ectopique et aux structures nobles de la loge thyroïdienne, en particulier le nerf laryngé inférieur (NLI). Il y a classiquement quatre glandes parathyroïdes. Des glandes surnuméraires ou inférieures à quatre sont exceptionnelles. Les glandes parathyroïdes sont généralement localisées symétriquement dans le cou, en regard du bord postérieur des lobes thyroïdiens (153).

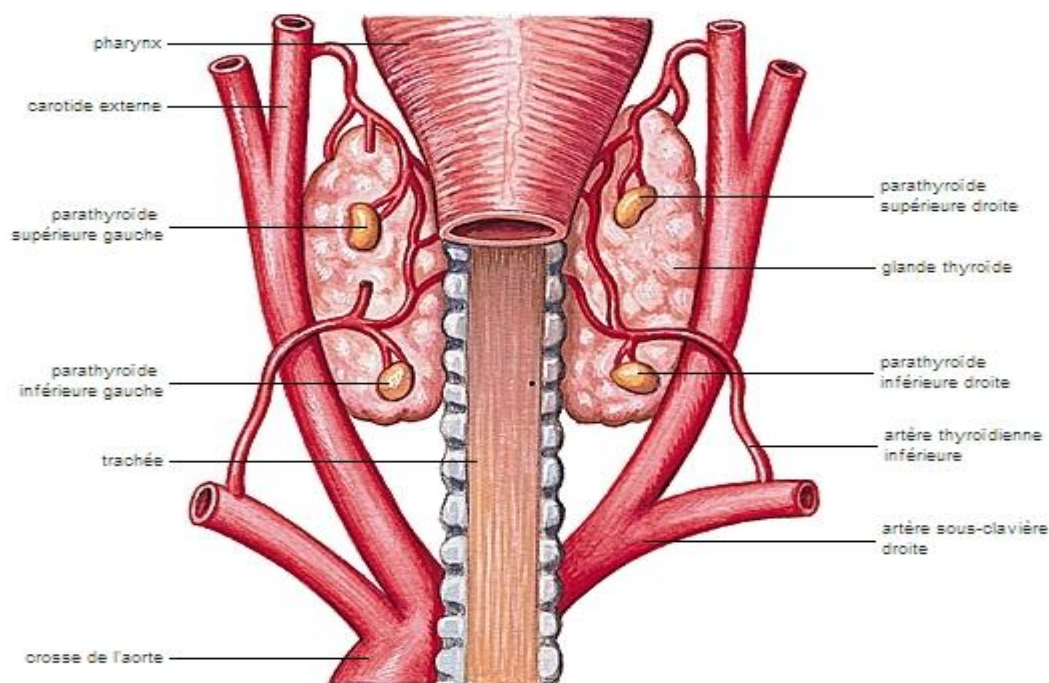


Figure 61. Glandes parathyroïdes (154)

#### V.4.2. Types de parathyroïdectomie

##### ➤ Parathyroïdectomie ciblée

C'est la procédure habituelle pour un adénome solitaire bien localisé au bilan d'imagerie pré opératoire. L'adénome est retiré par une incision limitée (155).

##### ➤ Parathyroïdectomie subtotale

Elle est indiquée lorsque toutes les glandes ont obtenu la capacité d'accroître la production d'hormone parathyroïdienne (PTH), on parle alors d'hyperplasie parathyroïdienne. Cela se produit dans l'hyperparathyroïdie secondaire et tertiaire ainsi que dans la situation inhabituelle d'une hyperparathyroïdie primaire avec glandes hyperplasiques multiples. Les glandes sont retirées aux 7/8ème, le 1/8ème restant est laissé sur place ou réimplanté (155).

##### ➤ Parathyroïdectomie totale

Tout le tissu parathyroïdien est retiré avec ou sans réimplantation. Ceci peut être réalisé dans le cas d'une hyperparathyroïdie secondaire récurrente (155).

#### V.4.3. Indications chirurgicales de la parathyroïdectomie

L'hyperparathyroïdie secondaire : Jusqu'à 90% des patients éligibles à l'hémodialyse ont une hyperparathyroïdie secondaire. La chirurgie est indiquée pour :

- La calciphylaxie.

- Défaut d'observance médicale.
- Échec du traitement médical maximal avec hypercalcémie persistante (normalement calcémie normale basse dans la forme secondaire), hypercalciurie, PTH > 800pg / ml et hyperphosphorémie.
- Ostéoporose.
- Symptômes progressifs par exemple prurit, fractures osseuses pathologiques, calcification vasculaire sévère et douleurs osseuses.(151)

#### V.4.4. Complications postopératoires

##### ➤ **Précoces**

##### - **Obstruction des voies respiratoires/ hématome**

Moins de 1% des patients opérés pour parathyroïdectomie ont une dyspnée postopératoire en raison d'un hématome, œdème des voies respiratoires ou lésion des nerfs laryngés inférieurs (156).

##### - **Dysphonie**

La principale complication est la paralysie d'un nerf récurrent, régressive dans plus de la moitié des cas. Elle entraîne le plus souvent des troubles de la voix (voix modifiée, affaiblie) et peut s'accompagner de troubles de la déglutition pour les liquides. Des séances de rééducation orthophonique aident à récupérer plus rapidement sa voix (en général en quelques semaines, mais il existe des récupérations tardives jusqu'à un an) (157).

Lorsque la paralysie concerne les deux nerfs récurrents, cela engendre des troubles majeurs de la déglutition ou des phénomènes d'asphyxie grave nécessitant parfois une trachéotomie temporaire.

D'autres nerfs (laryngés) agissant sur la qualité de la voix (notamment pour les professionnels tels les chanteurs) peuvent être paralysés au cours de cette chirurgie. Ceci affecte cependant la voix d'une façon moins marquée (157).

##### - **L'hypocalcémie aiguë postopératoire**

Transitoire, l'hypocalcémie survient chez environ 20% des patients. Paradoxalement, plus les niveaux de calcium et de PTH préopératoire sont élevés, plus la baisse postopératoire en calcium est importante.

Les signes cliniques les plus fréquents sont une excitabilité neuromusculaire avec des paresthésies, fourmillements autour des lèvres et extrémités, des crampes et/ou des crises de tétanie avec signe de cette hypocalcémie ne doivent être traitée que si elle devient symptomatique puisqu'elle se normalise en règle au 4ème ou 5 jours, par l'administration du gluconate de calcium en intraveineuse lente ou du calcium en per os. La persistance de l'hypocalcémie au-delà est due le plus souvent à une avidité de l'os pour le calcium nécessitant une supplémentation phosphocalcique et une vitaminothérapie D.

- **Nausées et vomissements postopératoires**
- **Surinfection de la plaie opératoire nécessitant des soins locaux sans réinterventions.** (156)

### ➤ **Tardives**

- **L'hyperparathyroïdie persistante ou récidivante**

Une persistance ou une récurrence d'HPT2 est définie selon les critères KDIGO 2017 par : PTH : taux de 2 à 9 fois la normale (N=12-65 pmol/L) soit (130-585mmol/ L), Ca : 2,12-2,62 mmol/L, P : 0,87-1,45 mmol/L).

Elle peut être expliquée par (153) :

- Un premier geste incomplet nécessitant lors de la réintervention un abord par cervicotomie et sternotomie.
- Une hyperplasie du moignon parathyroïdien laissé en place lors de la chirurgie initiale. Elle commence à partir du cinquième mois de l'intervention.
- La présence d'une glande surnuméraire.
- Une rupture per-opératoire d'un kyste parathyroïdien.
- Dans de rares cas, la cause reste indéterminée après ré-exploration chirurgicale soignée.
- La cicatrice d'intervention chirurgicale peut présenter des adhérences ou devenir épaisse.
- Décès : En relation avec des facteurs de risque cardio-vasculaire.



## V.5. TRAITEMENT SPECIFIQUE CIBLE

### V.5.1. Ostéomalacie

Chez l'insuffisant rénal avant dialyse, l'ostéomalacie est liée à une déplétion vitaminique D. L'objectif du traitement est donc de maintenir un taux plasmatique de 25 OH vitamine D supérieur à 30 ng/ml, en effet en dessous de cette valeur, la sécrétion de PTH est stimulée et donc le risque d'ostéomalacie est augmenté (140).

Cette déplétion se corrige par simple apport de vitamine D2 ou D3 native ou de 25 OH vitamine D3 à des doses doubles de la dose préventive soit 1600 UI de D2 ou D3 et 20µg/j de 25 OH D3. L'utilisation des dérivés 1α-hydroxylés de la vitamine D n'est pas nécessaire, en effet l'efficacité de la 25 OH vitamine D3 semble supérieure pour corriger l'ostéomalacie (140).

Les ostéomalaciques sont observables aussi en cas de néphropathie interstitielle avec profonde hypocalcémie et acidose. Pour corriger ces troubles, l'utilisation de Calcium Sandoz® est associée à la correction de la déplétion vitaminique D. Si jamais l'hypocalcémie persiste alors que la phosphorémie reste normale, on pourra prescrire les dérivés 1α-hydroxylés de la vitamine D car ils augmentent plus le produit phosphocalcique. Lorsque l'ostéomalacie est aluminique, il faut tout d'abord utiliser un dialysat sans aluminium et remplacer les complexants aluminiques du phosphore par les sels alcalins de calcium. Cela a permis de faire disparaître les ostéomalaciques dans les centres de dialyse (140).

Une fois l'intoxication stoppée, un traitement par déféroxamine (Desferal®) est initié. C'est un agent chélateur des cations trivalents, capable de fixer l'aluminium pour former le complexe aluminoxamine. L'excrétion étant complète, le traitement favorise l'excrétion de l'aluminium entre autres dans les urines et les fèces. Le traitement est perfusé à la faible dose de 5 mg/kg une fois par semaine pendant la fin d'une des trois dialyses de la semaine. Il peut durer de 6 à 18 mois, en fonction des taux d'aluminémie que se normalisent. Cependant on peut observer une augmentation de l'hyperparathyroïdie, en effet l'aluminium a un effet ralentisseur sur la sécrétion parathyroïdienne. Le suivi du traitement comprend des dosages réguliers de PTH pour ajuster les autres traitement par CaCO<sub>3</sub> et dérivés 1α-hydroxylés (158).

### V.5.2. Ostéite fibreuse

Le Traitement médical actuel de l'hyperparathyroïdie secondaire repose sur les deux mesures : le maintien d'une réplétion optimale en vitamine D native et l'utilisation du CaCO<sub>3</sub> comme complexant du phosphore.

Le traitement a pour but la normalisation de la phosphatémie et de la calcémie, afin d'éviter une augmentation du produit phosphocalcique ( $< 4,51$  mmol/ l) dont on sait qu'il est un facteur de risque indépendant de mortalité chez le patient sous hémodialyse (83).

Le traitement vise l'optimisation des concentrations de parathormone entre (150- 300 pg/ml) afin de maintenir un remodelage osseux normal. Cet équilibre est difficile à atteindre, car on navigue toujours entre effet bénéfique et iatrogénicité, parce que les fenêtres thérapeutiques sont souvent étroites.

### V. 4.3. Ostéoporose

Les bisphosphonates sont actuellement le traitement de choix de l'ostéoporose dans la population générale. Il s'agit d'un groupe de dérivés chimiquement stables du pyrophosphate inorganique avec une très grande affinité pour le minéral osseux et comprennent le risédronate, l'alendronate, le pamidronate, ibandronate et acide zolédronique. En se liant aux cristaux d'hydroxyapatite dans les sites de remodelage osseux actif, les bisphosphonates inhibent la dégradation de l'hydroxyapatite et la résorption osseuse par les ostéoclastes et favorisent l'apoptose des ostéoclastes (159).

Les bisphosphonates se fixent sur l'os (40 à 60%) pour empêcher sa destruction et le reste est éliminé sans transformation préalable par le rein, soit par filtration glomérulaire soit par dans l'IRC.

Les effets indésirables du traitement par bisphosphonates comprennent l'ostéonécrose de la mâchoire, la fracture fémorale atypique et l'ostéoporose fémorale atypique et l'hypocalcémie sévère par sécrétion active par le tubule proximal. Ceci explique pourquoi ils sont contre-indiqués.

Cependant des expériences ont utilisé du pamidronate en intraveineuse à la dose de 60 mg tous les 2 mois pendant 1 an chez des patients en hémodialyse avec une hypercalcémie et une PTH  $> 500$  pg/ml. La densité minérale osseuse a augmenté de 30% en 1 an mais la PTH a augmenté jusqu'à 1 400 pg/ml trois mois après le début du traitement. Plusieurs études ont analysé l'évolution de la créatinine chez des patients traités par bisphosphonates. Ces derniers peuvent donc être proposés aux patients à risque de fracture ostéoporotiques et insuffisants rénaux de stade 1 à 3.

Le tériparatide (Forstéo®) va permettre de stimuler la formation osseuse par des effets directs sur les ostéoblastes, il a une élimination par clairance hépatique et rénale (140).

L'étude Neer a analysé la réponse au traitement chez 1637 femmes dont 46% avaient une altération de la fonction rénale, mais toutes avaient des taux corrects de PTH. L'efficacité du Forstéo® est identique dans les deux groupes, sans différence de gain densitométrique selon l'atteinte rénale.

Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain qui cible le RANKL pour empêcher l'activation des récepteurs RANK et donc la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes, cela permet de diminuer la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire. Il a été étudié dans une étude portant sur 55 patients avec différents degrés d'atteinte rénale. Les résultats permettent de démontrer une densité osseuse augmentée dans tous les groupes, 9,5% en moyenne. Il n'y a pas, ou peu de différence de réponse au traitement en fonction de l'atteinte rénale (140).

Une nouvelle classe de traitement anti-ostéoporotique est en ce moment en recherche, l'anticorps monoclonal anti-sclérostine. L'action principale de la sclérostine qui est de diminuer la formation osseuse en inhibant la prolifération et la différenciation des ostéoblastes et de favoriser leur apoptose (140).

Le romosozumab est un anticorps humanisé anti-sclérostine, son administration a permis de diminuer la perte d'os cortical et trabéculaire et de renforcer la solidité osseuse chez un groupe de rat, sans impact sur la résorption osseuse (140).

Une très récente étude menée à Genève évalue la réponse au traitement par romosozumab chez un groupe de 7180 femmes en post-ménopause qui ont un T score de -2,5 à -3,5[83]. Au bout de 12 mois de traitement, de nouvelles fractures vertébrales se sont produites chez 16 des 3321 patientes soit 0,5% et dans le groupe placebo, chez 59 patientes soit 1,8%. Les fractures non vertébrales se sont produites chez 56 patientes dans le groupe romosozumab soit 1,6% et chez 75 patientes dans le groupe placebo soit 2,1%. Chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, le romozumab a été associé à un risque plus faible de fracture vertébrale que le placebo et le risque inférieur de fracture clinique observé était évident (140).

#### V.4.4. Ostéopathie adynamique

Dans ce type d'ostéopathie causée par une hypoparathyroïdie relative, si la calcémie et la phosphorémie sont normales ou acceptables (respectivement de 2,2 à 2,6 mmol/l et de 1,4 à 1,7 mmol/l), le traitement ne doit pas être modifié, mis à part l'arrêt éventuel des complexants aluminiques du phosphore (160).

Lorsque l'ostéopathie adynamique est liée à une intoxication aluminique, le traitement est superposable à celui de l'ostéomalacie aluminique. C'est à dire qu'il faut stopper l'intoxication aluminique en changeant le dialysat, traiter l'eau et traiter par la déféroxamine. Ce traitement sera instauré lorsque le diagnostic sera établi avec présence de signes cliniques et biologiques de toxicité. Généralement cela correspond à une aluminémie supérieure à 1µmol/l ou dépassant 5 µmol/, 48 heures après le test de Desferal (5mg/kg). Une fois le traitement initié, la surveillance de l'aluminémie devra être régulière, une fois par mois. Les signes cliniques et biologiques s'améliorent après 4 à 6 mois de traitement, toutefois il faut rester vigilant dans la prise en charge du risque d'hyperparathyroïdie secondaire (160).

D'autre part, l'anticorps monoclonal anti-sclérostine pourrait être envisagé dans le traitement de l'ostéopathie adynamique étant donné que l'expression du gène SOST est très importante. En effet les lacunes des ostéocytes sont remplies de sclérostine. Ceci reste une simple hypothèse (160).

#### V.6. RYTHME DE SUIVI

##### **KDIGO Guideline for Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) (2009-2017)**

La fréquence du contrôle de paramètres impliqués dans les TMO repose sur la présence, la persistance, et la sévérité de ces perturbations, et le degré de l'évolution de l'IRC. Le précise que chez les patients atteints d'IRC stade 3–5D, 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, ainsi que sur la progression de l'IRC .(161)

**Tableau 13. La fréquence de surveillance du Ca, P , PTH selon le stade de l'IRC (161)**

	Progressive CKD stage 3	CKD stage 4	CKD stages 5 and 5D
Calcium and phosphorus	6-12 months	3-6 months	1-3 months
PTH and alkaline phosphatases	Baseline	6-12 months	3-6 months
Calcidiol	Baseline	Baseline	Baseline

CKD, chronic kidney disease; PTH, parathyroid hormone.

Par ailleurs, il n'existe pas de données qui démontrent qu'une surveillance étroite de ces paramètres est à l'origine d'une amélioration des résultats biochimiques. Donc c'est au clinicien de trouver une fréquence adéquate en fonction des résultats initiaux, de leurs ampleurs et de la progression de la maladie.

De même pour les patients sous traitement pour les TMO, un schéma de suivi individuel doit être établi qui va permettre un meilleur monitoring du traitement. En raison des fluctuations des concentrations du phosphore qui sont dues principalement au régime alimentaire, ainsi qu'aux fluctuations des concentrations du calcium surtout chez les patients atteints d'IRC en raison de la mal absorption digestive, il est préférable au clinicien de reposer leurs démarches thérapeutiques sur les valeurs propres du calcium et phosphore.(162)

#### Haute autorité de santé (HAS) 2013 (36)

- Pour le calcium et le phosphore, le rythme préconisé est tous les 6 à 12 mois au stade 3B, tous les 3 à 6 mois au stade 4 et tous les 1 à 3 mois au stade 5. Ces recommandations rejoignent celles de la KDIGO.
- Pour la PTH, au stade 3B la fréquence de la surveillance dépend la concentration initiale et de la progression. Pour le stade 4, le dosage de la PTH est recommandé tous les 6 mois. Alors que pour le stade 5 tous les 3 à 6 mois.
- Pour les PAL, la HAS préconise un contrôle plus rapproché que celui du KDIGO avec un dosage tous les 3 à 6 mois au stade 4 et 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.

#### Autres recommandations

Pour les recommandations Japonaises, tout stade confondu, la fréquence de mesure de P et de Ca est une à deux fois par mois, quant à la PTH, ce dosage doit être réalisé chaque 3

mois, voire mensuellement en cas d'instabilité des valeurs, d'instauration de traitement, ou en cas de préparation du patient pour une éventuelle intervention (Parathyroïdectomie) (163).

Les recommandations Espagnoles préconisent pour les patients stades 1-5ND : Calcium/Phosphore chaque check up, PTH chaque 2 check up, 25OH D3 une fois par six mois ou année. -Pour les patients stade 5D : Calcium/Phosphore mensuellement, PTH chaque 2 mois, 25OH D3 une fois par trois mois ou année (164).

En 2018, une étude américaine réalisée chez des patients hémodialysés, a montré qu'une fréquence de contrôles sanguins moins importante n'affecte pas les proportions des patients qui atteignent les objectifs dictés par les recommandations internationales (165).

Ainsi lors d'une diminution de la fréquence d'analyses du sang de chaque 4 semaine à chaque 6 semaine, les proportions sont restées presque les mêmes : 46 % ; 48 % ; 55 % des patients qui atteignaient leurs objectifs analytiques pour le phosphore, le calcium et la PTH respectivement. De même les taux de mortalité n'ont pas été modifiés quand les examens biologiques ont été effectués chaque 4 semaines, et après diminution de la fréquence (chaque 6 semaines). Donc cette diminution de fréquence n'a pas eu d'effets préjudiciables sur le suivi de cette catégorie de patient, et elle a permis en revanche sur le plan financier d'épargner 84 dollars/année/patients. Cette somme lorsqu'elle extrapolée sur l'ensemble des patients : environ 20 000, on parle d'environ 1,7 million de Dollars qui ont été épargné aux caisses d'assurance maladie (165).

# **PARTIE PRATIQUE**

---

## INTRODUCTION

Les troubles du métabolisme minéral et osseux (TMO) sont fréquemment observés au cours de la maladie rénale chronique (MRC). Leurs conséquences métaboliques, osseuses et surtout cardiovasculaires justifient une prévention et un traitement reposant sur des connaissances physiopathologiques et des recommandations internationales.

Le diagnostic de ces TMO est basé sur les dosages de l'hormone parathyroïdienne et des phosphatases alcalines qui permettent d'identifier l'hyperparathyroïdie ou l'ostéopathie adynamique qui, à côté des anomalies du calcium et du phosphore, sont associées aux complications osseuses et cardiovasculaires.

En effet, la MRC est associée à une fragilité osseuse et aux fractures. Bien que la biopsie osseuse ne soit plus réalisée, la densité minérale osseuse n'est pourtant pas recommandée, car elle n'apporte pas d'élément au diagnostic et n'est pas un bon reflet du risque de fracture. Les calcifications cardiovasculaires sont un facteur de risque cardiovasculaire majeur associé aux TMO. La prévention des complications osseuses et cardiovasculaires passe par la normalisation de la calcémie, de la phosphatémie, par la correction de la carence en vitamine D, par le maintien d'un renouvellement osseux optimal.

Les dernières recommandations de Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO 2009) sont de réserver le terme d'ostéodystrophie rénale aux altérations dans la morphologie osseuse sur la base d'une biopsie osseuse, et le terme de troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC) pour décrire la symptomatologie clinique, biologique, radiologique et thérapeutique.

Les TMO-MRC se manifestent par l'un ou l'association de plusieurs des symptômes suivants : anomalies biologiques sur les valeurs de la calcémie, de la phosphatémie, de la parathormone ou de la vitamine D ; anomalies osseuses avec des changements sur le turnover osseux, la minéralisation, la croissance et dureté osseuse ; anomalies cliniques avec la présence de calcifications vasculaires et des tissus mous.

L'arsenal thérapeutique disponible comporte la prescription diététique, les paramètres de la dialyse, les dérivés du calcium, les chélateurs du phosphore, les dérivés de la vitamine D, les calcimimétiques et la chirurgie parathyroïdienne.



Les affections cardiovasculaires sont responsables de plus de 50 % des décès chez les patients insuffisants rénaux traités par hémodialyse chronique (166). À elles seules les complications cardiaques représentent 50 % de la mortalité. L'hypertrophie ventriculaire et l'insuffisance cardiaque ainsi que l'athérome artériel en sont les causes principales, alors que l'incidence de la péricardite, complication classique de l'urémie terminale, a diminué.

Selon le registre américain (USRDS) de 2020, la mortalité de cause cardiovasculaire est de 3 à 20 fois plus élevée chez les dialysés que dans la population générale de même âge.

Une prévalence élevée de comorbidité CV est présente dès le début du traitement de suppléance et elle est prédictive de la mortalité ultérieure en dialyse. En effet, l'atteinte CV se développe bien avant le début de la dialyse, car les facteurs de risque sont présents dès le stade débutant de l'insuffisance rénale. Toutefois, l'atteinte CV peut être prévenue, ou du moins atténuée, par un traitement précoce et régulier des facteurs de risque au cours de la période pré-dialytique.

Les mécanismes de la cardiomyopathie urémique sont multifactoriels et leurs effets sont cumulatifs. L'HVG a pour principaux facteurs de risque l'HTA, l'anémie, la surcharge hydrosodée et l'artériosclérose, tous facteurs accessibles au traitement.

L'athérome accéléré relève de facteurs de risque communs (tels que HTA, tabagisme et diabète) et de facteurs plus spécifiques de l'état urémique (dyslipidémie et stress oxydant) sur lesquels il est également possible d'agir (facteurs modifiables).

La résultante est une cardiomyopathie mixte, hypertensive et ischémique, évoluant vers l'insuffisance cardiaque, encore aggravée par les effets des calcifications valvulaires et artérielles secondaires aux désordres phosphocalciques et de l'occlusion des artères coronaires, cérébrales et périphériques.

L'IRC est un marqueur du risque cardiovasculaire et de décès considérable, quelle que soit la pathologie (SCA, insuffisance cardiaque, HTA...). Quand on regarde les SCA par exemple, on constate qu'ils reçoivent moins d'aspirine, de clopidogrel, de  $\beta$ -bloquant, de statine et ont moins souvent de coronarographie par crainte d'une IR aiguë induite par les produits de contraste, d'où un pronostic détérioré.

En France, il s'agit de la première cause de mortalité et la communauté scientifique internationale reconnaît que les risques de développer ces maladies sont favorisés par le tabac, la sédentarité et une alimentation déséquilibrée. Mais aujourd'hui le phénomène s'avère

mondial, même les pays en voie de développement comme le nôtre aux modes de vie différents sont largement touchés. La prévention et le traitement de ces maladies doivent être placés parmi les axes prioritaires de la recherche scientifique.

Pour l'OMS, la première façon de traiter ces maladies reste "l'application de mesures de prévention » : lutte contre le tabagisme, une pression artérielle ou un taux de cholestérol élevés, l'obésité...

Le traitement cardioprotecteur doit donc devenir une composante essentielle du traitement des patients atteints d'IRC, au même titre que le traitement à visée néphroprotecteur.

L'efficacité préventive de ce traitement dépend de la précocité de sa mise en œuvre dès la période pré-dialytique.

Dans les registres, on constate que les malades à plus haut risque comme les insuffisants rénaux et les dialysés sont les moins bien traités. C'est le temps propice pour agir dans le diagnostic, la prévention et la prise en charge de cette atteinte cardiovasculaire.

L'inertie thérapeutique est définie comme le pourcentage de patients ayant une anomalie des paramètres biologiques reflétant les TMO, mais ne recevant pas de traitement adéquat, c'est l'un des objectifs de notre étude.

Le but de ce travail est d'examiner les TMO de la MRC et la qualité de leur prise en charge chez des patients suivis par 6 néphrologues répartis dans la ville de Béjaia (CHU et 3 cliniques privées), la recherche des événements en rapport avec les troubles du métabolisme minéral et osseux qui constituent le lit des complications cardiovasculaires et d'établir des relations entre ces événements et ces facteurs de risque (inflammation, dyslipidémie, métabolisme phosphocalcique, anémie...) chez le patient hémodialysé au travers de cette étude prospective réalisée de janvier 2020 à décembre 2022.

## PROBLEMATIQUE

Le nombre d'insuffisants rénaux chroniques progresse de manière vertigineuse proportionnellement à une démographie explosive et à une politique de santé publique qui a de tout temps sous-estimé les bénéfices d'une stratégie de prévention bien menée. En 1978 l'Algérie comptait 2 malades par million d'habitants. Aujourd'hui nous arrivons à 100 malades par million d'habitants. Mais, comparée à l'Europe avec 400 malades et au Japon avec 800 malades traités par million d'habitants, l'Algérie ne traite pas la totalité de ses patients.

Sachant qu'il y a 3000 nouveaux insuffisants rénaux chaque année, les capacités du secteur ne permettent de traiter que 1000 patients seulement en moyenne et on devine le sort des autres malades (167).

En Algérie, en 2011, plus de 14500 patients ont été traités par hémodialyse, près de 400 patients ont bénéficié de la dialyse péritonéale et plus de 1000 patients vivaient avec un greffon fonctionnel (dont plus de 900 ont été transplantés en Algérie) (167). Relevant que 10% de la population algérienne présenterait une atteinte rénale, dont 26000 patients dialysés et 1000 en dialyse péritonéale", le Pr Rayane a fait savoir que "15000 insuffisants rénaux sont actuellement en attente d'une greffe rénale, soit un minimum de 500 greffes annuelles à réaliser pour répondre à la demande" [congrès SANDt, Alger 2022].

**Tableau 14. Incidence et prévalence de l'IRCT traitée/million d'habitants au Maghreb [congrès Maghrébin Mauritanie 2023]**

	Algérie	Maroc	Tunisie	Lybie	Mauritanie
<b>Incidence</b>	120	130	130		
<b>Prévalence</b>	627	1111	900	770	341

Cette évolution de l'incidence témoigne des modifications en profondeur des causes d'IRT, mais aussi de l'offre des soins (168). La fréquence relative des néphropathies glomérulaires et interstitielles a diminué de plus de la moitié ; celle de la polykystose rénale est restée stable, alors que les néphropathies vasculaires et/ou diabétiques ont vu leur fréquence augmenter d'une façon exponentielle. En 10 ans, l'incidence secondaire au diabète de type 2 a augmenté de près de 12% par an (169). Le vieillissement de la population et l'augmentation de la fréquence du diabète et de l'HTA sont l'explication principale de la progression du nombre de dialysés.

Si l'insuffisance rénale terminale est la partie visible de l'iceberg, PIRC modérée et préterminale est bien la partie immergée (170). La maladie rénale chronique est sous-estimée, car ignorée : aux USA, 20% seulement des patients ayant une maladie rénale chronique en avaient entendu parler. C'est pourtant aux stades précoces que les efforts de dépistage et de prévention doivent se concentrer.

Comparativement à la population générale, plus l'IRC est évoluée, plus le risque de décès est élevé. Le risque de décès toutes causes confondues est multiplié par 6 chez les patients au stade terminal. Celui de cause cardio-vasculaire est multiplié par 4 chez les insuffisants rénaux au stade préterminal (clairance entre 15 et 29 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>). Les pathologies cardio-vasculaires sont les premières en cause. En effet, l'IRC joue le rôle d'accélérateur, et bien des patients décèdent avant de commencer une dialyse. « Les recommandations européennes de 2007 pour la prise en charge des hypertendus mettent sur un pied d'égalité maladie cardio-vasculaire et pathologie rénale, qui constituent des facteurs de risque à prendre en compte dans la décision thérapeutique, et surtout dans les objectifs tensionnels.

Les maladies cardiovasculaires dans leur ensemble sont la cause la plus fréquente de morbi-mortalité chez l'insuffisant rénal chronique. Elles sont liées à la multitude de facteurs de risques associés chez l'insuffisant rénal, facteurs de risques qui peuvent être aussi bien spécifiques de l'état urémique, que non spécifiques tels qu'on les rencontre dans la population générale.

L'hémodialyse, est une méthode capable de restaurer un milieu intérieur correct chez les dialysés, cependant les complications ostéoarticulaires douloureuses et invalidantes viennent compromettre les excellents résultats de cette technique.

Le bon contrôle du métabolisme phosphocalcique, indispensable à obtenir si l'on veut prévenir les conséquences osseuses de l'urémie (ostéodystrophie rénale), est l'une des tâches les plus rudes du néphrologue. Ce contrôle implique une adaptation rigoureuse de la technique de dialyse et, surtout, une compliance thérapeutique et diététique parfaite du patient. C'est cette dernière qui est le plus difficile à obtenir, les écarts n'ayant qu'exceptionnellement des conséquences aiguës.

Depuis 1960 la compréhension des perturbations du métabolisme phosphocalcique n'a cessé de progresser et de se complexifier.

Longtemps perçu comme un simple déficit de la balance calcique lié au défaut de synthèse de calcitriol de reins altérés, cette défaillance faisait le lit de l'hyperparathyroïdisme secondaire omniprésent et florissant chez les premiers urémiques terminaux survivants par la dialyse. Les calcinoses tumorales étaient fréquentes ainsi que les douleurs osseuses tandis que les fractures étaient parfois spectaculaires comme la double fracture des cols fémoraux rapportée par Drueke en 1974.

Massy reconnu leader des experts de l'ostéodystrophie rénale mettait en scène le rôle essentiel de la PTH supposée toxine urémique systémique et majeure, responsable de polynévrites et de certaines anémies microcytaires avec pool féérique normal.

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

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

La calcithérapie trouvera une nouvelle indication comme chélateur efficace du phosphore.

Les complications iatrogéniques des traitements mettaient à jour une nouvelle complication l'ostéopathie adynamique devenue depuis et pour plusieurs raisons plus fréquentes que l'hyperparathyroïdisme secondaire. Sera imputée en partie à l'excès de freination de la PTH et l'inadéquation des apports de calcium et la concentration calcique du dialysat dans le nouveau contexte. Malluche en 1995 après une série de biopsies osseuses

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

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

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

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

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

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

### **L'hyperparathyroïdisme secondaire**

Problème persistant aussi bien pour le diagnostic que le traitement, tous de mal codifiés en dépit des avancées significatives qui ont complexifiés la compréhension de cette pathologie encore très présente chez les malades rénaux chroniques notamment les hémodialysés.

L'hyperparathyroïdisme secondaire reste à ce jour la forme la plus fréquente de l'ostéodystrophie rénale malgré une régression appréciable de sa prévalence dans beaucoup de centres d'hémodialyse.

Les conséquences de cet emballement de la parathyroïde ne se résument plus aux troubles du métabolisme minéral. Les complications sont très présentes et les complications cardiovasculaires devenues le souci majeur vu le retentissement important sur les morbidités et la mortalité sans oublier le risque fonctionnel (fracturaire).

La physiologie pathologique considère actuellement la rétention phosphatée comme l'initiateur de cet hyperparathyroïdisme, situation potentialisée par les déficits de vitamine D native et de calcitriol.

La découverte et la compréhension du rôle du couple FGF23/protéine Klotho ont mis en évidence la complexité des mécanismes régulateurs et rendu compliquées les perturbations liées à l'état urémique.

La phase initiale de l'hyperparathyroïdie secondaire a un but correctif des troubles du métabolisme minéral d'abord phosphaté puis calcique. A ce stade ces troubles minéraux sont facilement réversibles si le diagnostic est précoce et le traitement adapté.

La persistance des mécanismes initiaux sans intervention médicale appropriée, les glandes parathyroïdes s'emballent dans une hyperplasie des cellules sécrétoires (PTH) devenant insensibles donc résistantes à un traitement idoine mais tardif d'autant que les récepteurs au calcium et à la vitamine D (CaSR & VDR) diminuent en nombre et en sensibilité. La conséquence anatomique est l'hyperplasie des cellules parathyroïdiennes, multiplication d'abord diffuse puis nodulaire voir par la suite de véritables adénomes entraînant une autonomisation complète reflétée par une hypercalcémie permanente (hyperparathyroïdisme autonomisé ou tertiaire). La sanction classique était une ablation chirurgicale total ou subtotale des parathyroïdes, chirurgie actuellement retardée voir annulée par l'efficacité des calcimimétiques disponibles de façon parcimonieuse actuellement dans notre pays.

Le diagnostic précis de cet hyperparathyroïdisme peut être difficile vu le déficit de critères biologiques et la faible spécificité de la PTH dosée dans le sang, dosage encore indispensable malgré les différences entre les troussees présentes dans le commerce.

La biopsie osseuse malgré sa fiabilité excellente est de réalisation difficile de lecture très spécialisée avec des résultats retardés. Elle est abandonnée dans la routine et ses indications sont plus que limités. Des marqueurs osseux deviennent nécessaires pour évaluer le retentissement osseux.

- Pour la démarche thérapeutique, elle a bien évolué depuis les années 60.

En Algérie il ne y'a pas eu d'études récentes sur les troubles minéraux et osseux chez les hémodialysés. L'ambition de notre travail sera de contribuer à mieux connaître l'état de nos patients à travers les troubles du métabolisme phosphocalcique minéraux (calcémie, phosphorémie), hormonaux (vitamine D et PTH). Que représente actuellement dans nos centres de dialyse l'hyperparathyroïdisme secondaire et quelles sont les formes les plus fréquentes.

L'ostéopathie adynamique a-t-elle atteint les mêmes proportions que celles rapportées dans les études et les services très médicalisés.

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

L'application des recommandations diagnostiques des KDIGO 2009 à tous les patients nous permettra d'homogénéiser notre étude.

Les recommandations KDIGO de traitement seront respectées au mieux pour les hémodialysés traités sous notre responsabilité directe pour le groupe CHU tandis que le traitement des malades hors CHU sera de la compétence et des habitudes de leurs médecins.

La population des patients dialysés est une population très hétérogène, du fait de la physiopathologie et de l'histoire de leur maladie rénale même, mais aussi des autres comorbidités et de la polymédication particulièrement importante chez ces patients. De plus, le phénotype de l'HPTS s'est modifié, notamment avec le développement des techniques de dialyses : deux patients peuvent, à dosage de PTH égal, présenter deux états osseux opposés. Or, de nombreuses études considèrent que cette population est homogène, et qu'une stratégie thérapeutique unique peut être appliquée. En réalité, leurs conclusions sont parfois difficilement extrapolables à l'échelle du patient.

La concentration de calcitriol sérique peut se maintenir, bien qu'à des taux inférieurs à la normale, du fait de capacités de synthèse par des tissus autres que le rein. Le phosphate en excès, induit également par la suite une aggravation du déficit en calcitriol par diminution de l'efficacité de la 1-alpha-hydroxylase rénale.

Les calcifications vasculaires survenant au cours de l'urémie et leurs relations avec l'hypercalcémie, l'hyperphosphatémie, la PTH, la vitamine D et le FGF23 ont été étudiées de façon extensive ces dernières années, car elles grèvent le pronostic vital des patients. Leur évaluation clinique est recommandée, mais leur mesure quantitative, bien établie dans des



protocoles de recherche, n'est pas encore vraiment réalisée en pratique quotidienne. Elles sont associées à un niveau de remodelage osseux soit trop élevé, soit trop bas. Dans des conditions de turnover osseux bas et de balance calcique positive (entrées > sorties), l'excès de calcium (d'origine alimentaire ou thérapeutique - calcium per os ou calcium du dialysat) ne peut plus être "tamponné" par le squelette, ce qui aura pour conséquence une hypercalcémie et une augmentation des calcifications vasculaires (171). Ainsi, le remodelage osseux joue un rôle majeur dans les complications extra squelettiques des TMO-MRC, notamment si la balance calcique est anormale, ce qui est souvent le cas chez le dialysé (172). Enfin, les TMO-MRC sont associés à une augmentation du risque de fractures, et ce quel que soit le stade évolutif. Les fractures surviennent du fait des altérations quantitatives (perte osseuse) et qualitatives (troubles de la minéralisation primaire et secondaire, porosité corticale...) du tissu osseux, mais aussi de l'augmentation du risque de chute liée à la myopathie et aux neuropathies périphériques observés au cours de l'urémie.

En somme, l'insuffisance rénale chronique induit une hyperparathyroïdie secondaire dont la physiopathologie est complexe mais de mieux en mieux comprise. Elle résulte de l'action combinée de la rétention de phosphate qui induit une augmentation précoce des concentrations sériques de FGF23, favorise la diminution de la synthèse de calcitriol par le rein et agit directement sur les cellules parathyroïdiennes. La prise en charge précoce de ces troubles, dont les modalités commencent à être mieux définies mais qui sont encore l'objet d'études nombreuses, est le garant d'une amélioration de l'espérance de vie et de la qualité de vie des patients insuffisants rénaux (173).

Notre travail consiste à étudier les troubles minéraux et osseux des hémodialysés chroniques à Béjaia.

## BUT DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude vise à apporter une contribution significative à l'amélioration de la prise en charge des troubles minéraux et osseux chez les patients hémodialysés chroniques, une complication majeure associée à un risque accru de morbi-mortalité. La gestion adéquate de ces troubles revêt une importance primordiale dans le, compte tenu de leur prévalence élevée et de leurs conséquences cliniques graves chez cette population spécifique.

## OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

### ➤ OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal est d'étudier la prévalence des diverses pathologies minéralo-osseuses et d'évaluer la présence et la localisation des calcifications cardiovasculaires.

### ➤ OBJECTIFS SECONDAIRES

1. Un suivi longitudinal qui vise à comparer l'évolution de ces paramètres chez deux groupes de patients : ceux traités au CHU conformément aux recommandations KDIGO 2009, et ceux traités en dehors de ce cadre selon les pratiques individuelles des médecins. Cette comparaison permettra d'analyser les différences dans l'évolution de ces paramètres au fil du temps.
2. Effectuer une analyse comparative entre les résultats obtenus dans cette étude et les recommandations établies par KDIGO 2009, ainsi que les principales études telles que l'étude européenne COSMOS, l'étude française PHOTOGRAPHE et l'étude REIN. Cette comparaison permettra d'évaluer la concordance ou les éventuelles divergences des résultats obtenus dans cette étude par rapport aux résultats des études préexistant

## PROTOCOLES DE L'ETUDE

### I. MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective, longitudinale, descriptive et comparative, qui s'est déroulée sur une période de 3 ans, allant du 01 janvier 2020 au 31 décembre 2022. Elle a été menée dans le service de néphrologie-dialyse du CHU de Bejaia ainsi que dans trois cliniques privées d'hémodialyse de la même ville.

Le schéma de l'étude comprenait une visite d'inclusion, suivie de visites semestrielles, totalisant ainsi quatre visites par patient pendant toute la durée de l'étude.

#### I.1 Matériel (patients) à étudier

##### I.1.1 Taille de l'échantillon

Un total de 80 patientes hémodialysés o été inclus : 40 ont été suivis au CHU de Béjaïa, et 40 dans les 3 unités d'hémodialyse privées.

#### I.2 Modalités de recrutement

##### I.2.1 Les critères d'inclusion

- Les malades âgés de plus de 18 ans et moins de 60 ans (37 hommes et 43 femmes).
- Patients atteints d'insuffisance rénale terminale, avec une clairance de la créatinine inférieure à  $15 \text{ ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$  selon la formule de Cockcroft-Gault, nécessitant une dialyse à vie.
- Patients hémodialysés chroniques stables depuis au moins un an dans leur centre
- Patients ayant un suivi médical bien établi (néphrologue ou médecin dialyseur connu avec un dossier de suivi de bilans cliniques et para cliniques bien archivé).

- Patients suivant un programme d'hémodialyse de quatre heures, trois fois par semaine
- Patients compliant à leurs traitements.

### **1.2.2 Les évènements recensés**

- Pathologie ostéo-articulaire : Douleurs osseuses et articulaires, calcifications, déminéralisation, pathologie fracturaire.
- Complications des troubles minéralo-osseux : œil rouge, prurit, douleurs et déformations.
- Pathologie cardiovasculaire : HTA, calcifications cardiaques et vasculaires.
- Calcifications des tissus mous.
- Pathologie vasculaire périphérique : artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- Décès d'origine cardiovasculaire et estimation du RCV.

### **1.2.3. Critères d'exclusion**

- Patients âgés plus de 60ans pour éviter les problèmes liés à l'ostéoporose.
- Patients porteurs de myélome.
- Patients avec antécédents de corticothérapie longue.
- Patients avec abord vasculaire insuffisamment efficace pour dialyse adéquate.
- Dénutrition patente.
- Anciens hémodialysés multi tarés.
- Malades qui ne pourront être suivis régulièrement pendant la durée de l'étude.

## **I.3 Méthodes appliquées**

### **I.3.1 Type d'étude**

L'étude sera analytique, longitudinale, prospective et comparative. Elle portera sur l'évaluation des marqueurs cliniques et biologiques des troubles minéralo-osseux et MRC stade 5D. (PTH, calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, 25OHvit D). De plus, les éléments liés au risque cardiovasculaire ainsi qu'à la qualité de dialyse (urée avant et après séance de dialyse, Kt/v), les marqueurs de l'inflammation ainsi que les signes radiologiques.

### **I.3.2 Durée de l'étude**

- Durée totale : 03 ans
- Suivi de chaque patient : 18 mois.

### **I.3.3 Lieu d'étude**

Il s'agit d'une étude multicentrique menée dans :

- CHU de Bejaïa : Service de néphrologie, Hôpital Frantz Fanon.
- Cliniques privées de dialyse (3) : Clinique Le Rameau d'Olivier, EHP Dr Rachid Benmerad, Centre d'hémodialyse ACHIFA.

### **I.3.4 Nature et méthode de recueil des données**

- Le recrutement s'est fait parmi les malades hémodialysés (Durée de dialyse dépassant une année).
- Les malades sont examinés par le même néphrologue dans leurs services respectifs.
- **Equipement de la salle**
  - Table d'examen,
  - Pèse-personnes, mètre ruban,

- Electrocardiogramme « ECG »,
- Tensiomètre validé,
- BCM (Body Composition Monitor) : pour estimer le poids sec.
- Ordinateur et imprimante.

### **I.3.5 Méthode de recueil de données**

- Evaluation régulière des marqueurs minéraux tous les 3 mois
- PTH et 25OHvit D, tous les 06 mois pendant 18 mois.
- Evaluation tous les 06 mois des paramètres échographiques et radiologiques
- Suivi régulier et conforme aux recommandations KDIGO du traitement de tout le groupe CHU de Béjaïa et ceux du groupe hors CHU (cliniques privées)

### **I.3.6 Paramètres d'étude**

#### **➤ I.3.6.1 Bilan initial pour tous les patients**

##### **➤ Biochimie**

- Urée sanguine avant et après dialyse pour calcul de la dose de dialyse
- Créatininémie, Protidémie, Albuminémie, bilan hépatique complet
- Calcémie Phosphorémie Phosphatases Alcalines, NFS (Hémoglobine), ferritinémie, CRP,
- Dosage de la 25OHvit D
- Dosage de la PTH avec trousse de deuxième génération.

##### **➤ Imagerie médicale**

- Radiographie de profil gauche de l'abdomen à la recherche de calcifications aortiques abdominales

- Radiographie des deux mains à la recherche de résorption périostée et calcifications vasculaires
- Doppler des carotides et des membres inférieurs à la recherche de calcifications vasculaires
- Echocardiographie pour dépister notamment des calcifications valvulaires.

### ➤ **I.3.6.2 Bilan trimestriel**

#### ➤ **Biochimie**

- Urée sanguine avant et après dialyse
- Créatininémie, Protidémie, Albuminémie, bilan hépatique complet
- Calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines PAL.

### ➤ **I.3.6.3 Bilan semestriel**

- Dosage de la vitamine D native
- Dosage de la PTH avec trousse de deuxième génération identifiée
- Radiographie de profil gauche de l'abdomen
- Radiographie des deux mains
- Doppler des carotides
- Echocardiographie

## **I.4 Paramètres étudiés**

### **I.4.1 Données démographiques**

- Age
- Sexe
- Poids, IMC, PA, pression pulsée,
- Comorbidités et habitudes toxiques (tabagisme, médicaments)

- Activité physique
- Néphropathie causale
- Durée de dialyse
- Dose de dialyse
- Abord vasculaire.

### **I.4.2 Données cliniques**

- L'interrogatoire à la recherche des signes fonctionnels à type de douleurs osseuses, articulaires, fractures spontanées, impotence fonctionnelle, fatigue musculaire, prurit généralisé.
- L'examen physique pour évaluer le poids sec après la séance d'hémodialyse(kg), la taille(cm), la PA (mmHg), l'examen ostéoarticulaire et l'examen cardio-vasculaire PA, FC, PP....).

### **I.4.3 Données biologiques**

- Calcémie (mg/l)
- Phosphatémie (mg/l)
- Produit phosphocalcique ( $\text{mg}^2/\text{l}^2$ )
- Phosphatases alcalines (UI/l)
- PTH 1-84 (pg/l)
- Urée (g/l)
- Taux d'albumine(g/l)
- Taux d'hémoglobine (g/dl)
- Ferritine sérique ( $\mu\text{g/l}$ )



- Cholesterol total, Triglycérides, LDLc, HDLc.

#### I.4.4 Données radiologiques

- **Radiographie standard** intéressant les mains, les poignets, le crâne et le bassin à la recherche de déminéralisation osseuse, résorption des houpes phalangiennes, calcifications vasculaires, géodes, résorption sous périostée.
- **Echographie cervicale** pour évaluer la taille des glandes parathyroïdiennes, et à la recherche de nodules.
- **Scintigraphie parathyroïdienne** afin de préciser s'il s'agit de nodule hyperfixant ou un nodule ectopique selon les indications.
- **Echocardiographie** à la recherche de calcifications cardiaques et vasculaires, atteintes valvulaires, HVG, dysfonction du VG.

L'échocardiographie est réalisée systématiquement une fois tous les 06 mois le jour de non dialyse.

Les examens de radiologie : Radiographie du thorax, ASP, bassin, rachis (calcifications), mains (signes d'hyperparathyroïdie),

#### I.4.5 Modalités thérapeutiques des TMO

Nous avons relevé les différentes thérapeutiques proposées aux patients à savoir :

- **Traitement médical** : Calcium, Vitamine D (native et ou active) et Chélateur du phosphate.
- **Traitement chirurgical (PTx)** : en précisant les indications et la technique.

## I.5 Définitions utilisées

Nous avons défini comme :

- **Calcémie normale** : une valeur entre [85-105mg/l] selon les normes du laboratoire.
- **Phosphatémie normale** : une valeur entre [35-55mg/l] selon les normes du laboratoire.
- **Produit phosphocalcique** : Ca x P (mg<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>) : une valeur normale entre [2975-5775 mg<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>]
- La **PTH** doit être maintenue dans une fourchette de deux à neuf fois la limite supérieure de la trousse utilisée selon les recommandations KDIGO 2009, ce qui correspond à environ [130-585 pg/ml] pour un dosage de 2<sup>ème</sup> génération).
- Une valeur de **ferritinémie** normale est comprise entre [300-500 µg/l] chez les IRCT hémodialysés, vu que chez ces patients un traitement par érythropoïétine nécessite un stock en fer important pour assurer une érythropoïèse efficace.

## I.6 Méthode et définition des facteurs de risque

### I.6.1 Sédentarité (l'os se construit à l'effort)

L'activité physique régulière est définie comme une activité d'endurance de 30 à 45 mn trois fois/semaine correspondant à une heure de marche/jour (JNC VI). L'activité physique est classée en :

- Régulière : patients répondant à la définition,
- Sédentaire : activité limitée presque nulle.

## I.6.2 Tabagisme

Le tabagisme ancien ou récent est recherché à l'interrogatoire. Il est quantifié en paquet/année et les patients sont classés : fumeurs, non-fumeurs et sevrés. Les patients dont le sevrage date de moins d'un an sont considérés comme fumeurs (Framingham).

## I.6.3 Pression artérielle

- Elle est mesurée à l'aide d'un tensiomètre automatique validé type OMRON 705 IT CP II, en position couchée, après un repos de 10 mn et au niveau du bras (sans FAV). Le bras est en position 0 par rapport au cœur et le malade est totalement relâché. Trois mesures à 2 mn d'intervalle sont réalisées.
- Mesure de la PAS, PAD, PP et **La PAM = (PAS + 2 x PAD) / 3**.
- L'HTA est définie chez l'hémodialysé par des chiffres de PAS  $\geq 140$  et/ou PAD  $\geq 90$  avant la séance de dialyse (K/DOQI 2004). (174)

## I.6.4 Paramètres anthropométriques

- **Le poids** : il est mesuré à l'aide d'un pèse-personne validé de type mécanique et de marque SECA. Les patients sont déchaussés et habillés légèrement.
- **La taille** : elle est mesurée à l'aide d'une toise murale fixe, patients déchaussés.
- **L'IMC** : il est calculé automatiquement par le logiciel, un IMC  $> 30\text{kg/m}^2$  définit l'obésité.
- **Le tour de taille** : il est mesuré à mi-distance entre l'ombilic et le rebord costal à l'aide d'un mètre ruban, le patient debout. Il définit l'obésité androïde quand il est supérieur à 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme.

### I.6.5 Lipidogramme

Dosage du cholestérol, HDLc, TG par les méthodes usuelles (Automate Beckman CX9-Cobas 90). Le LDL est calculé par la formule de Friedwald=**Cholestérol T-(HDLc+TG/5)**. Cette formule n'est valable que si les triglycérides sont inférieurs à 4 g/l.

La dyslipidémie est définie par :

- Cholesterol total >2g/l, ATP III.
- LDLc > 1g/l, ATP III.
- HDLc < 0,40 mg/l chez l'homme et < 0,5 g/l chez la femme, ATP III,
- TG > 1,5g/l, ATP III.(175)
- Et ou lorsqu'une notion de traitement hypolipémiant est retrouvée.

### I.6.6 Fibrinogène

La valeur normale du fibrinogène est de 2 à 4 g/l.

### I.7 Méthode d'estimation du RCV

Pour le calcul du score prédictif à 10 ans des événements cardiovasculaires, nous avons eu recours au **modèle de Framingham**.

Le modèle présenté ci-après est un modèle de prédiction de risque d'accidents coronariens adapté par Wilson. Ce modèle utilise les facteurs de risque suivants : âge, cholestérol total (CT) ou LDLc en mmol/l ou en g/l, pression artérielle en mmHg, l'existence établie ou non d'un diabète, l'existence ou non d'un tabagisme.

Le calcul du risque est facilité par l'utilisation d'un logiciel approprié.

A partir de cette formule, les sujets peuvent être classés en 5 catégories de risque ;

- **Risque faible** : probabilité < 5% de faire un accident cardiovasculaire dans les 10 ans
- **Risque modéré** : probabilité de 5 à 10 % ;
- **Risque moyen** : probabilité de 10 à 20 % ;
- **Risque élevé** : probabilité de 20 à 40 % ;
- **Risque très élevé** : probabilité > 40 %

En pratique, on considère comme étant à haut risque les sujets qui, à 10 ans, ont un risque absolu d'accident cardiovasculaire mortel ou non  $\geq 20\%$  (176).

### **I.7.1 Définition des événements cardiovasculaires**

#### ➤ **AVC**

Ce sont manifestations cliniques neurologiques centrales déficitaires transitoires ou définitives documentées à l'imagerie cérébrale (TDM, IRM).

#### ➤ **Artériopathie des membres inférieurs**

Elle sera définie par une IPS < 0.90 ou c'est le cas d'amputation pour artériopathie documentée, une revascularisation ou une sténose documentée (doppler).

#### ➤ **Coronaropathie**

Le diagnostic repose sur des antécédents d'IDM avéré documenté et/ou des signes électriques d'IDM asymptomatiques.

#### ➤ **Décès d'origine cardiaque ou mort subite**

Elle est définie par la survenue d'un décès moins de 01 heure après le début des symptômes, chez un patient cliniquement stable.

## I.8 Méthode d'analyse des données

**Age** : 40ans, **PAS** : 130 mmHg, **PAD** : 80 mmHg, **PP** : 50 mmHg, **PAM** : 97 mmHg, **ancienneté de l'HTA** : 10 ans, **fréquence cardiaque** : 70 bpm, **CT** : 2 g/l, **LDLc** : 1 g/l, **HDLc** : 0,40 g/l chez l'homme et 0,50 g/l chez la femme, **TG** : 1,5 g/l,

- Les comparaisons de variables qualitatives sont effectuées grâce au test du khi-2.
- L'analyse des corrélations bivariées est réalisée à l'aide du test de Pearson.
- Nous avons apprécié la relation entre la durée de l'IRC, l'HVG, les calcifications cardiovasculaires et les niveaux tensionnels (PAS et PP)
- Le test Khi-2 a été utilisé pour la comparaison des pourcentages et le test de Fisher pour la comparaison des moyennes et enfin une analyse multivariée utilisant un modèle de régression logistique.
- L'estimation de l'Odds ratio est calculée pour toutes les variables.
- La médiane de chaque paramètre a permis de définir à chaque fois deux groupes de patients (mesure supérieure ou égale à la médiane et mesure inférieure à la médiane).
- Une valeur est jugée significative si  $p < 0,05$ .
- L'Odds ratio est présenté avec un intervalle de confiance de 95%.
- La saisie des données, l'analyse descriptive et le traçage de graphes ont été réalisés aux moyens de logiciels : **Excel 2019 et SPSS 22.0.**

## II. RESULTATS

Pendant la période de janvier 2020 à décembre 2022, une cohorte de 80 patients répondant aux critères d'inclusion a été suivie. Les patients ont été répartis en deux groupes distincts :

- Le groupe CHUB : 40 patients.

- Le groupe privé : 40 patients.

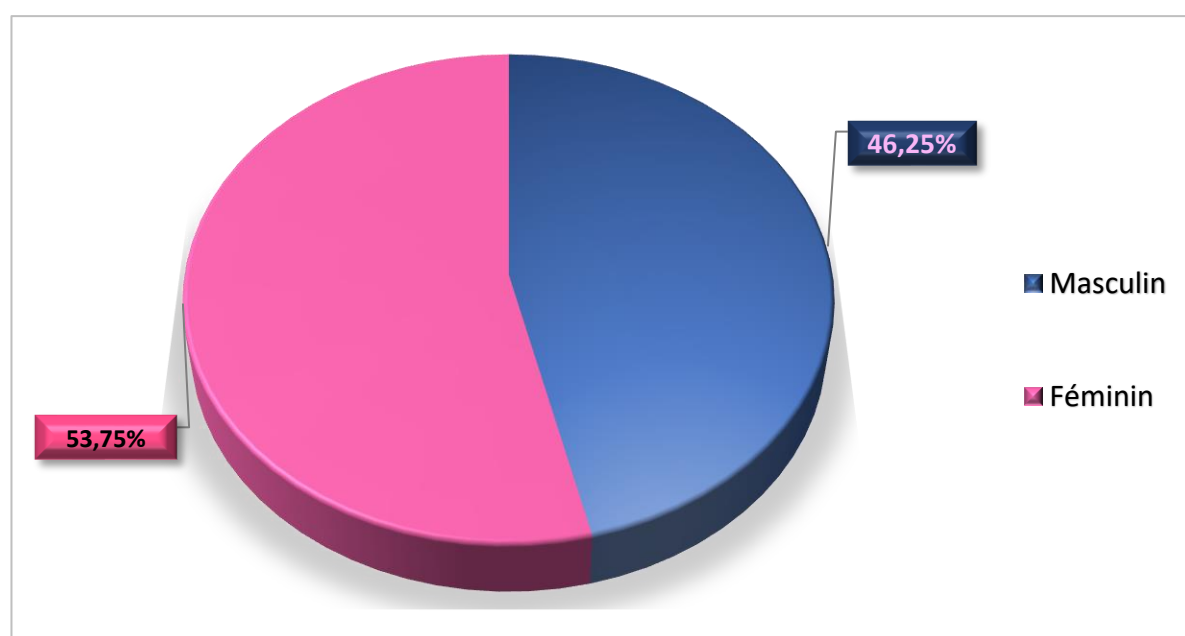
## II.1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

### II.1.1 Répartition selon le sexe

Parmi les patients inclus, il y avait 37 hommes et 43 femmes, représentant respectivement 46,25% et 53,75% de la population totale. Il y avait une prédominance féminine avec un sexe ratio de 1,16.

**Tableau 15. Répartition des patients selon le sexe**

Sexe	Nombre	%
Masculin	37	46.25
Féminin	43	53.75
Total	80	100



**Figure 62. Répartition des patients selon le sexe**

## II.1.2 Répartition selon l'âge

La moyenne d'âge de la population étudiée est de  $42,21 \pm 10,63$  ans avec des extrêmes d'âge allant de 18 à 58 ans. Il n'y a pas de différence significative d'âge entre les deux sexes.

**Tableau 16. Distribution des patients en fonction de l'âge**

Moyenne	Médiane	Mode	Ecart-type	Min	Max
42,21	42	50	10,23	17	58

La répartition des âges présente une forme unimodale, avec un pic de fréquence observé dans la tranche d'âge de 40 à 49 ans, qui représente 33,75 % de la population étudiée. Cette répartition est similaire dans les deux sexes. Elle est la même dans les 2 sexes (Khi 2= 5,12, p= 0.04).

**Tableau 17. Répartition des patients selon l'âge**

Groupe des âges (ans)		Femmes		Hommes		Total	
		n	%	n	%	n	%
18-20	18-20	5	6,25	4	5	9	11,25
	20-29	6	7,75	5	6,25	11	13,75
	30-39 ans	10	12,5	5	6,25	15	18,75
	40-49 ans	14	17,75	13	16,25	27	33,75
	50-60 ans	8	10	10	12,5	18	22,5
	<b>Total</b>		<b>43</b>	<b>53,75</b>	<b>37</b>	<b>46,25</b>	<b>80</b>



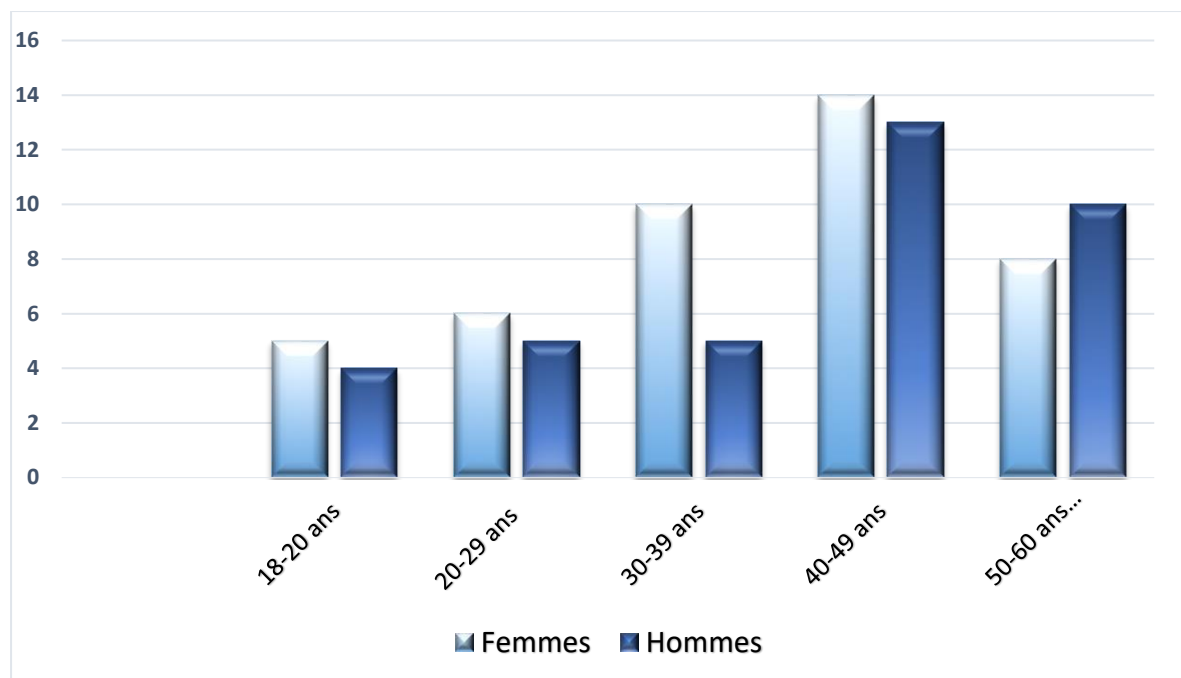


Figure 63. Répartition des patients selon le sexe et l'âge

### II.1.3 Néphropathies initiales

Seulement 7,5% des patients (n=6) ont bénéficié d'une ponction biopsie rénale avec étude anatomo-pathologique. Les principales causes de mise en dialyse dans notre population sont les suivantes :

- **Néphropathies glomérulaires** : 17 cas soit 21,25 % (fréquence de l'HTA et de la protéinurie abondante).
- **Néphropathies tubulo-interstitielles** : 6 cas soit 7,5 % (évolution lente et HTA tardive),
- **Néphropathies vasculaires** : 10 cas (12,5 %) : fréquence de l'HTA sévère au premier plan,
- **Néphropathies héréditaires** : 3 cas (3,75%) essentiellement polykystose rénale autosomique dominante (2) et de syndromes d'Alport (1),
- **Diabète type 2** : 12 cas (15%).

- **Néphropathies indéterminées** : 32 cas (40%) : la néphropathie à l'origine de la mort rénale demeure non étiquetée chez environ la moitié des patients.

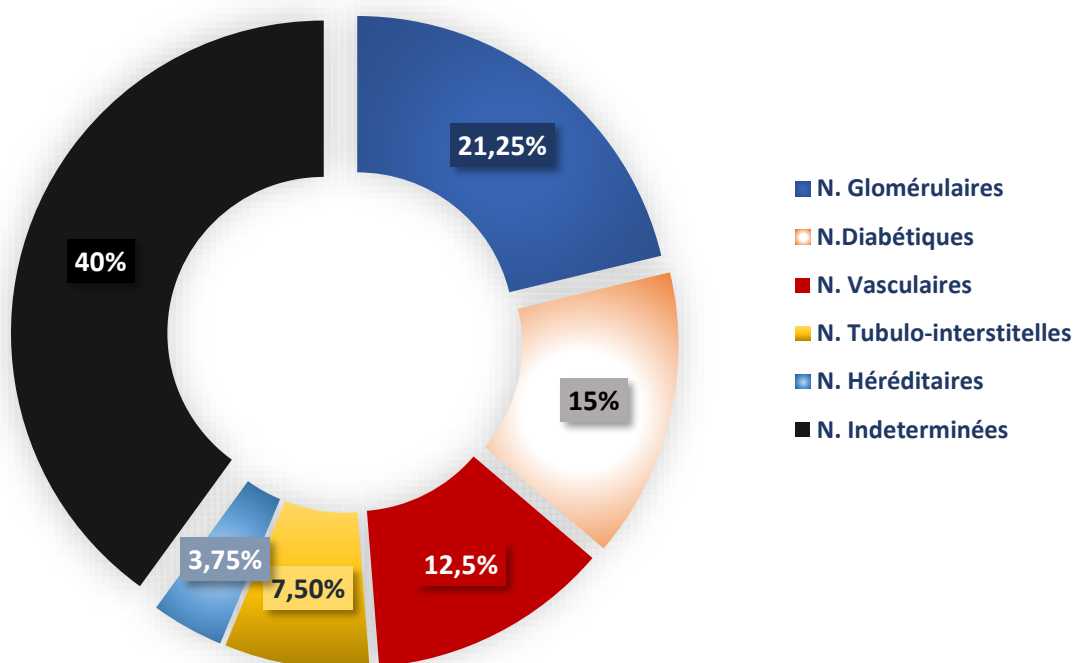


Figure 64. Répartition des patients selon la néphropathie initiale

#### II.1.4. Antécédents personnels

A l'inclusion 65 % (n=52), étaient déjà connus hypertendus. 15% des patients étaient diabétiques (n=12), et 17,5% étaient Tabagiques et plus de la moitié des patients présentaient maladie cardiovasculaire

#### II.1.5. Antécédents familiaux

La recherche systématique d'antécédents familiaux chez les parents de 1<sup>er</sup> degré (ascendants et descendants) a révélé les résultats suivants :

Tableau 18. Principaux antécédents familiaux

	Hommes	Femmes	TOTAL
<b>HTA</b>	11	13	<b>24</b>
<b>Néphropathies</b>	5	4	<b>9</b>
<b>AVC</b>	7	4	<b>11</b>
<b>Evénement coronarien</b>	1	0	<b>1</b>
<b>Mort subite</b>	0	2	<b>2</b>

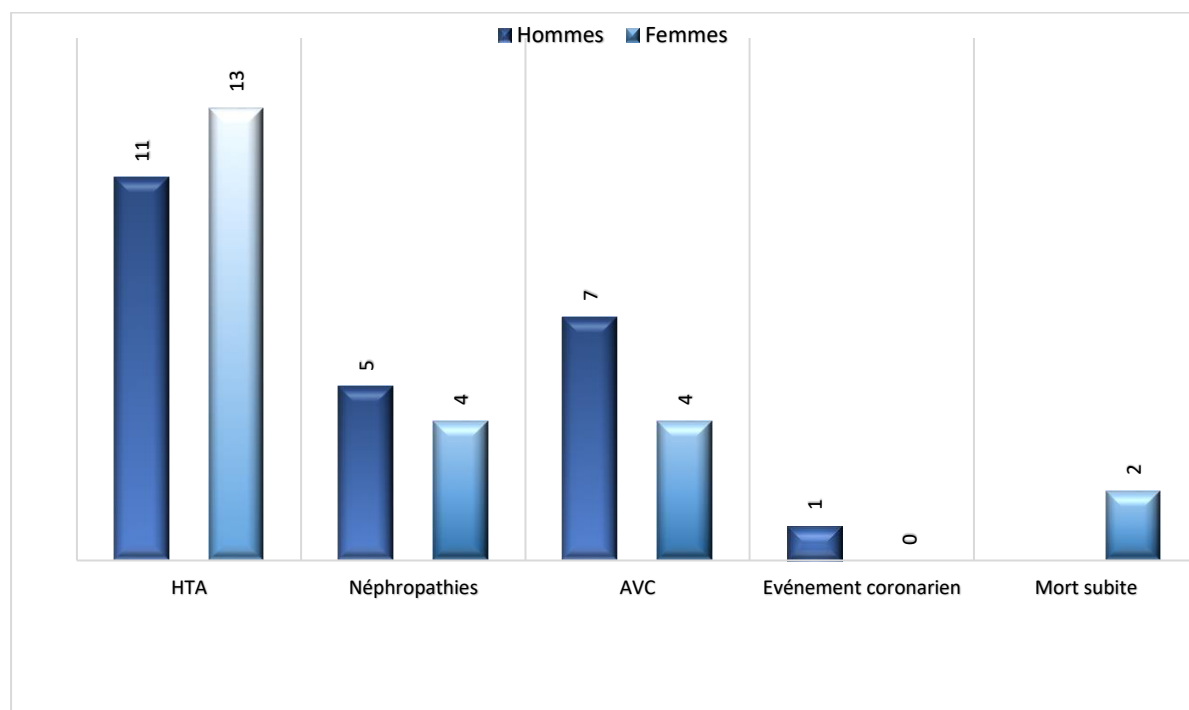


Figure 65. Prévalence des principaux antécédents familiaux chez les parents de 1<sup>er</sup> degré, selon le sexe

## II.2 ETAT DES MALADES

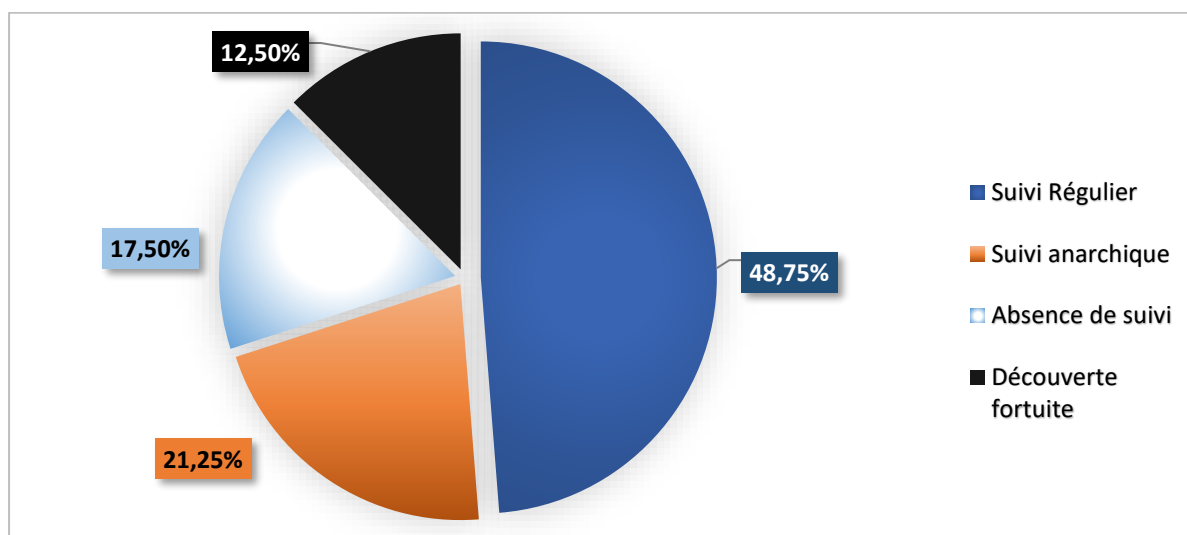
### II.2.1 Interrogatoire

#### II.2.1.1 Notion de suivi

On recherche particulièrement la notion de suivi en pré-dialyse, sa qualité, ainsi que sa durée. Environ la moitié des patients sont issues de notre consultation (39 patients). Dans 10%, c'est l'urémie qui inaugure le tableau, car l'IRC peut être totalement asymptomatique et se révéler au stade terminal. La qualité du suivi en pré-dialyse est illustrée dans le tableau 20.

**Tableau 19. Suivi des patients en pré-dialyse**

Notion de suivi	Nombre	%
Suivi régulier	39	48,75
Suivi anarchique	17	21,25
Absence de suivi	14	17,5
Découverte fortuite	10	12,5



**Figure 66. Suivi des patients en pré-dialyse**

### II.2.1.2 Les thérapeutiques reçues

La plupart des patients qui sont suivis dans notre consultation sont déjà sous un traitement conservateur comprenant du calcium, fer, foldine, diurétiques, vitamine D...

Cependant, l'utilisation de statines a diminué au fil de l'étude, atteignant 10% à la fin, en raison du manque d'études concluantes sur leur efficacité en dialyse.

En revanche, l'EPO, bien qu'étant une molécule coûteuse, avec de nombreux génériques, a réduit l'utilisation des transfusions sanguines et reste d'utilisation courante en pré-dialyse et en dialyse.

#### ➤ Les antihypertenseurs

Sur 52 patients (65% de la population) connus hypertendus, seulement 50% (26 patients) prennent correctement leur traitement, 20 patients prennent leurs médicaments de manière anarchique et 6 autres patients ne reçoivent aucun traitement (Voir le tableau 21). Les IEC demeurent la classe la plus prescrite dans cette population. La posologie moyenne de furosémide utilisée est de 400 ±80 mg/jour.

#### ➤ Thérapeutiques des TMO

Plus de la moitié des patients recevaient de la vit D (surtout Alfacacidol) et du calcium. Seul 10% des patients étaient sous Sevelamer. Le Sevelamer « RENAGEL® », acteur principal contre l'hyperphosphatémie et les calcifications cardiovasculaires, prescrit essentiellement au CHU de Béjaïa. un nouveau générique appelé "FOSEAL®" a fait son apparition dans nos unités de dialyse. Quant au Cinacalcet « MIMPARA® », il laisse place à un générique qui est l'ENDOLET®

Tableau 20. Les différentes thérapeutiques de nos patients durant le suivi

	Inclusion		FIN 2020		FIN 2021		FIN 2022	
	n	%	N	%	n	%	n	%
<b>IEC</b>	<b>15</b>	18,75	<b>18</b>	<b>22,5</b>	<b>19</b>	<b>23,75</b>	<b>24</b>	<b>30</b>
<b>ARA II</b>	<b>12</b>	15	<b>16</b>	<b>20</b>	<b>18</b>	<b>22,5</b>	<b>28</b>	<b>35</b>
<b>I. calciques</b>	<b>12</b>	15	<b>6</b>	7,5	<b>8</b>	10	<b>5</b>	6,25
<b>β bloquants</b>	<b>12</b>	15	<b>4</b>	5	<b>4</b>	5	<b>3</b>	3,75
<b>α bloquants</b>	<b>4</b>	5	<b>1</b>	1,25	<b>2</b>	2,5	<b>1</b>	1,25
<b>Spironolactone</b>	<b>4</b>	5	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0
<b>Furosémide</b>	<b>38</b>	<b>47,5</b>	<b>74</b>	<b>92,5</b>	<b>40</b>	<b>50</b>	<b>18</b>	<b>22,5</b>
<b>Thiazides</b>	<b>12</b>	15	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0
<b>Statines</b>	<b>14</b>	17,5	<b>10</b>	12,5	<b>12</b>	15	<b>8</b>	10
<b>Aspirine</b>	<b>10</b>	12,5	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0
<b>Vitamine D</b>	<b>35</b>	<b>43,75</b>	<b>78</b>	<b>97,5</b>	<b>75</b>	<b>93,75</b>	<b>74</b>	<b>92,5</b>
<b>Sevelamer</b>	<b>12</b>	15	<b>16</b>	<b>20</b>	<b>22</b>	<b>27,5</b>	<b>24</b>	<b>30</b>
<b>Calcium</b>	<b>68</b>	<b>85</b>	<b>70</b>	<b>87,5</b>	<b>74</b>	<b>92,5</b>	<b>76</b>	<b>95</b>
<b>Cinacalcet</b>	<b>8</b>	10	<b>15</b>	18,75	<b>24</b>	<b>30</b>	<b>26</b>	<b>32,5</b>
<b>Fer et foldine</b>	<b>45</b>	<b>56,25</b>	<b>72</b>	<b>90</b>	<b>70</b>	<b>87,5</b>	<b>70</b>	<b>87,5</b>
<b>EPO Inj</b>	<b>6</b>	7,5	<b>25</b>	<b>31,25</b>	<b>30</b>	<b>37,5</b>	<b>32</b>	<b>40</b>

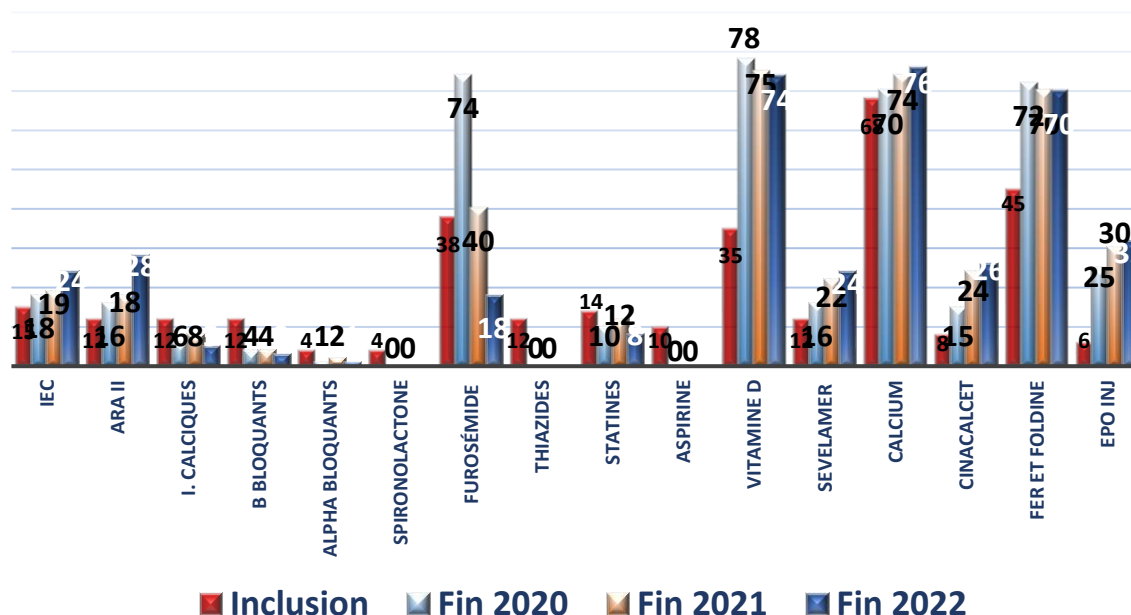


Figure 67. Les différentes thérapeutiques reçues par nos patients durant le suivi

## II.2.2 Caractéristiques cliniques

### ➤ La douleur osseuse

C'est le maître symptôme, observé chez 44 patients à l'inclusion (55%), déformations osseuses (13 cas), œil rouge (8 cas) soit 10%, prurit généralisé (22 cas) soit 27,5%.

### ➤ Diurèse résiduelle à l'inclusion

Tableau 21. Diurèse à l'entrée en hémodialyse

Diurèse	Anurique	Oligurique	Conservée	Polyurie	TOTAL
Nombre	68	12	0	0	80
Pourcentage	85%	15%	0%	0%	100%

NB : Le délai moyen d'installation de l'anurie est de  $8 \pm 1,5$  mois.

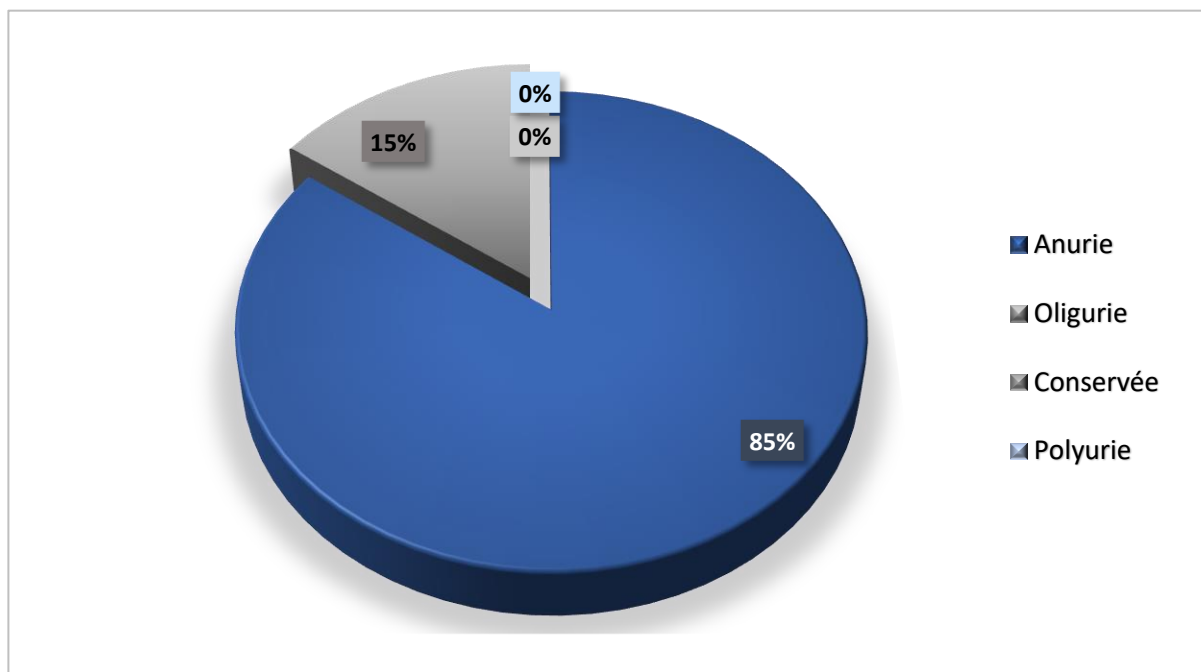


Figure 68. Diurèse à l'entrée en hémodialyse

### ➤ Durée de dialyse

La durée moyenne d'hémodialyse dans notre étude était de  $7,5 \text{ ans} \pm 3,3 \text{ ans}$ . Parmi les patients inclus, 49 avaient une durée d'hémodialyse inférieure ou égale à 10 ans, tandis que 31 patients présentaient une durée supérieure à 10 ans. Un patient dépasse la trentaine d'année en dialyse.

Tableau 22. Répartition des patients selon la durée de l'hémodialyse

Durée d'hémodialyse	Nombre de patients	%
$\leq 10 \text{ ans}$	49	61,25
$> 10 \text{ ans}$	22	27,5
$> 20 \text{ ans}$	8	10
$> 30 \text{ ans}$	1	1,25



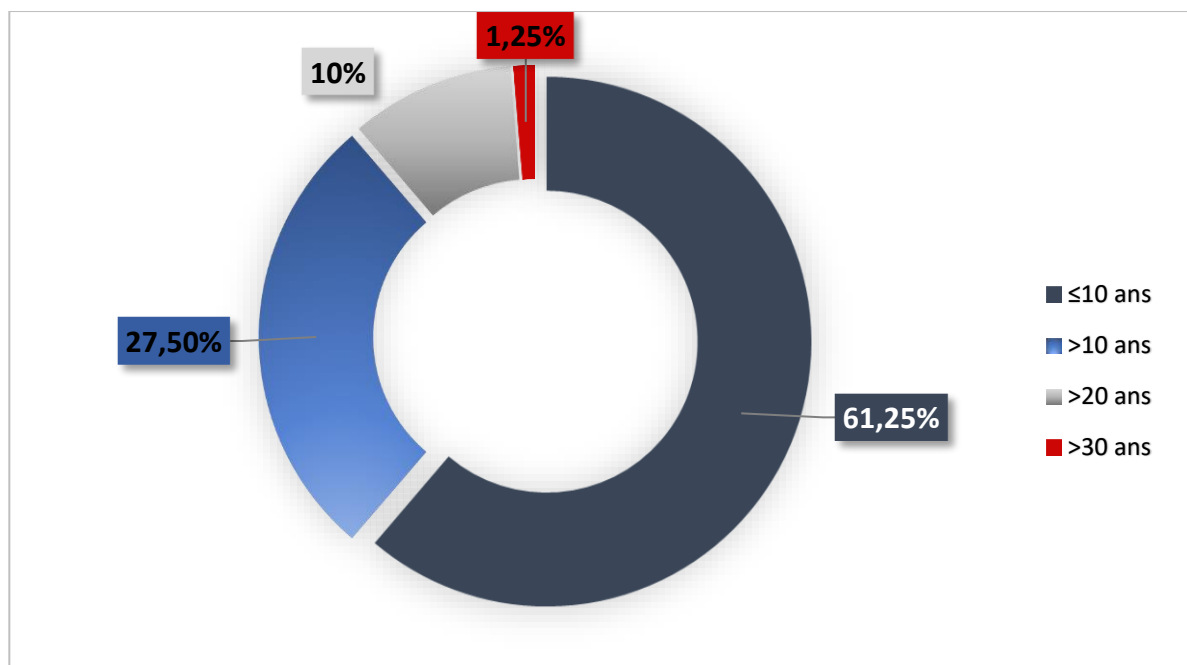


Figure 69. Répartition des patients selon la durée de l'hémodialyse

### ➤ Autres manifestations cliniques

L'état clinique des patients durant cette période est résumé dans le tableau 24. Ce dernier se divise en 3 groupes de symptômes.

- Les symptômes liés à l'urémie qui dominent le tableau clinique,
- Les symptômes cardiovasculaires,
- Les symptômes des troubles du métabolisme minéralo-osseux.

Tableau 23. Symptomatologie clinique (fonctionnelle et physique) durant le suivi

	Inclusion		Fin 2020		Fin 2021		Fin 2022	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Urémie</b>								
<b>A.E.G</b>	72	90	15	18,75	12	15	8	10
<b>Pâleur conjonctivale</b>	72	90	55	68,75	30	37,5	20	25
<b>Fièvre</b>	20	25	3	3,75	3	3,75	2	2,5
<b>Diurèse (anurie)</b>	68	85%	51	6,75	60	75	65	81,25

Symptomatologie TMO		n	%	n	%	n	%	n	%
Prurit		22	27,5	10	12,5	8	10	12	15
Douleurs osseuses		44	55						
Œil rouge		8	10						
Convulsions		6	7,5	1	1,25	2	2,5	2	2,5
Dyspnée de Kusmaul		8	10	0	0	0	0	0	0
Coma urémique		2	2,5	0	0	0	0	0	0
Déficit moteur		0	0	1	1,25	1	1,25	1	1,25
Symptomatologie cardiovasculaire		n	%	n	%	n	%	n	%
Angor		2	2,5	1	1,25	0	0	2	2,5
Assourdissement B.C		10	12,5	6	7,5	8	10	8	10
Palpitations		26	32,5	30	40	12	15	26	32,5
Syncope		0	0	0	0	0	0	1	1,25
Rythme irrégulier		12	15	5	6,25	2	2,5	13	16,25
Hépatomégalie		2	2,5	2	2,5	5	6,25	3	3,75
Turgescence des jugulaires		12	15	0	0	1	1,25	1	1,25
Ischémie des MI		0	0	0	0	0	0	1	1,25
Symptomatologie commune		n	%	n	%	n	%	n	%
Dyspnée	Repos	8	10	8	10	9	11,25	7	8,75
	Effort	45	56,25	20	25	12	15	29	36,25
Œdèmes des MI		70	85,5	3	3,75	2	2,5	6	7,5
HTA		74	92,5	50	62,5	25	31,25	28	35

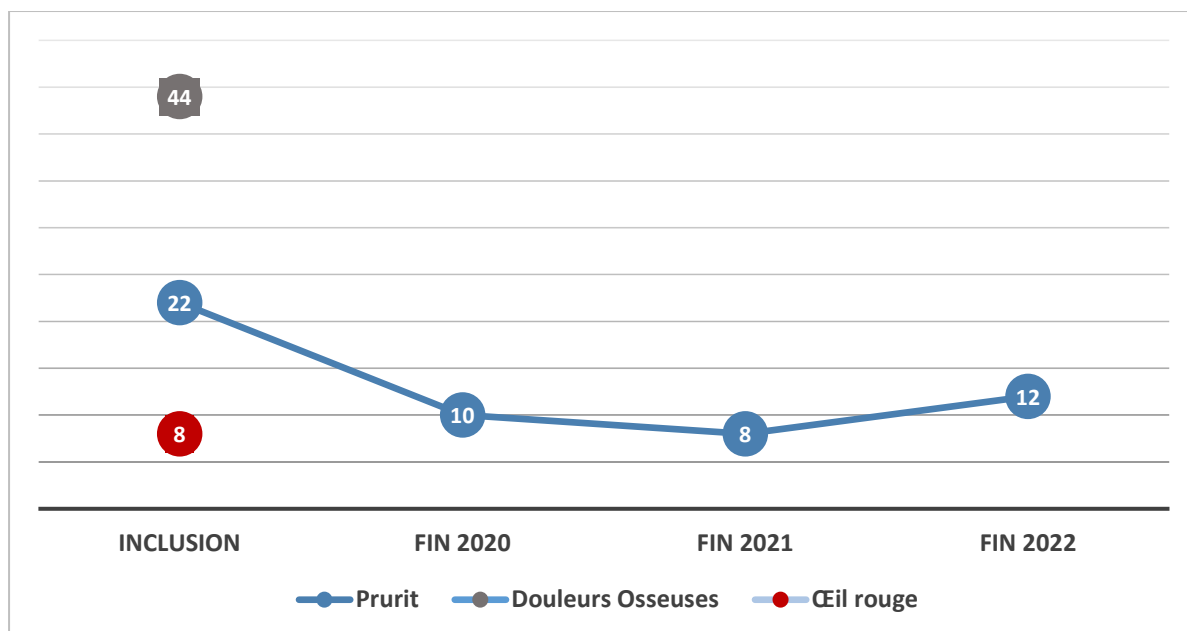


Figure 70. La symptomatologie des TMO retrouvée chez les patients durant le suivi

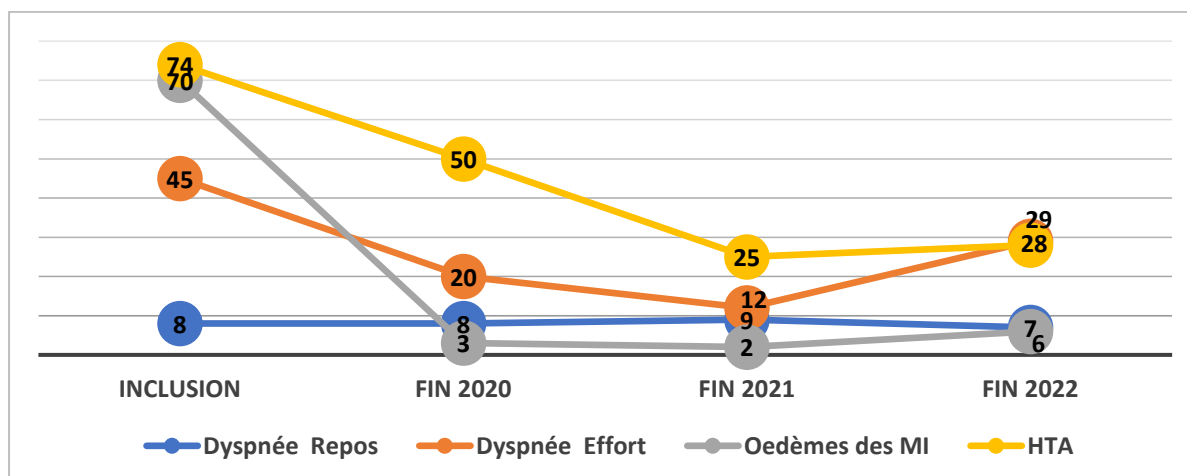
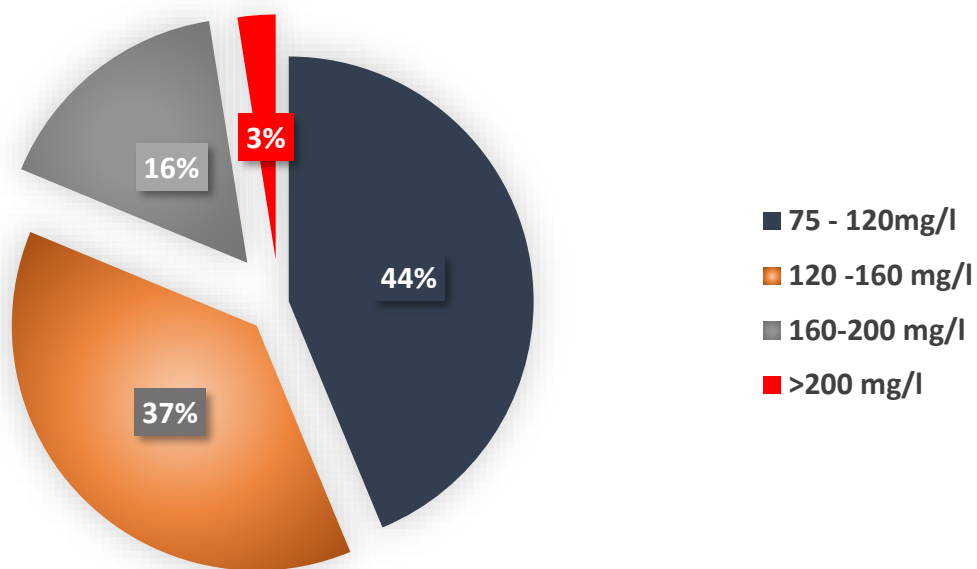


Figure 71. La symptomatologie commune retrouvée chez les patients durant le suivi

### II.2.3 Caractéristiques biologiques

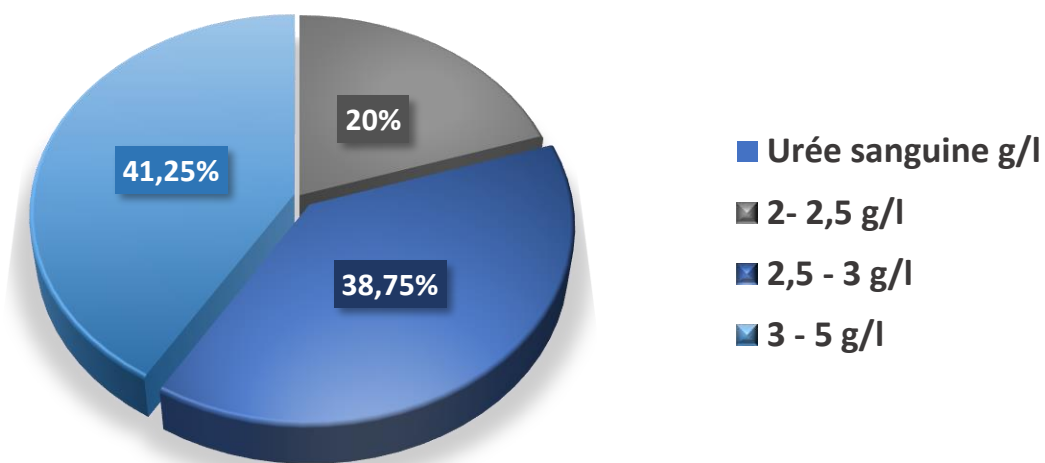
Le maître symptôme biologique est l'élévation des substances azotées : urée et créatinine plasmatiques observée chez tous les patients.

➤ **Créatinine plasmatique**



**Figure 72. Répartition des patients selon les valeurs de la créatininémie à l'inclusion**

➤ **Urée sanguine**

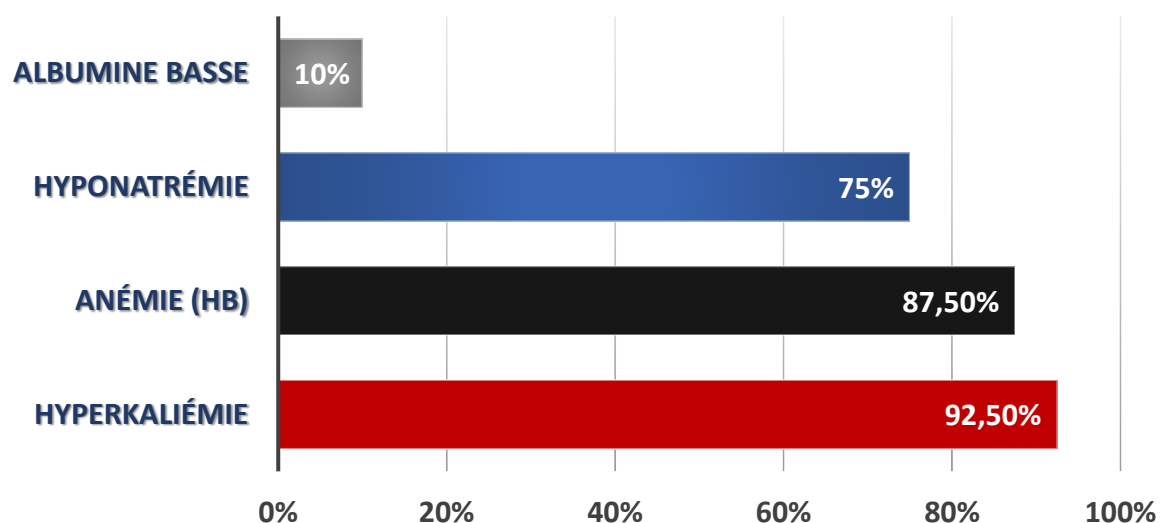


**Figure 73. Répartition des patients selon les valeurs de l'urée sanguine à l'inclusion**

Les signes biologiques se résument à l'anémie (87,5%), hyponatrémie (75%), hyperkaliémie (92,5%), acidose métabolique. Les principales anomalies biologiques enregistrées de l'inclusion jusqu'à la fin de l'étude sont résumées dans le tableau 25.

Tableau 24. Les principales anomalies biologiques enregistrées durant le suivi

Paramètre	Inclusion		Fin 2020		Fin 2021		Fin 2022	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hyperkaliémie	74	<b>92,5</b>	20	<b>25</b>	8	<b>10</b>	6	<b>7,5</b>
Anémie (Hb)	70	<b>87,5</b>	64	<b>80</b>	30	<b>37,5</b>	16	<b>20</b>
Glycémie > 1,26 g/l	5	<b>6,25</b>	3	<b>3,75</b>	1	<b>1,25</b>	2	<b>2,5</b>
Intolérance au glucose	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	2	<b>2,5</b>	4	<b>5</b>
Hypercholestérolémie	16	<b>20</b>	14	<b>17,5</b>	17	<b>21,25</b>	14	<b>17,5</b>
Hyper TG	28	<b>35</b>	30	<b>37,5</b>	34	<b>42,5</b>	32	<b>40</b>
Hyperparathyroïdie	30	<b>37,5</b>	36	<b>45</b>	38	<b>47,5</b>	41	<b>51,25</b>
Hypocalcémie	65	<b>81,25</b>	40	<b>50</b>	31	<b>38,75</b>	15	<b>18,75</b>
Magnésémie élevée	33	<b>41,25</b>	17	<b>21,25</b>	15	<b>17,75</b>	9	<b>11,25</b>
Hyperphosphorémie	68	<b>85</b>	41	<b>51,25</b>	14	<b>17,5</b>	16	<b>20</b>
Ca x P (>65mg/dl)	32	<b>40</b>	25	<b>31,25</b>	20	<b>25</b>	17	<b>21,25</b>
Hyponatrémie	60	<b>75</b>	10	<b>12,5</b>	4	<b>5</b>	6	<b>7,5</b>
Kt/v bas	-	-	22	<b>27,5</b>	12	<b>15</b>	15	<b>18,75</b>
Fibrinogène augmenté	33	<b>41,25</b>	21	<b>26,25</b>	25	<b>31,25</b>	26	<b>32,5</b>
Albumine basse	8	<b>10</b>	10	<b>12,5</b>	10	<b>12,5</b>	13	<b>16,25</b>



**Figure 74. Les paramètres biologiques phosphocalciques retrouvés enregistrés à l'inclusion**

La prévalence de l'HPTS est de 51,25% à la fin de l'étude ce qui représente 41 patients.

La qualité de la dialyse est appréciée par des éléments biologiques qui se résument en un index Kt/V de l'urée, pratiqué une fois par an.

## II.2.4 Caractéristiques radiologiques

### ➤ Téléthorax

- L'indice cardio-thoracique (ICT) était augmenté chez 12 patients (15 %).
- Des images d'OAP : opacités floconneuses bilatérales (8 cas : 10%),

Au moment de l'inclusion, 8 patients présentaient des épanchements pleuraux, ce qui représente 10% de l'échantillon. Parmi les patients inclus, 2 cas (2,5%) présentaient des pneumopathies bilatérales, tandis que 4 cas (5%) avaient des pneumopathies unilatérales.

➤ **ASP**

- Calcifications vasculaires : 9 cas (vaisseaux iliaques et aorte thoracique), lithiases radio-opaques chez 4 patients (5%) et néphrocalcinose bilatérale chez 3 patients (3,75%).

➤ **Echographie rénale**

- Reins diminués de taille chez 77 patients (96,25%) avec perte de la différenciation cortico-médullaire.
- Dans les limites de la normale dans 3 cas à l'inclusion, témoignant de la rapidité d'installation de l'IRC.

**II.2.4.4 Radio des mains**

- Signes d'hyperparathyroïdie : 40 patients (50%).

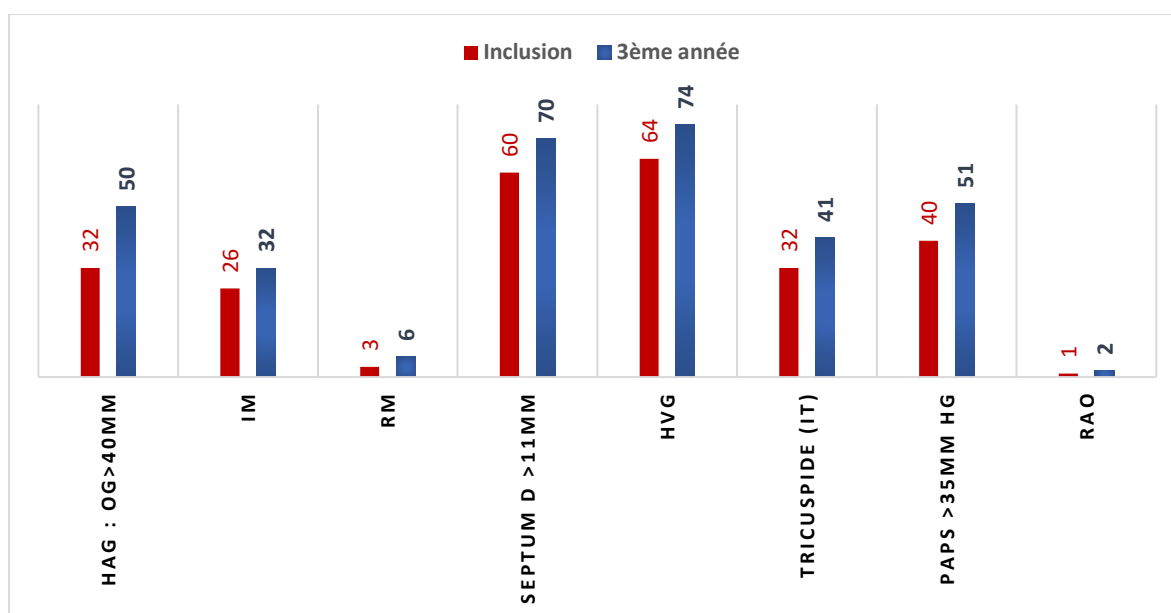
**II.2.5 Données échocardiographiques**

- L'HVG était l'anomalie morphologique la plus fréquente.
- L'hypokinésie est retrouvée à la fin de l'étude chez 7 patients soit 8,75%.
- Les calcifications cardiaques : 30 cas soit 37,50% avec un cas de RAO serré (1,25%)

**Tableau 25. Synthèse des anomalies cardiaques observées à l'échocardiographie**

Anomalies observées	Inclusion		3ème année	
	N	%	n	%
<b>HAG: OG&gt;40mm</b>	32	<b>40</b>	50	<b>62,5</b>
<b>IM</b>	26	<b>32,5</b>	32	<b>42,5</b>
<b>RM</b>	3	<b>4</b>	6	<b>8</b>
<b>Septum D &gt;11mm</b>	60	<b>80</b>	70	<b>87,5</b>

<b>HVG</b>	64	<b>80</b>	74	<b>92,5</b>
<b>Tricuspide (IT)</b>	32	<b>40</b>	41	<b>51,25</b>
<b>PAPs &gt;35mm Hg</b>	40	<b>50</b>	51	<b>63,75</b>
<b>Rao</b>	1	<b>1,25</b>	2	<b>2,5</b>



**Figure 75. Synthèse des anomalies cardiaques retrouvées à l'échocardiographie durant le suivi**

## II.2.6 Caractéristiques des groupes étudiés

Notre population a été divisée en deux groupes : voir le tableau 12.

- **Groupe I** : Avec troubles minéralo-osseux à l'inclusion (15 patients) ;
- **Groupe II** : Sans troubles minéralo-osseux à l'inclusion (65 patients).

Le groupe I avait un âge moyen significativement supérieur à celui du groupe II ( $p < 0,001$ ). Les patients du groupe I avaient plus fréquemment des antécédents d'HTA soit et de tabagisme que le groupe II.



Les patients du groupe 2 étaient significativement plus maigres ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 26. Caractéristiques initiales des groupes étudiés**

	<b>Groupe I avec TMO</b>	<b>Groupe II sans TMO</b>	<b>P</b>
<b>Age</b>	50 ± 9,14	29,98 ± 10,11	0,001
<b>Sexe masculin</b>	11 (73,33%)	26	0,05
<b>Antécédents CV P</b>	3	0	0,04
<b>Antécédents CV F</b>	8	14	0,03
<b>Tabac</b>	11	16	0,006
<b>IMC</b>	25,48 ± 5,23	22,53 ± 4,32	0,001
<b>Hémoglobine</b>	7,6 ± 1,44	9,2 ± 2,16	0,04
<b>Urée</b>	3,2	1,7	0,04
<b>HTA</b>	14 (93,33%)	55 (84,6%)	0,03
<b>Hypotension</b>	2	0	0,01
<b>HVG</b>	14	50	0,02
<b>N. Glomérulaire</b>	13	11	0,02
<b>N. T. interstitielle</b>	2	10	0,03
<b>CRP &gt; 5</b>	11	9	0,01
<b>Statines</b>	10	4	0,004

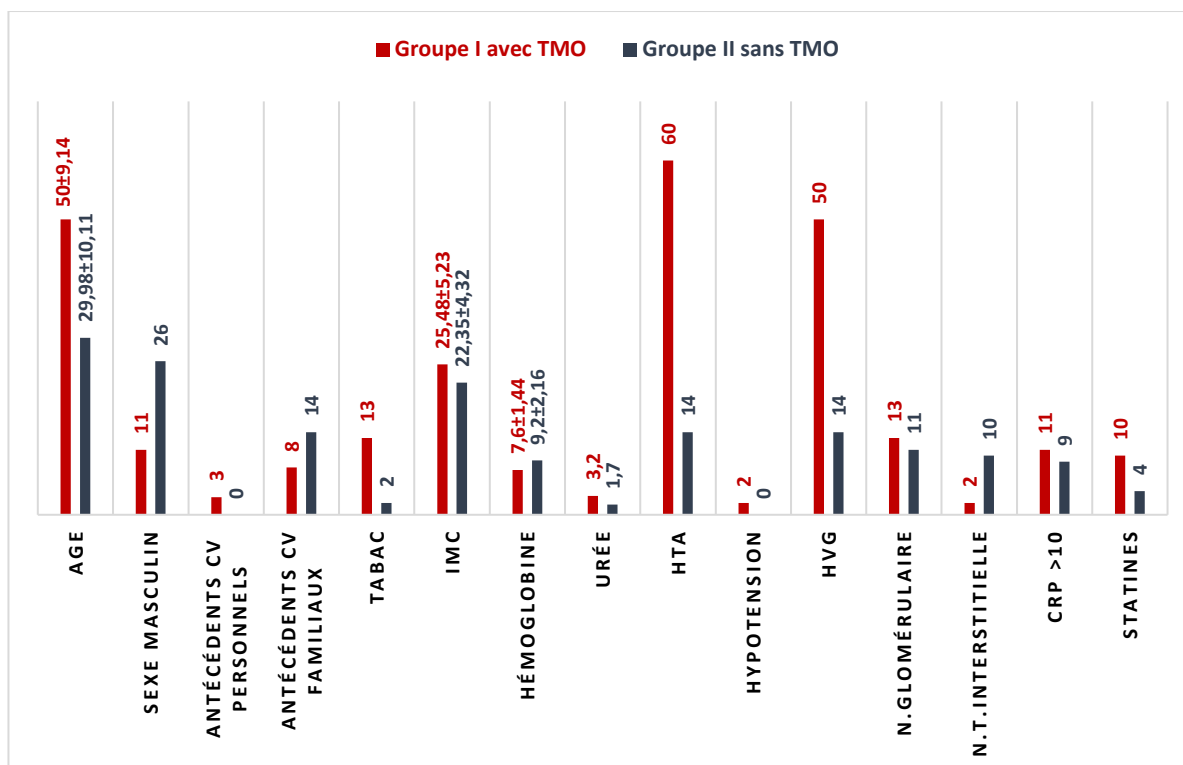


Figure 76. Caractéristiques initiales des groupes étudiés

## II.2.7. Abord vasculaire

Aucun patient n'a bénéficié d'un abord vasculaire temporaire, tous les patients inclus avaient d'une FAV, parmi eux, 51 patients possédaient une FAV radiale ce qui représente 63,75 % de l'échantillon, tandis que 29 patients avaient une FAV humérale soit 36,25 % de l'échantillon.

La dose de dialyse administrée était de 4 heures par séance, avec une fréquence de 3 séances par semaine.

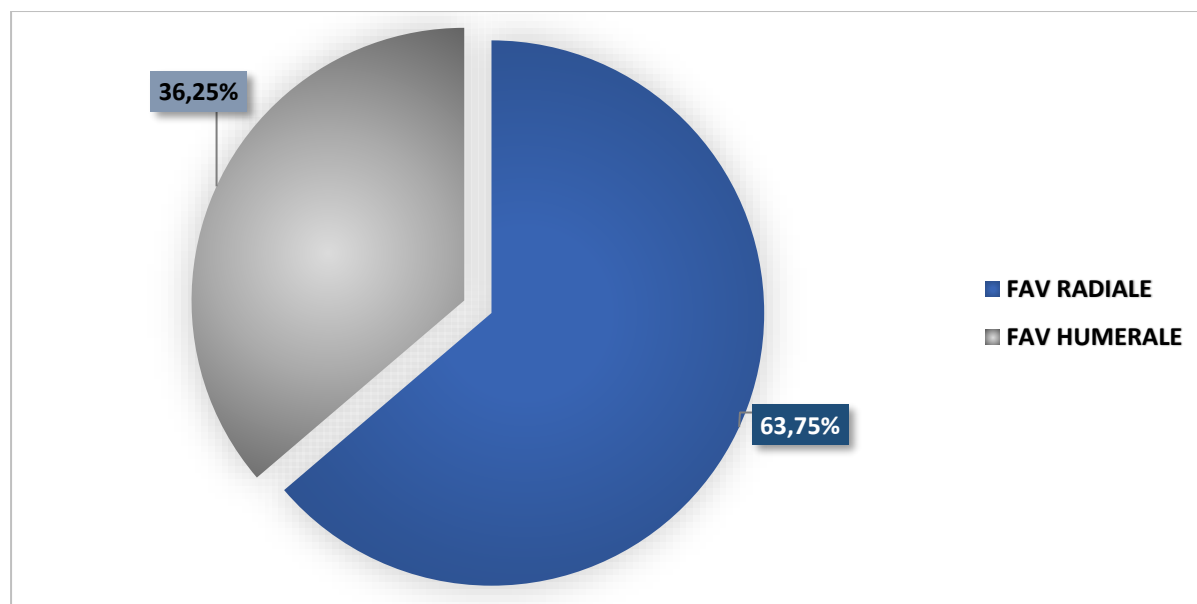


Figure 77. Répartition des patients selon la FAV

Tableau 27. Kt/v bas

Kt/v bas	2020		2021		2022	
	n	%	n	%	N	%
	22	27,50%	12	15%	15	18,75%

### III.OBJECTIF PRINCIPAL

- Déterminer la prévalence des différentes pathologies minéralo-osseuses chez les patients hémodialysés chroniques, ainsi que d'évaluer la présence et la localisation des calcifications cardiovasculaires.

#### III.1 Données cliniques des troubles minéralo-osseux

##### III.1.1 Signes fonctionnels

### ➤ Douleurs osseuses

Dans notre série, 44 patients, soit 55%, présentaient des douleurs osseuses, elles étaient diffuses chez 20 patients (25%).

- **Localisation** : généralement de siège mixte.
  - Rachis lombaire : 18
  - Rachis cervical : 22
  - Articulations périphériques : 20
  - Diffuses : 20
  - Accès de pseudo-goutte : 4
  - Douleurs dans les hanches et une démarche de canard : 2 cas

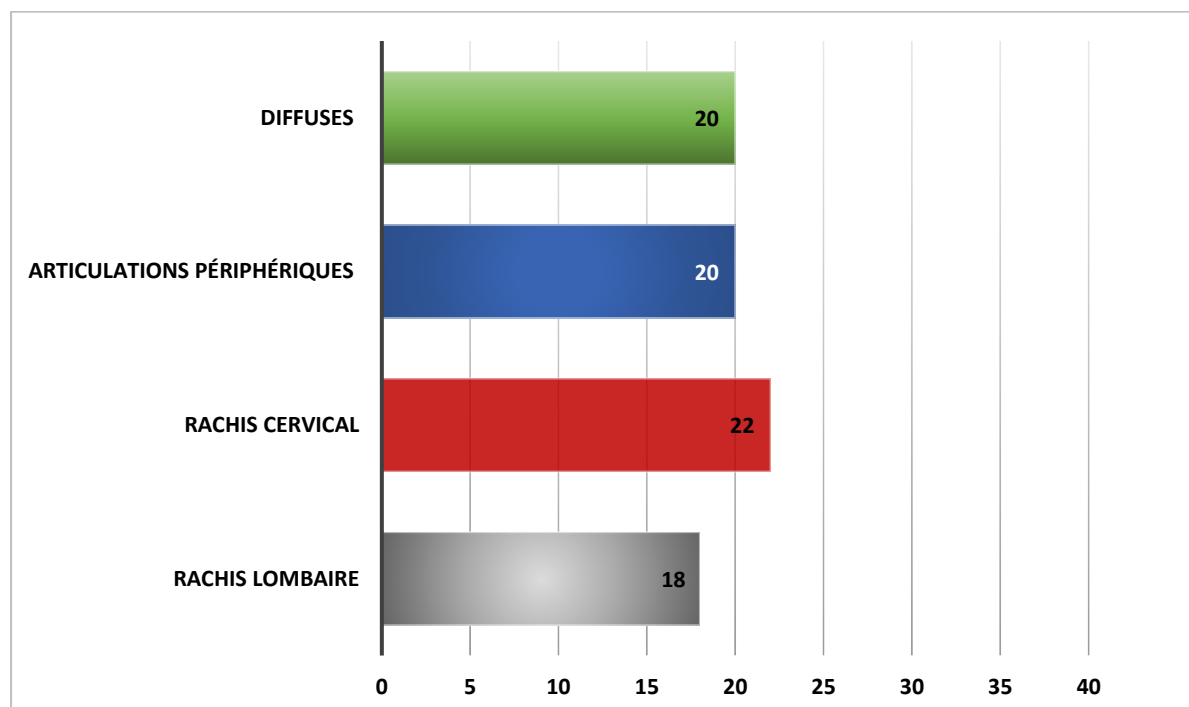


Figure 78 . Les principales localisations des douleurs ostéoarticulaires

### ➤ Arthralgies

Dans notre série, 20 patients, soit 25%, présentaient des arthralgies de siège mixte généralement. Les arthralgies étaient localisées comme suit :

- Épaules : 12 patients
- Poignets : 10 patients
- Mains (doigts) : 8 patients
- Hanches : 14 patients
- Genoux : 17 patients
- Chevilles : 8 patients

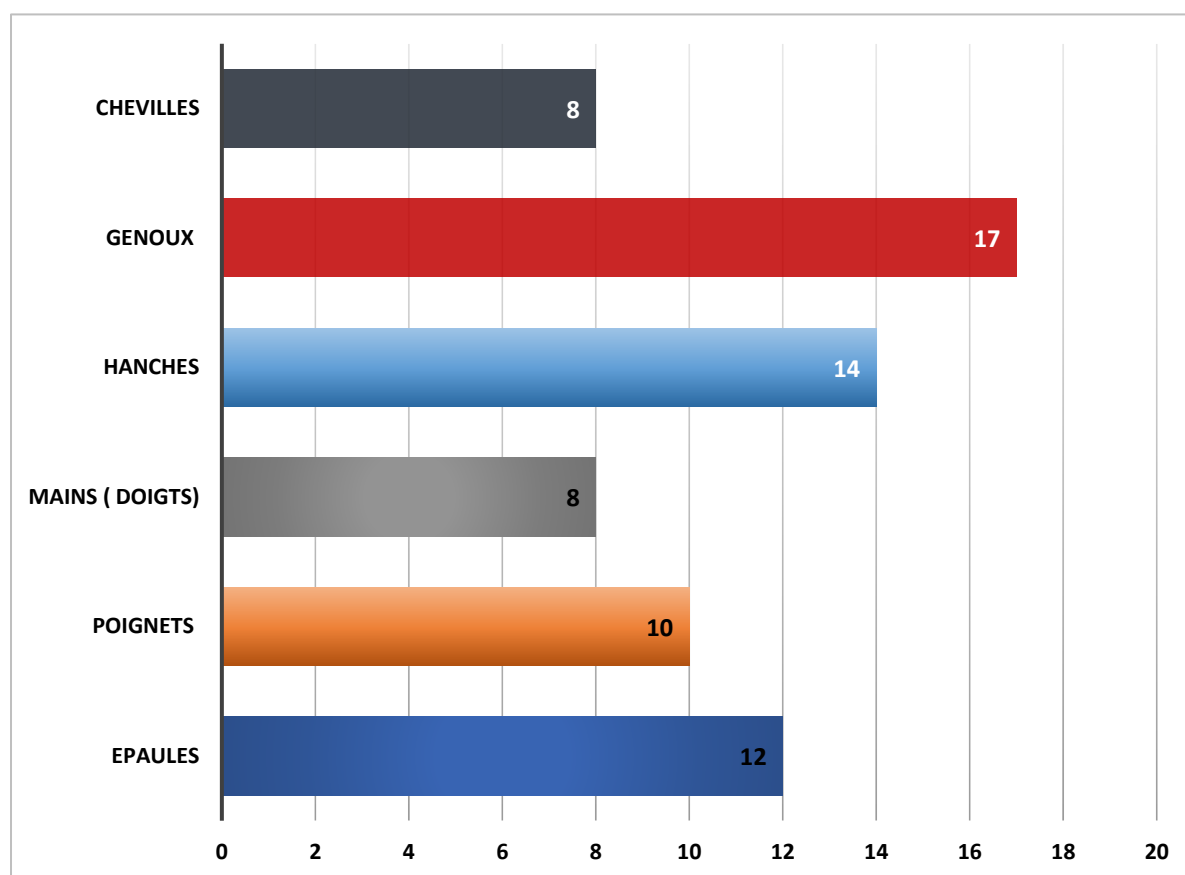


Figure 79. Les principales localisations des arthralgies

➤ **Fractures spontanées**

Dans notre série, 06 patients avaient présenté des fractures spontanées survenant lors de traumatismes minimes ou de faible énergie, parmi ces fractures, 04 siégeant au niveau du col fémoral, tandis que les deux autres se situaient au niveau vertébral et du poignet.

➤ **Fractures provoquées**

- Fémur : 02 (chute de sa hauteur)
- Fracture du col : 01 (chute d'un escalier).

➤ **Impotence fonctionnelle des membres inférieurs**

Dans notre série, nous avons constaté qu'un total de 8 patients, représentant 17,4% des patients, présentaient une impotence fonctionnelle se traduisant par une limitation du périmètre de marche à 100 mètres.

➤ **Fatigue musculaire**

Dans notre série, 22 patients présentaient une fatigue musculaire, intéressant les ceintures pelviennes dans 26% des cas avec une démarche pseudo-myopathique dandinante chez 6 patients. Une faible force de préhension selon Fried (faiblesse musculaire) est observée en début de dialyse chez 10 des sujets.

➤ **Prurit**

Dans notre série, 22 cas, ce qui représente 27,5% des patients, ont présenté un prurit généralisé. Ce prurit était associé à une précipitation sous-cutanée de phosphates de calcium.

Tableau 28. Fréquence des signes fonctionnels en fonction de la durée d'hémodialyse

Durée d'hémodialyse	≤10 ans	>10ans	P
<b>Douleur osseuse n (%)</b>	24 (37,5)	40 (62,5)	<0,05 : 0,0001
<b>Arthralgies n (%)</b>	8 (40)	12 (60)	<0,05 : 0,011
<b>Fracture n (%)</b>	3 (33,3)	6 (66,3)	<0,05 : 0,025
<b>Fatigue musculaire n (%)</b>	16 (50)	16 (50)	NS
<b>Impotence fonctionnelle n (%)</b>	2 (25)	6 (75)	<0,05 : 0,003
<b>Prurit n (%)</b>	8 (18)	14 (82)	<0,05 : 0,0001

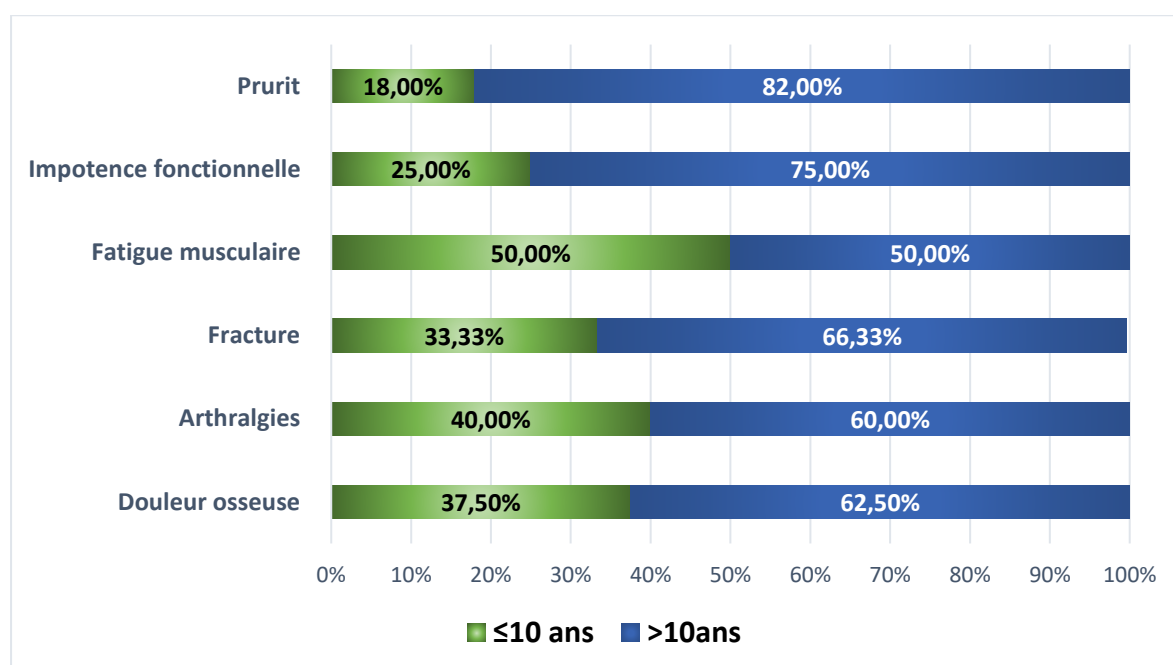


Figure 80. Fréquence des signes fonctionnels en fonction de la durée d'hémodialyse

La symptomatologie est beaucoup plus prononcée chez les dialysés qui dépassent la dizaine d'année d'épuration.

Tableau 29. Fréquence des signes fonctionnels et physiques en fonction du sexe

Sexe	Masculin	Féminin	P
Douleur osseuse n (%)	20(31,25)	44(68,75)	<0,05 : 0,013
Arthralgies n (%)	12(60)	8(40)	NS
Fracture n (%)	2(22,22)	7(77,88)	NS
Fatigue musculaire n (%)	16(50)	16(50)	<0,05 : 0,032
Impotence fonctionnelle n (%)	2(25)	8(75)	<0,05 : 0,048
Hyperhémie conjonctivale n (%)	4(30,76)	9(69,34)	<0,05

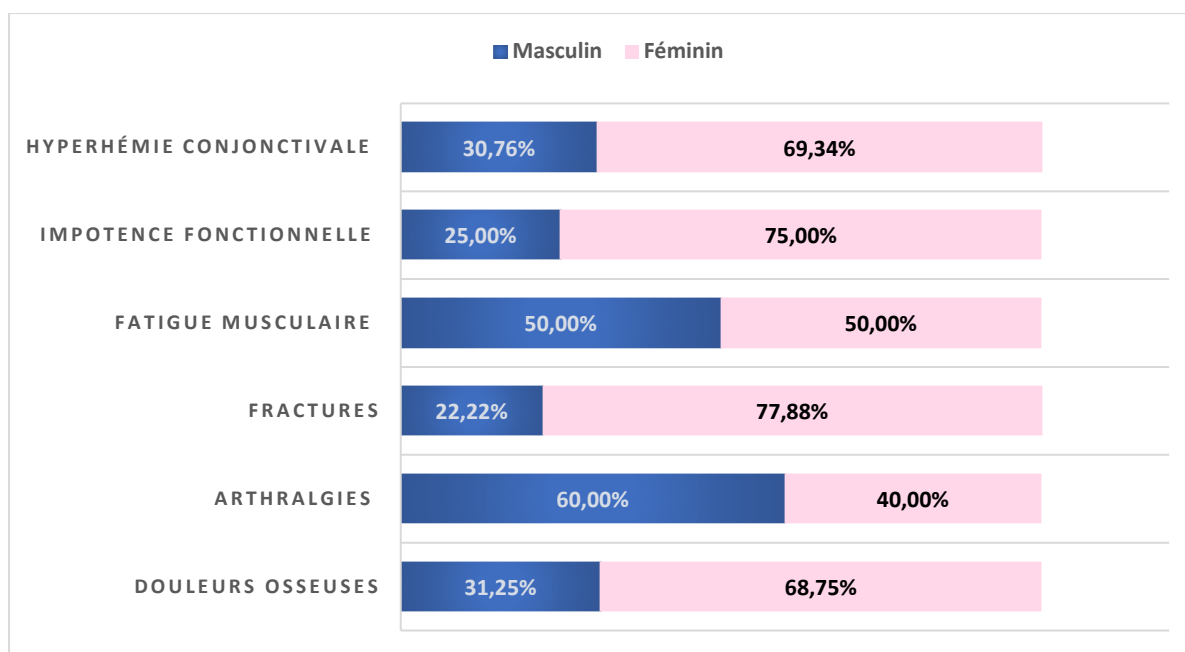


Figure 81. Fréquence des signes fonctionnels et physiques en fonction du sexe

### III.1.8 Signes physiques

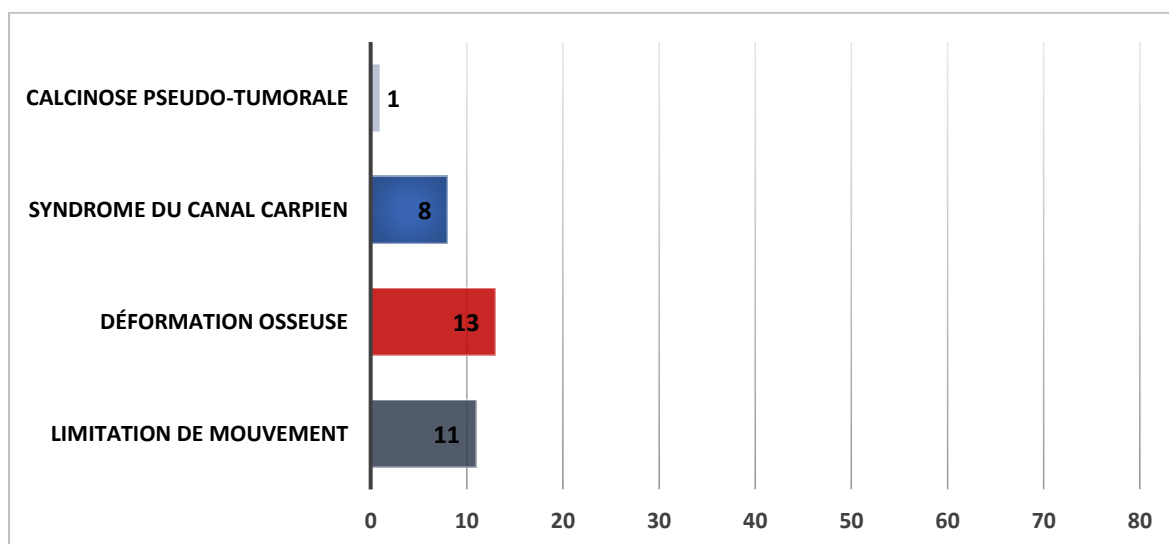
- Hyperhémie conjonctivale (œil rouge) a été retrouvée chez 8 patients soit 10%
- Déformations squelettiques : 13 cas
- Doigts en baguettes de tambour : 01 cas



- Anomalies de la denture :66 cas
- Calcinose pseudo-tumorale (tumeur brune): 01 cas.
- Démarche en canard : 02 cas
- Syndrome du canal carpien : 08 cas dont 02 opérés.
- Limitation des mouvement articulaires (11 cas) : A noter que la limitation des mouvements était prédominante au niveau des genoux suivie respectivement des poignets, les épaules, les hanches, les mains puis le rachis.

**Tableau 30. Les manifestations ostéoarticulaires**

Anomalies	Nombre de cas	Pourcentage (%)
<b>Limitation de mouvement</b>	11	<b>13,75</b>
<b>Déformation osseuse</b>	13	<b>16,25</b>
<b>Syndrome du canal carpien</b>	8	<b>10</b>
<b>Calcinoase pseudo-tumorale</b>	1	<b>1,25</b>



**Figure 82. Les manifestations ostéoarticulaires**

### III.1.9 Examen cardiovasculaire

L'examen cardiovasculaire a retrouvé une dyspnée d'effort 45 patients, un souffle cardiaque et un rythme irrégulier chez 13 cas

**Tableau 31. Les différentes anomalies cardiovasculaires découvertes dans notre série**

	Inclusion		Fin 2020		Fin 2021		Fin 2022	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Angor</b>	2	2,5	1	1,25	0	0	2	2,5
<b>Assourdissement BDC</b>	10	12,5	6	7,5	8	10	8	10
<b>Palpitations</b>	26	32,5	30	40	12	15	26	32,5
<b>Syncope</b>	0	0	0	0	0	0	1	1,25
<b>Rythme irrégulier</b>	13	16,25	5	6,25	2	2,5	13	16,25
<b>Hépatomégalie</b>	2	2,5	2	2,5	5	6,25	3	3,75
<b>Turgescence des jugulaires</b>	12	15	0	0	1	1,25	1	1,25
<b>Ischémie des MI</b>	0	0	0	0	0	0	2	2,5

**Tableau 32. Anomalies retrouvées à l'ECG durant le suivi**

	2020		2021		2022	
	n	%	n	%	N	%
<b>ECG</b>	1	12,5	4	5	4	5
<b>normal</b>	0	0				
<b>Rythme</b>	7	92,5	7	87,5	7	88,7
<b>sinusal</b>	4		0		1	5

<b>Fibrillation auriculaire</b>	0	<b>6,25</b>	3	<b>3,75</b>	8	<b>10</b>
<b>Tachycardie sinusale</b>	3	<b>40</b>	1	<b>20</b>	1	<b>12,5</b>
<b>ESV</b>	2		6		0	
<b>ESV</b>	6	<b>7,5</b>	2	<b>2,50</b>	2	<b>2,50</b>
<b>HVG</b>	4	<b>50</b>	5	<b>62,5</b>	5	<b>67,5</b>
	0		0	<b>0</b>	4	<b>0</b>
<b>BAV 1<sup>er</sup> degré</b>	1	<b>12,5</b>	2	<b>2,5</b>	4	<b>5</b>
	0					
<b>BAV 3<sup>ème</sup> degré</b>	0	<b>00</b>	1	<b>1,25</b>	2	<b>2,50</b>
	0					
<b>Séquelles d'IDM</b>	0	<b>2,50</b>	-	-	-	-
	2					

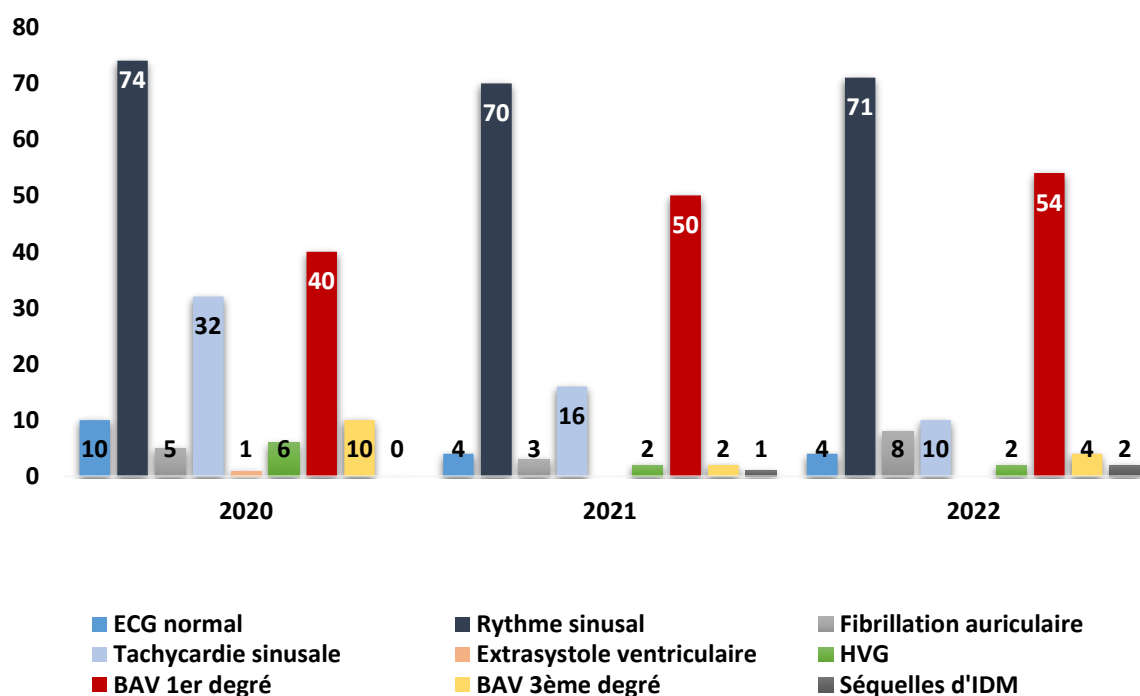


Figure 83. Anomalies retrouvées à l'ECG durant le suivi

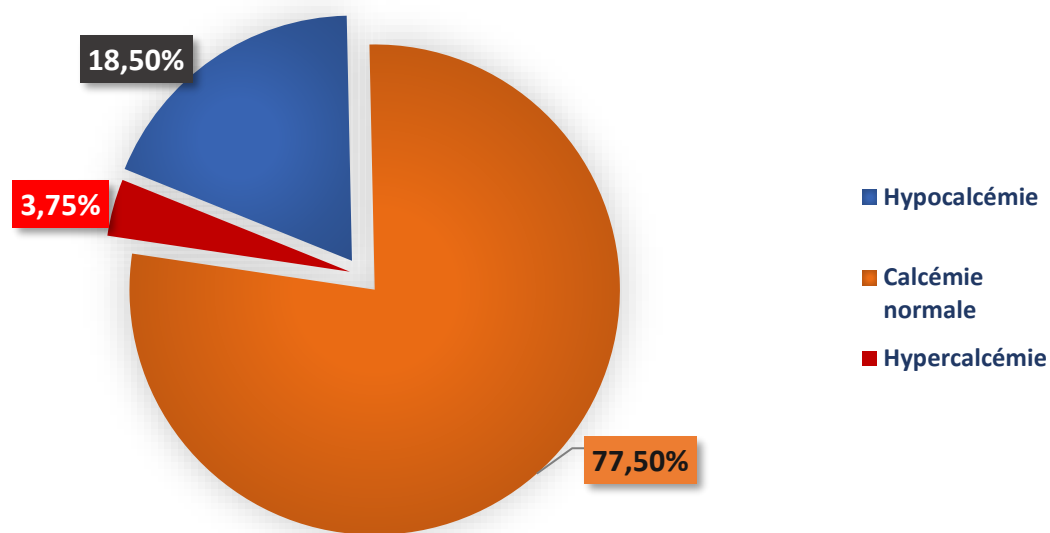
### III.2. Données biologiques des troubles minéralo-osseux

Nous rapportons les résultats des valeurs biologiques mesurées : créatinine, albumine, LDL-cholestérol, protéine C réactive (CRP), ferritine, calcium total, phosphates, iPTH (2<sup>ème</sup> génération) et 25-hydroxyvitamine D (25-OHD) sériques ainsi que l'hémoglobine sanguine et les traitements prescrits (chélateurs calciques et non calciques, dérivés de la vitamine D, calcimimétiques et agents stimulant l'érythropoïèse « ASE »).

#### III.2.1 Bilan phosphocalcique

##### ➤ Calcémie

La calcémie moyenne était de  $87,44 \pm 12$  mg/l. La calcémie était normale chez 62 patients (77,5%), une hypocalcémie était présente chez 15 patients (18,75%) et une hypercalcémie chez 03 patients (3,75%).



**Figure 84. Interprétation des valeurs de la calcémie dans notre série de patients**

**NB :** La concentration du dialysat en calcium est également responsable d'une variation de la calcémie du patient en fin de dialyse. En outre, les KDIGO recommandent des concentrations en calcium dans le bain de dialyse comprises entre 1,25 et 1,5 mmol/L.

### ➤ Phosphatémie

La phosphatémie moyenne était de  $52,04 \pm 11,30$  mg/l. Nous avons noté une hyperphosphatémie chez 16 patients soit 20 %, une hypophosphatémie chez 10 patients soit 12,5% et une phosphatémie normale chez 54 patients soit 67,5%.

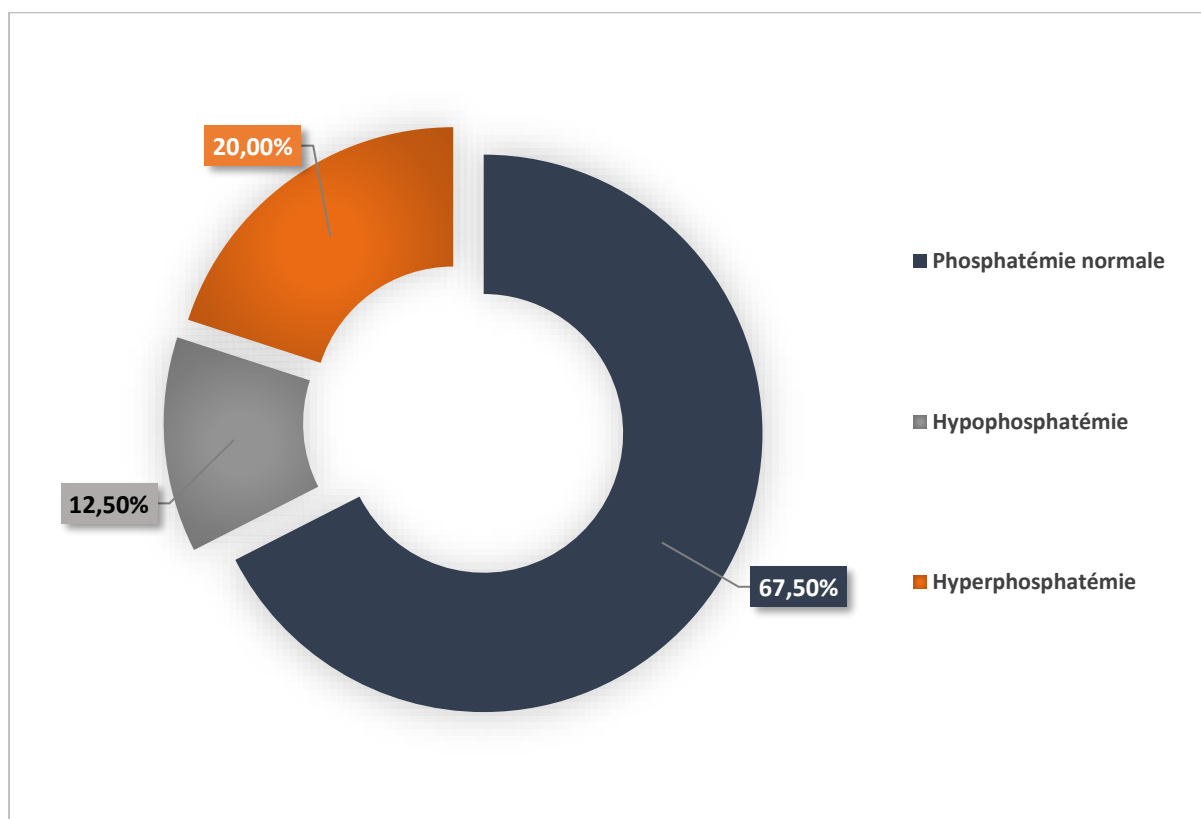


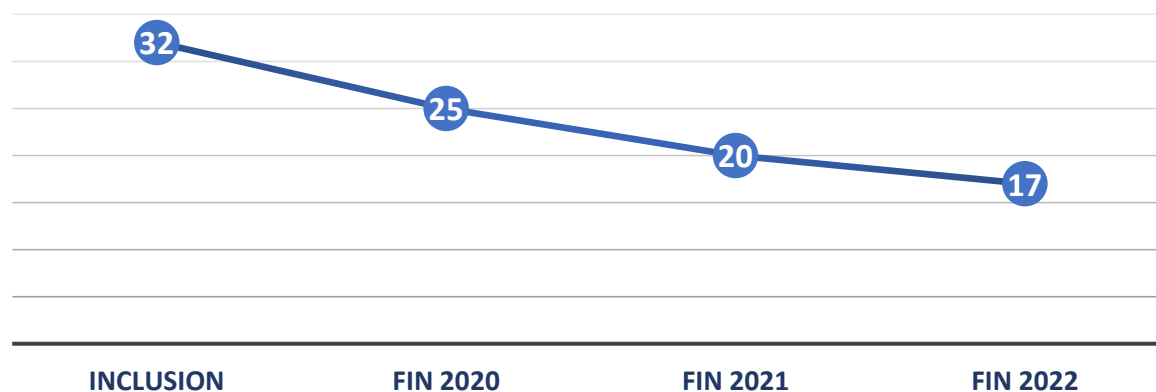
Figure 85. Interprétation des valeurs de la phosphatémie dans notre série de patients

### ➤ Phosphatases alcalines (UI/l)

La valeur moyenne était de  $235,1 \pm 66,2$  UI. 44 patients, soit 55% avaient un renouvellement osseux augmenté ( $PAL > 100$ UI/l).

### ➤ Produit phosphocalcique (Ca x P)

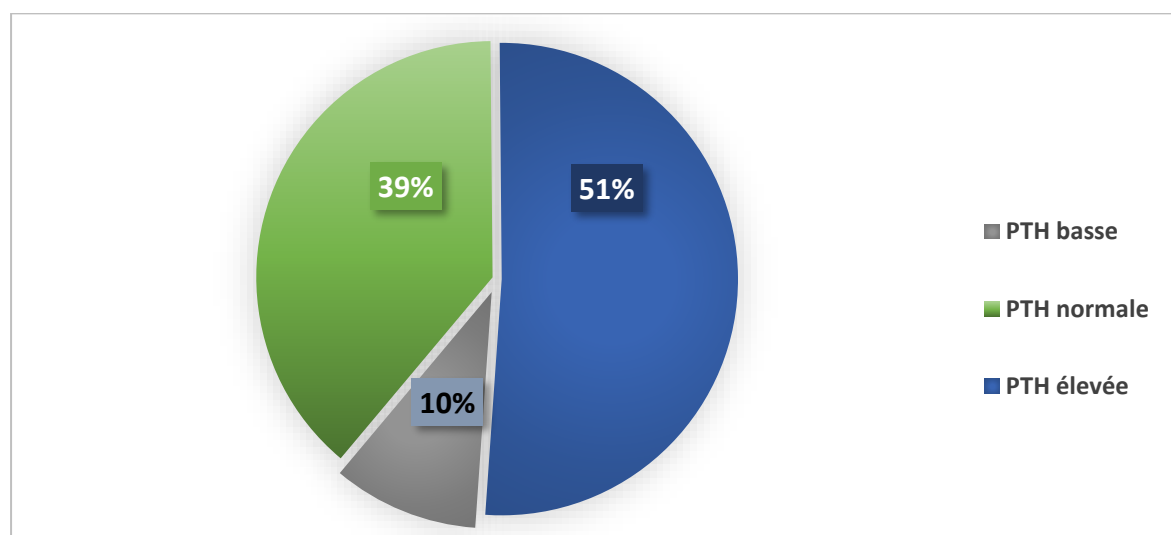
La moyenne du produit Ca total x P plasmatique était de 5573 mg<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>. Il est élevé chez 17 patients (21,25%) à la fin de l'étude par rapport à 32 patients à l'inclusion, soit une baisse de moitié.



**Figure 86. Nombre de patient ayant un produit phosphocalcique élevé pendant le suivi**

### ➤ PTH 1-84 (pg/l)

Selon le seuil retenu par les recommandations KDIGO 2009, 41 patients, soit 51,25% avaient une hyperparathyroïdie, contre 8 patients (10%) en hypoparathyroïdie (adynamie), tandis que 31 patients (38,75%) avaient une PTH normale.



**Figure 25. Interprétation des valeurs de la PTH dans notre série de patients**

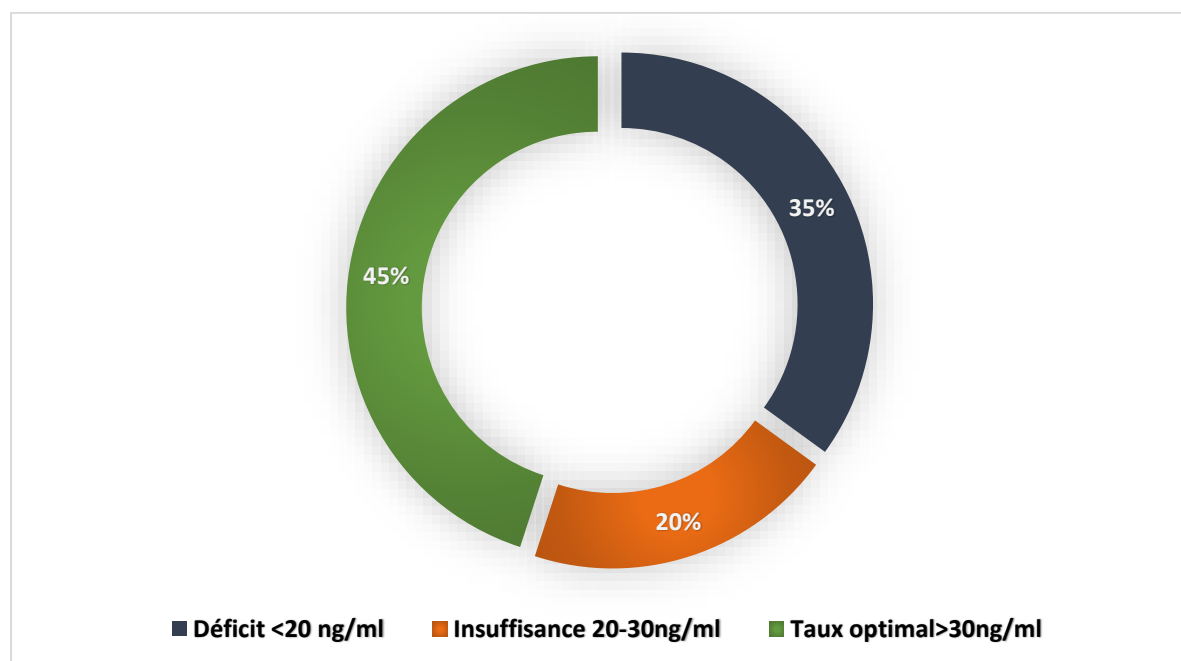
### ➤ 25-OH VITAMINE D (ng/ml)

Dans notre série, la moyenne de la concentration de 25-hydroxyvitamine D (25OHvit D) était de  $22,24 \pm 10$  ng/ml. L'interprétation des dosages de vitamine D était la suivante :

36 patients, soit 45%, présentaient un taux de vitamine D dans les normes. 16 patients avaient un taux insuffisant de vitamine D, ce qui représente 20% des cas. 28 patients présentaient une carence en vitamine D, soit 35% des cas.

**Tableau 33. Interprétation des dosages de la 25OHvit D dans notre série**

Interprétation	Cas	%
Déficit <20 ng/ml	28	35%
Insuffisance 20-30ng/ml	16	20%
Taux optimal >30ng/ml	36	45%



**Figure 87. Interprétation des dosages de la 25OHvit D dans notre série**

### ➤ Autres examens

En plus des anomalies phosphocalciques, les patients hémodialysés présentaient d'autres troubles biologiques comme indiqué dans le tableau 35.

**Tableau 34. Différents paramètres biologiques non phosphocalciques dans notre série**

Bilan	Moyenne
Hémoglobine (g/dl)	10,3±1,2
Ferritinémie (µg/l)	538±18
Albumine (g/l)	38,6±10,2
CRP (mg/l)	8,8±2,8

FNS : pancytopenie isolée sans cause hématologique (probablement forme sévère d'ostéite fibreuse) : 02 cas.

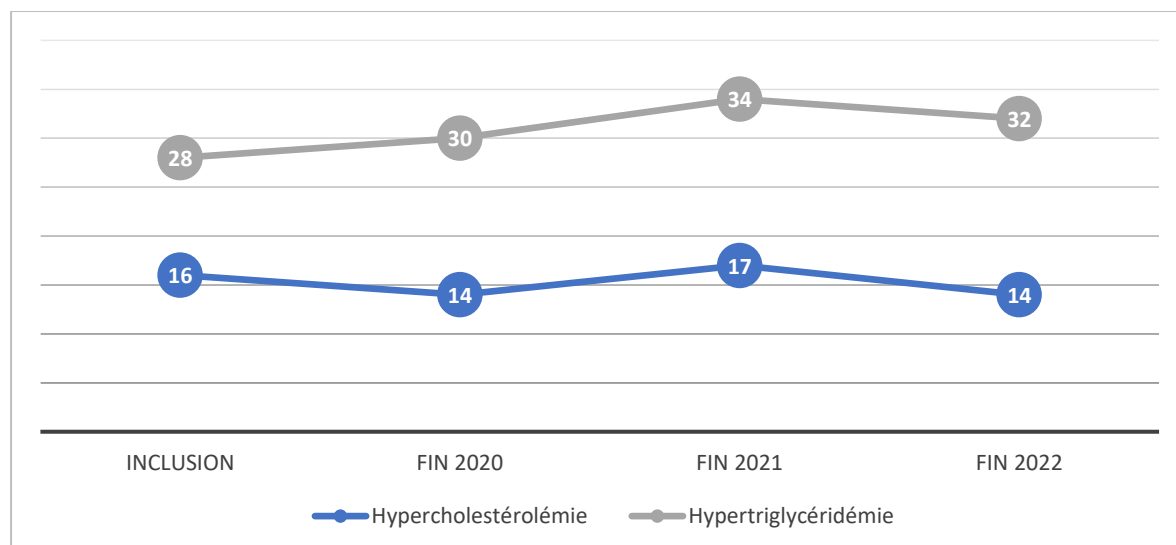
### III.2.2. Bilan Lipidique

Dans notre étude, il a été observé qu'à l'inclusion, 20% des patients présentaient une hypercholestérolémie et 35% avaient une hypertriglycéridémie. À la fin de l'étude, 17,5% des patients présentant une hypercholestérolémie et 40% ayant une hypertriglycéridémie. Toutefois, aucune différence significative n'a été constatée au cours du suivi

**Tableau 35. Perturbation du bilan lipidique dans notre série durant le suivi**

Bilan lipidique	Inclusion		Fin 2020		Fin 2021		Fin 2022	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hypercholestérolémie	16	20	14	17,5	17	21,25	14	17,5
Hypertriglycéridémie	28	35	30	37,5	34	42,5	32	40





**Figure 88. Perturbation du bilan lipidique dans notre série pendant le suivi**

### III.2.3 Bilan radiologique (signes d'ostéosclérose)

On schématise les différentes anomalies radiologiques observées chez les patients hémodialysés :

- Aspect moucheté de l'os : 20 % des patients surtout classique au squelette axial (15 cas)
- Métaphyses : 12 cas
- Vertèbres en maillot de rugby : 02 cas.

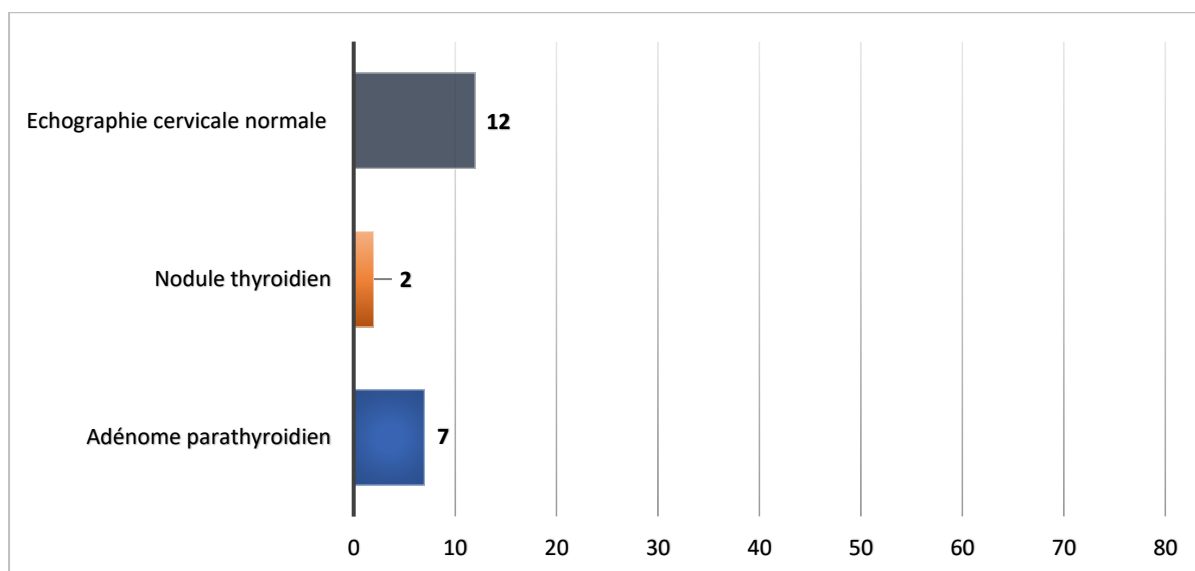
**Tableau 36 . Les anomalies radiologiques observées chez notre série de patients**

Lésions	N	%	Siège
<b>Déminéralisation</b>	20	25	Diffuse (20%)
			Tête fémorale (5%)
			Mains (20%)
			Cage thoracique (5%)
			Bassin (20%)

			Rachis (25%)
			Avant-bras (5%)
<b>Géodes</b>	10	12,5	Carpo-métacarpienne (20%)
			Tête fémorale (20%)
			Houppes phalangiennes (40%)
			Rachis (20%)
<b>Calcifications cardiovasculaires</b>	13	16,25	FAV
	9	11,25	Aorte, iliaques
<b>Résorption sous-périostée</b>	4	5	Phalanges
<b>Fractures</b>	9	15,4	Tassement vertébral (33%)
			Col fémoral (66%)

### ➤ Echographie cervicale

L'échographie cervicale a été réalisée chez 21 patients soit 26,25%, elle a objectivé un adénome parathyroïdien dans 7 cas (8,75%) des cas, un nodule thyroïdien dans 2 cas (2,50%), et dans 12 cas (15%), l'échographie cervicale s'est révélée normale.



**Figure 89. Interprétation des résultats retrouvés à l'échographie cervicale**

### ➤ Scintigraphie parathyroïdienne

La scintigraphie parathyroïdienne a été réalisée chez 6 patients en préopératoire d'une parathyroïdectomie. Cette dernière a objectivé dans tous les cas des foyers de captation en rapport avec des adénomes parathyroïdiens ainsi que des nodules thyroïdiens de siège différents.

**Tableau 37. Anomalies retrouvées à la scintigraphie parathyroïdienne**

Siège du nodule	n	%
<b>Parathyroïdien droit</b>	2	<b>2,50</b>
<b>Sous lobaire droit</b>	2	<b>2,50</b>
<b>Sous lobaire gauche</b>	2	<b>2,50</b>
<b>Thyroïdien</b>	2	<b>2,50</b>

### ➤ Echographie cardiaque

Les principales anomalies retrouvées sont : L'hypertrophie ventriculaire gauche avec 80% des cas, les valvulopathies (25%), ainsi que les calcifications valvulaires 37,5%). Quant à la fonction cardiaque, elle était majoritairement satisfaisante, avec une fraction d'éjection systolique du ventricule gauche (FEVG) moyenne de 62,34%.

**Tableau 38. Synthèse des anomalies retrouvées à l'échocardiographie**

Anomalies observées		Inclusion		3ème année	
		n	%	n	%
<b>HAG : OG &gt; 40mm</b>		32	<b>40</b>	50	<b>62,5</b>
<b>IM</b>		26	<b>32,5</b>	32	<b>40</b>
<b>RM</b>		3	<b>3,75</b>	6	<b>7,5</b>
<b>VG</b>	<b>DTD &gt; 56mm</b>	14	<b>17,5</b>	21	<b>26,25</b>

<b>FEVG &lt; 45%</b>	0	<b>0</b>	4	<b>5</b>	
<b>Septum D &gt;11mm</b>	60	<b>75</b>	70	<b>87,5</b>	
<b>P post</b>	<b>D &gt; 11mm</b>	64	<b>80</b>	68	<b>85</b>
<b>PAPs &gt; 35mmHg</b>	40	<b>50</b>	51	<b>63,75</b>	
<b>IT</b>	32	<b>40</b>	51	<b>63,75</b>	
<b>Rao</b>	1	<b>1,25</b>	2	<b>2,5</b>	

### Autres examens complémentaires réalisés selon l'indication

#### ➤ **Echo doppler des membres inférieurs**

L'écho doppler des MI a démontré chez 02 patients une infiltration athéromateuse au niveau des artères des 02 membres inférieures.

#### ➤ **TDM thoracique**

La TDM thoracique a objectivé chez 02 patients des calcifications de l'aorte thoracique et une déminéralisation osseuse diffuse (micro géodique).

#### ➤ **TDM cérébrale (fenêtre osseuse)**

La TDM thoracique a objectivé une ostéolyse mouchetée de la voûte crânienne chez 05 cas.

#### ➤ **Ostéodensitométrie (DMO)**

La DMO a objectivé chez deux patients de notre série une ostéopénie lombaire et fémorale. La densité osseuse vertébrale est fortement diminuée dans les ostéopathies adynamiques aluminiques (01 cas avec une PTH basse).

## ➤ EMG

L'EMG a révélé une neuropathie axonale des membres inférieurs d'origine urémique chez un 01 patient, ainsi qu'un syndrome du canal carpien chez 08 patients.

## IV. TRAITEMENT

Le dialysat prescrit chez les patients contenait une moyenne de 1,75 mmol/l de calcium (apport excessif de calcium).

### IV.1 Traitement médical

Le traitement médical des troubles minéraux et osseux a été indiqué chez 78 patients, ce qui représente 97,5% des cas. Ce traitement comportait :

**Tableau 39. Arsenal thérapeutique médical**

	2020		2021		2022		Dose moyenne
	N	%	n	%	n	%	
<b>Fréquence</b>							
<b>Régime pauvre en phosphore</b>	80	<b>100</b>	80	<b>100</b>	80	<b>100</b>	
<b>Calcium</b>	70	<b>87,5</b>	74	<b>92,5</b>	76	<b>95</b>	<b>1g/j</b>
<b>Vitamine D native</b>	78	<b>97,5</b>	75	<b>93,75</b>	74	<b>92,5</b>	<b>100 000 UI/mois</b>
<b>Alfacacidol</b>	70	<b>87,5</b>	64	<b>80</b>	60	<b>75</b>	<b>0,25µg/j</b>
<b>Sevelamer</b>	16	<b>20</b>	22	<b>27,5</b>	24	<b>30</b>	<b>400mg/j</b>
<b>Cinacalcet</b>	15	<b>18,75</b>	24	<b>30</b>	26	<b>32,5</b>	<b>30mg/j</b>

## IV.2. Traitement chirurgical

Une parathyroïdectomie chirurgicale a été réalisée chez 6 patients, ce qui représente 7,5% des cas de notre série. Les indications de cette intervention étaient les suivantes :

- Pour 4 patients, il s'agissait d'une hyperparathyroïdie tertiaire caractérisée par une sécrétion autonomisée de la glande parathyroïde associée à une hypercalcémie.
- Chez 2 patients, il s'agissait d'une hyperparathyroïdie secondaire résistante au traitement médical pendant une période de 6 mois et compliquée de fractures pathologiques.

## V. ARTERIOPATHIES DES MEMBRES INFÉRIEURS

### V.1 Signes cliniques

- **Signes fonctionnels** : pas douleurs des membres, pas de claudication intermittente,
- **Signes physiques** : pouls fémoraux, poplités, tibiaux postérieurs et pédieux sont présents. Bonne coloration des membres et pas de signes de gangrène.

### V.2 Signes radiologiques

On note la présence de calcifications vasculaires chez 9 patients sur les radiographies standards.

### V.3 Index de pression systolique (IPS)

Seul 03 hémodialysés (3,75%) présentent un IPS < 0,90, compatible avec une artériopathie des membres inférieurs, 02 hommes soit 2,50% et une femme (1,25%). Ces 03 patients sont tous hypertendus, mal équilibrés et ne recevant pas de Statines.

## V.4 Doppler artériel

Vaisseaux perméables avec présence de plusieurs plaques chez 8 patients soit 10% de la population.

Un cas de mort subite survenue dans un contexte d'hyperkaliémie sévère à la fin de l'étude.

**Tableau 40. Nombre de décès pendant le suivi**

	Décès	%
1ère année	0	0
2ème année	0	0
3ème année	1	1,25
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>1,25</b>

## VI. OBJECTIFS SECONDAIRES

### ✓ Premier objectif secondaire

Effectuer un suivi longitudinal qui vise à comparer l'évolution de ces paramètres chez deux groupes de patients : ceux traités au CHU conformément aux recommandations KDIGO 2009, et ceux traités en dehors de ce cadre selon les pratiques individuelles des médecins. Cette comparaison permettra d'analyser les différences dans l'évolution de ces paramètres au fil du temps.

## VI.1. Les conséquences cardiovasculaires aggravées par les TMO

### VI.1.1 Hypertension artérielle

#### ➤ HTA systolique isolée

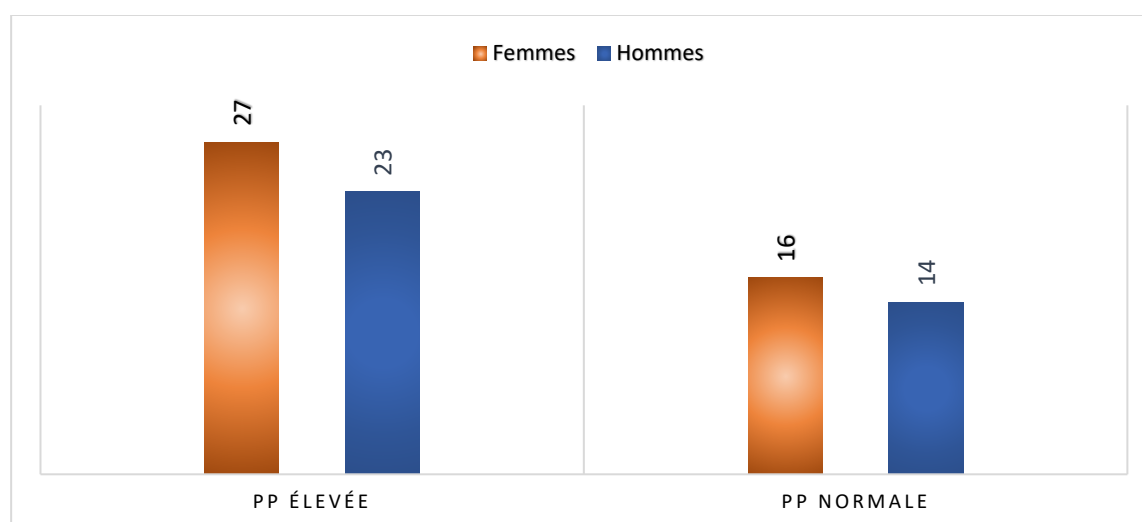
A l'inclusion 48 patients soit 60 % des cas présentaient une PAS dépassant la norme de 140 mmHg et/ou une élévation de la pression différentielle Il n'y avait pas de différence significative entre les femmes et les hommes :  $\text{Khi}^2=0,064$ ,  $p=0,8$ .

#### ➤ Pression pulsée (différentielle)

Environ 62,50% (n=50) de la population présente une Pp élevée. Pas de différence significative entre les femmes et les hommes :  $\text{Khi}^2=0,043$ ,  $p= 0,83$ .

**Tableau 41. Répartition de la pression pulsée selon le sexe**

	Femmes	Hommes	Nombre	%
<b>Pp élevée</b>	27	23	50	<b>62,5</b>
<b>Pp normale</b>	16	14	30	<b>37,5</b>
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>37</b>	<b>80</b>	<b>100</b>



**Figure 90. Répartition de la pression pulsée selon le sexe**



## VI.2 Manifestations cardiaques

### VI.2.1 Etude de l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG)

L'échocardiographie demeure le gold standard dans la détection de l'HVG.

#### ➤ Prévalence de l'HVG

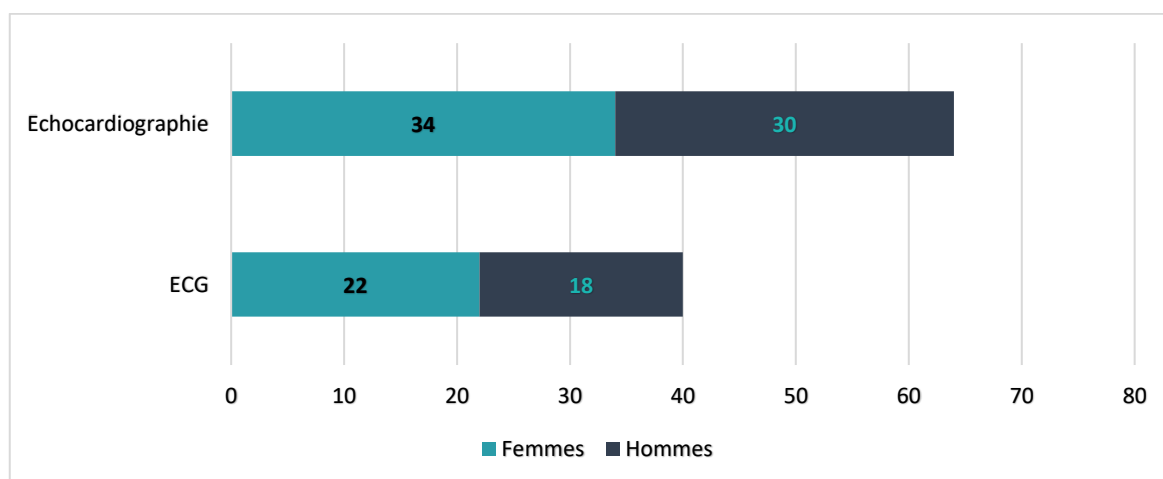
Sa fréquence dans cette population est de 92,50% à la fin de l'étude (n=74)

##### - Lors de la mise en dialyse

L'HVG est présente chez 64 patients (80 %) alors que 5 patients n'était pas hypertendus.

**Tableau 42. Répartition des patients présentant une HVG à l'inclusion, selon le sexe**

Sexe	ECG		Echocardiographie	
	n	%	n	%
Femmes	22	27,5	34	42,5
Hommes	18	22,5	30	37,5
<b>Total</b>	40	<b>50</b>	64	<b>80</b>



**Figure 91. Répartition des patients présentant une HVG à l'inclusion, selon le sexe**

Le type d'HVG n'est pas précisé dans 02 cas.

#### - Au cours de l'évolution

Le nombre de patients avec une HVG était comme suit :

1. **Fin de la 1<sup>ère</sup> année** : 68 patients, soit 85%
2. **Fin de la 2<sup>ème</sup> année** : 70 patients, soit 87,5%
3. **Fin de la 3<sup>ème</sup> année** : 74 patients, soit 92,5%

Il y a une nette augmentation d'année en année malgré le traitement symptomatique et la suppléance dialytique.

Une corrélation négative significative est observée entre le DFG et l'épaisseur du septum inter-ventriculaire (ESIV) d'une part, et entre le DFG et l'épaisseur de la paroi postérieure (EPP) d'autre part, avec des coefficients de corrélation de Pearson égaux respectivement à -0,424 ( $p < 0,001$ ) et -0,573 ( $p < 0,001$ ).

La rigidité artérielle et la surcharge de pression conduit à une augmentation de l'épaisseur de la paroi ventriculaire tout en préservant les volumes (hypertrophie concentrique).

#### ➤ HVG et facteurs de risque

##### - HVG et âge

L'âge moyen des patients HVG (+), qui est de  $49,80 \pm 9,14$  ans est significativement plus élevé que l'âge moyen des dialysés HVG (-) qui est de  $41,38 \pm 12,58$  ans, la différence est significative :  $\text{Khi}^2 : 8,07$  ;  $p=0,04$ , OR : 2,10 et IC à 95%. **Les dialysés dont l'âge dépasse 45 ans ont 2 fois plus de risque de développer une HVG.**

##### - HVG et durée de l'IRC

Il est établi que l'insuffisance rénale chronique est associée à une HVG, d'autant plus importante qu'elle est ancienne et avancée. Dans notre série, il existe une relation linéaire entre une durée de l'IRC inférieure ou supérieure à 5 ans et la survenue d'une HVG avec un Khi2 :14,22, OR : 3,4, IC à 95% (1,6-7,5) et  $p=0,004$ . **Un dialysé dont la durée de l'IRC dépasse 5 ans, a 3 fois plus de risque de développer une HVG.**

#### - HVG et HTA

Le pourcentage des patients hypertendus avec HVG ( $61/74 = 82,43\%$ ) est significativement plus élevé que le pourcentage des patients hypertendus sans HVG ( $13/74=17,56\%$ ) Khi2=16,62,  $P<0,001$ , OR : 3,14 et un IC à 95% (1,94-5,44). **Un patient dialysé a 4 fois plus de risque de développer une HVG qu'un patient dialysé normotendu.**

#### - HVG et anémie

L'hémoglobine moyenne des dialysés sans HVG ( $11,04 \pm 1,98\text{g/dl}$ ) est significativement plus élevée que l'hémoglobine moyenne ( $08,50 \pm 2,11\text{ g/dl}$ ) des patients avec HVG ( $p=0,002$ ). De plus, il existe une corrélation **linéaire inverse** entre valeurs de l'index de masse du VG et les valeurs de l'hémoglobine avec  $r = -0,184$  et un  $p = 0,001$ .

#### - HVG et hyperparathyroïdie

La PTH moyenne des patients avec HVG ( $644,45 \pm 27,12\text{ pg/ml}$ ) est significativement plus élevée que la PTH moyenne des dialysés sans HVG ( $414,32 \pm 41,45\text{ pg/ml}$ ) avec un Khi2 :15,24, OR :3,8, IC à 95% (1,7-7,1) et  $p=0,004$ .

Pour une **PTH  $\geq 600\text{ pg/ml}$** , le pourcentage de patients présentant une **HVG (62,50%)** est significativement plus élevé que celui des patients sans **HVG (47,50%)**. Ainsi, **un dialysé présentant une PTH  $\geq 600\text{ pg/ml}$  a presque 2 fois plus de risque de faire une HVG qu'un dialysé avec PTH  $< 600\text{pg/ml}$ .**

L'hyperparathyroïdie entraîne une fibrose interstitielle myocardique aggravant ainsi la cardiomyopathie urémique (177).

#### - HVG et bilan phosphocalcique

Nous avons trouvé une relation entre l'HVG et la calcémie ( $p=0,02$ ) et la phosphorémie ( $p=0,03$ ).

**Tableau 43. Corrélation HVG et bilan phosphocalcique**

	HVG +	HVG -	F	P
Calcémie (mg/l)	86,9	88,7	2,7	0,02
Phosphorémie (mg/l)	45,8	46,2	1,5	0,03

**En conclusion :** Les facteurs de risque indépendants prédictifs d'HVG, identifiés par l'analyse multivariée par régression logistique, sont représentés par :

- 1) L'âge ( $p=0,04$ ),
- 2) L'anémie ( $p=0,001$ ),
- 3) L'HTA ( $p<0,001$ ),
- 4) L'hyperparathyroïdie ( $p=0,04$ ).
- 5) Durée de l'IRC ( $p=0,004$ ).

### VI.2.2 PRVG et hyperparathyroïdie

Pour une PTH  $\geq 600$  pg/ml (41 patients), le pourcentage de dialysés présentant des PRVG élevées (53,65%) est significativement plus élevé ( $p=0,02$ ) que celui des dialysés avec PRVG normales (22,5%). Khi2 : 6, OR : 3,01 et IC : 1,3 - 3,9. **Un dialysé avec une PTH  $\geq 600$  pg/ml a 2 fois plus de risque d'avoir une dysfonction diastolique, qu'un dialysé avec PTH  $< 600$ pg/ml.**

### VI.2.3 Calcifications

Recherchées sur l'ASP, radiographies standards (bassin de face et rachis lombaire de profil), échographie abdominale, échocardiographie.

#### ➤ Calcifications valvulaires

Les calcifications valvulaires sont principalement aortiques et mitrales.

**Tableau 44. Les différents sièges des calcifications cardiaques retrouvées après 3 ans de dialyse**

<b>Calcifications cardiaques</b>	<b>Nombre</b>	<b>%</b>
<b>Calcifications aortiques</b>	16	<b>20</b>
<b>Calcifications mitrales</b>	8	<b>10</b>
<b>Autres sièges</b>	6	<b>7,5</b>
<b>Pas de calcifications cardiaques</b>	50	<b>62,5</b>
<b>Total</b>	80	<b>100</b>

Seize (16) patients ont développé des calcifications aortiques ce qui représente 20% et 8 patients des calcifications mitrales, soit 10%. Des anomalies du métabolisme phosphocalcique ont été retrouvées dans tous les cas de calcifications valvulaires, ces patients présentaient une augmentation du produit phosphocalcique ( $5,43 \pm 0,98$  contre  $3,95 \pm 0,50$   $\text{mmoles}^2/\text{l}^2$ ), par augmentation de la phosphorémie.

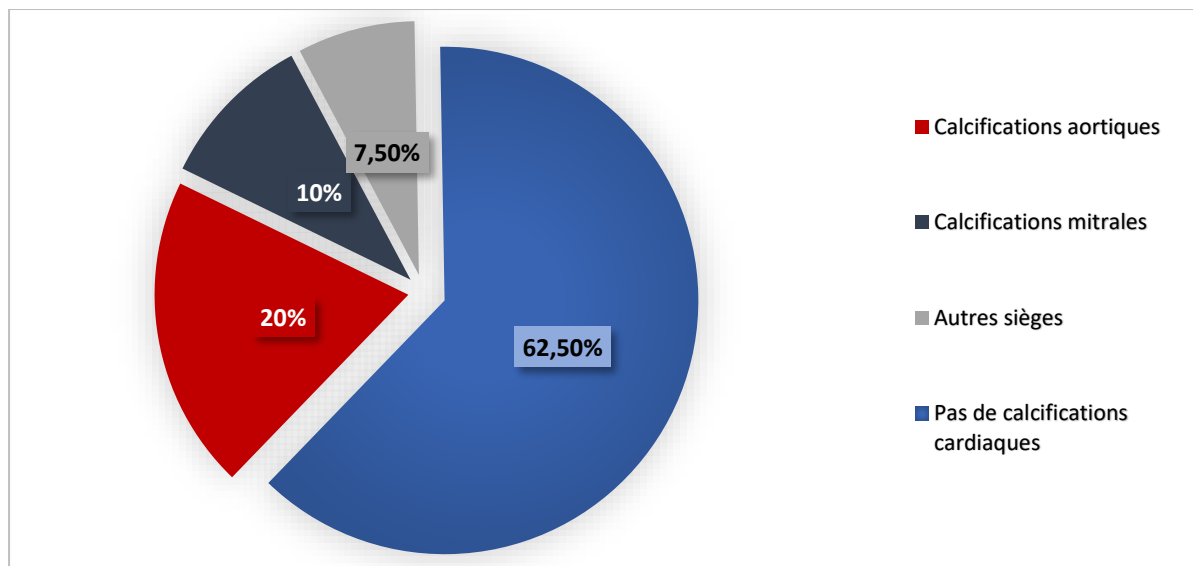


Figure 92. Fréquence des calcifications cardiaques retrouvées après 3 ans de dialyse

Tableau 45. Pourcentage des patients présentant des calcifications cardiaques selon le taux de PTH

PTH (pg/ml)	< 100	100-200	200-500	>500
%	17,60%	21,60%	27,50%	33,30%

Plus le taux de PTH augmente et plus le nombre de patients présentant des calcifications cardiovasculaires augmente.

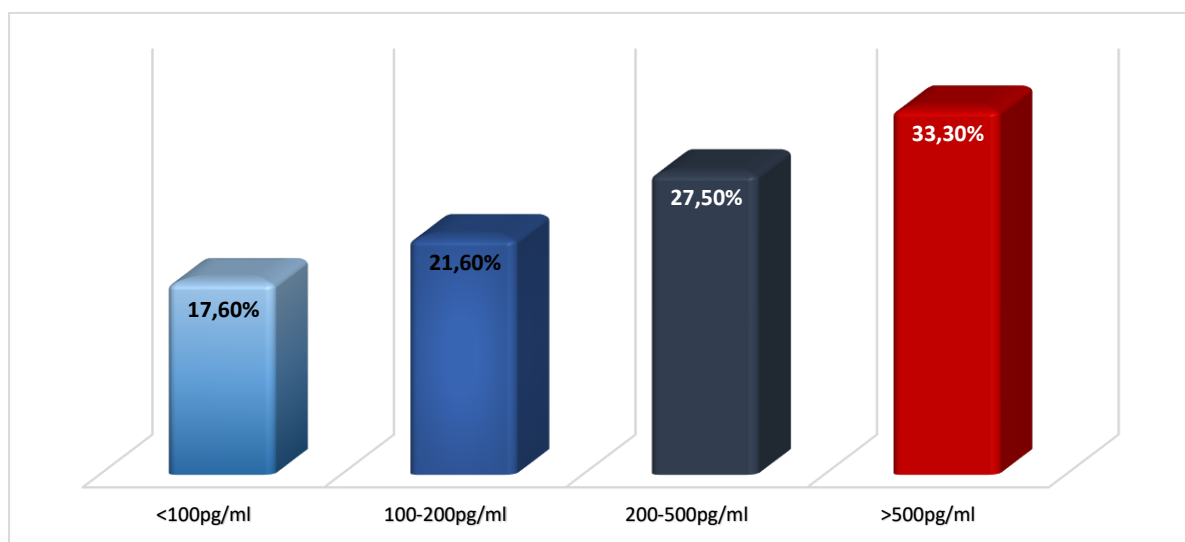
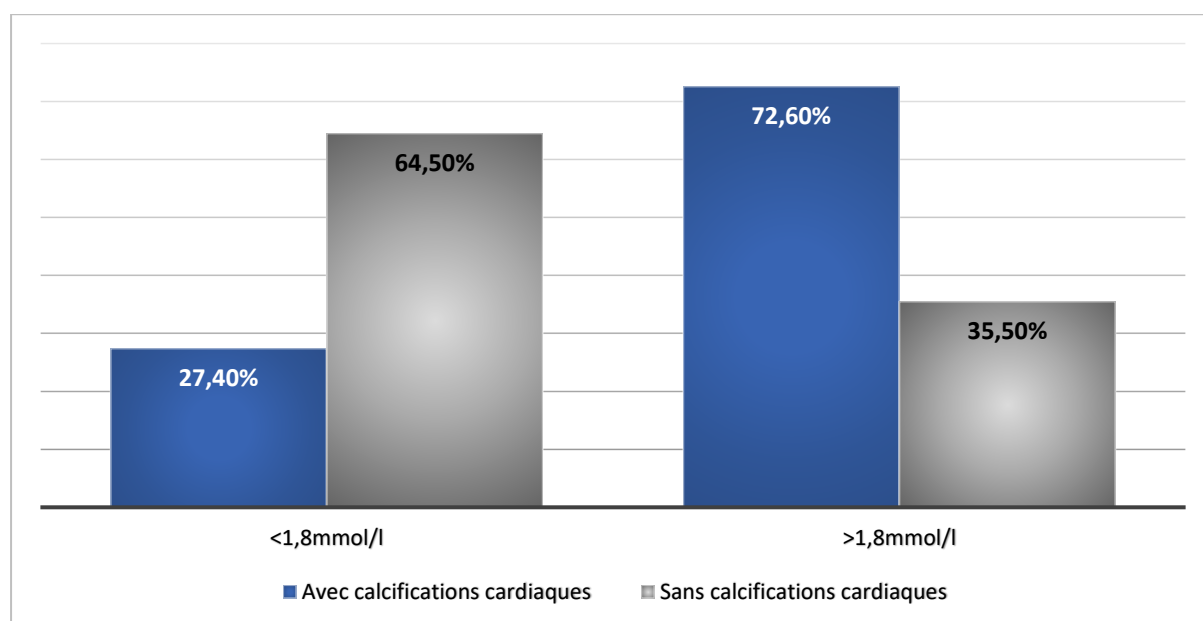


Figure 93. Pourcentage des calcifications cardiaques selon le taux de parathormone

**Tableau 46. Pourcentage des patients ayant des calcifications cardiaques selon la phosphorémie**

Phosphorémie	<1,8mmol/l	>1,8mmol/l
Avec calcifications cardiaques %	27,40%	72,60%
Sans calcifications cardiaques %	64,50%	35,50%

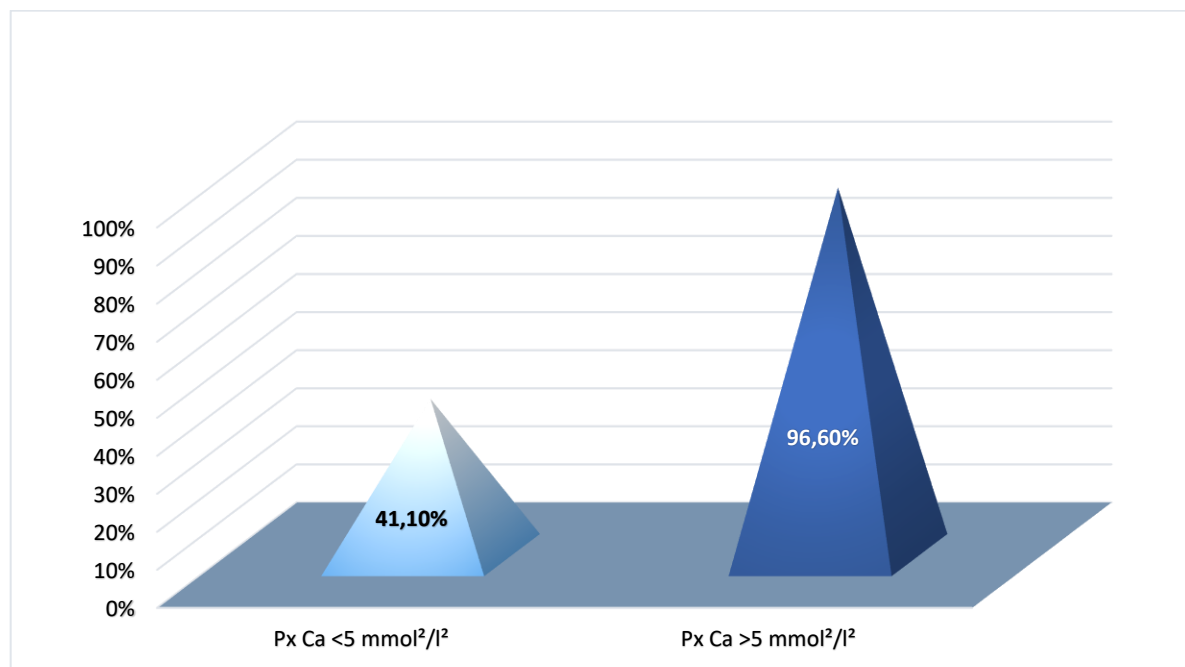
Sachant que l'objectif thérapeutique en matière de phosphorémie est de 1,13 à 1,78 mmol/l et qu'au-delà de 1,8 mmol/l (58 mg/l), on note une élévation exponentielle du taux de calcifications cardiaques.



**Figure 94. Pourcentage des calcifications cardiaques selon la phosphorémie**

**Tableau 47. Pourcentage des patients ayant des calcifications cardiaques selon le produit phospho-calcique**

Produit P x Ca (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	<5	>5
Pourcentage des patients ayant des calcifications cardiaques	41,10%	96,60%



**Figure 95. Répartition des patients ayant des calcifications cardiaques selon le produit phospho-calcique**

- On observe une prédominance du **sexe masculin** avec un sexe ratio H/F est de 18/12 dans le groupe I contre 19/31 dans le groupe II, Cette différence est statistiquement significative avec une valeur de p de 0,0002.
- Nos hémodialysés chroniques avec des calcifications étaient significativement plus âgés, ( $50,5 \pm 15,4$  vs  $29 \pm 14,6$  ans ;  $p=0,003$ ), la durée de l'IRC et leur durée d'hémodialyse ( $p < 0,05$ ) et que leur taux de PTH étaient plus élevés ( $p < 0,01$ ).

*L'analyse multivariée montre que la survenue des calcifications cardiovasculaires est en rapport avec un âge plus avancé ( $p=003$ ), le sexe masculin ( $p=0,0002$ ), une durée d'IRC plus longue ( $p = 0,001$ ), un taux de PTH ( $p < 0,01$ ) et un produit phosphocalcique plus élevés ( $p < 0,05$ ).*



### ➤ Calcifications vasculaires

Calcifications vasculaires périphériques : 18 cas (22,50%), dont 9 à l'ASP,

- Siège des calcifications périphériques :

- 1) Aorte : 06 cas
- 2) Membres inférieurs : 10 cas
- 3) Vaisseaux du cou : 02 cas
- 4) FAV : 13 cas (16,25 %).

### ➤ Calcifications péricardiques: 01 cas.

## VII. FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

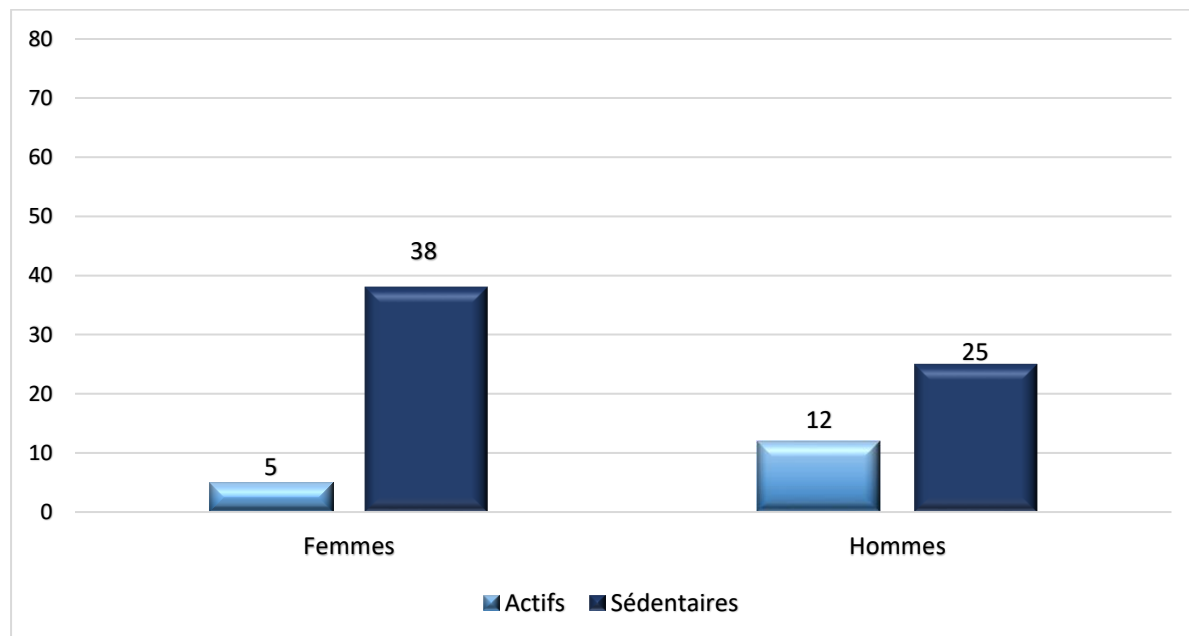
### VII.1 Facteurs de risque non spécifique

1. **Age** : les femmes qui dépassent 60 ans sont exclues de l'étude alors que les hommes qui dépassent 55 ans sont au nombre de 4.
2. **Sexe masculin** : 37 cas.
3. **HTA** : surtout systolique due à la rigidité artérielle.
4. **Diabète** : 10 cas soit 12,5%.
5. **Sédentarité** : Plus de 78% est sédentaire, ce comportement retrouvé chez 38 femmes (88,37%) et 25 Hommes (67,56%).

**Tableau 48. Répartition des dialysés selon l'activité physique et le sexe**

	Femmes		Hommes		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>Actifs</b>	5	<b>11,62</b>	12	<b>32,43</b>	17	<b>21.25</b>
<b>Sédentaires</b>	38	<b>88,37</b>	25	<b>67,56</b>	63	<b>78.75</b>
<b>Total</b>	43	<b>100</b>	37	<b>100</b>	80	<b>100</b>

Khi 2 = 2.4, p = 0.21

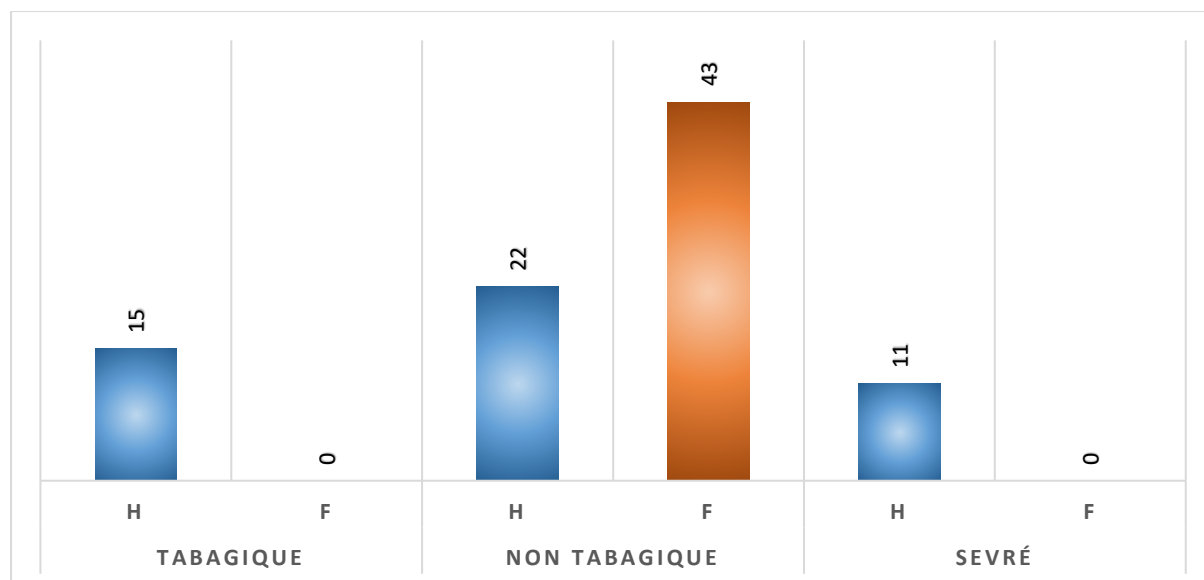


**Figure 96. Répartition des dialysés selon l'activité physique et le sexe**

**6. Tabagisme :** 15 personnes continuent toujours à fumer, tandis que 11 hommes ont arrêté de fumer. L'intoxication tabagique serait exclusivement masculine.

**Tableau 49. Répartition des patients selon le sexe et l'intoxication tabagique**

Tabagisme	Sexe	Effectif	%
Tabagique	Hommes	15	40,54
	Femmes	0	0
Non tabagique	Hommes	22	59,45
	Femmes	43	100
Sevré	Hommes	11	29,73
	Femmes	0	0



**Figure 97. Répartition des patients selon l'intoxication tabagique**

**6. Les calcifications cardiovasculaires** sont un facteur de risque cardiovasculaire majeur associé aux TMO.

## VII.2 Facteurs de risque spécifiques

### VII.2.1 Anémie

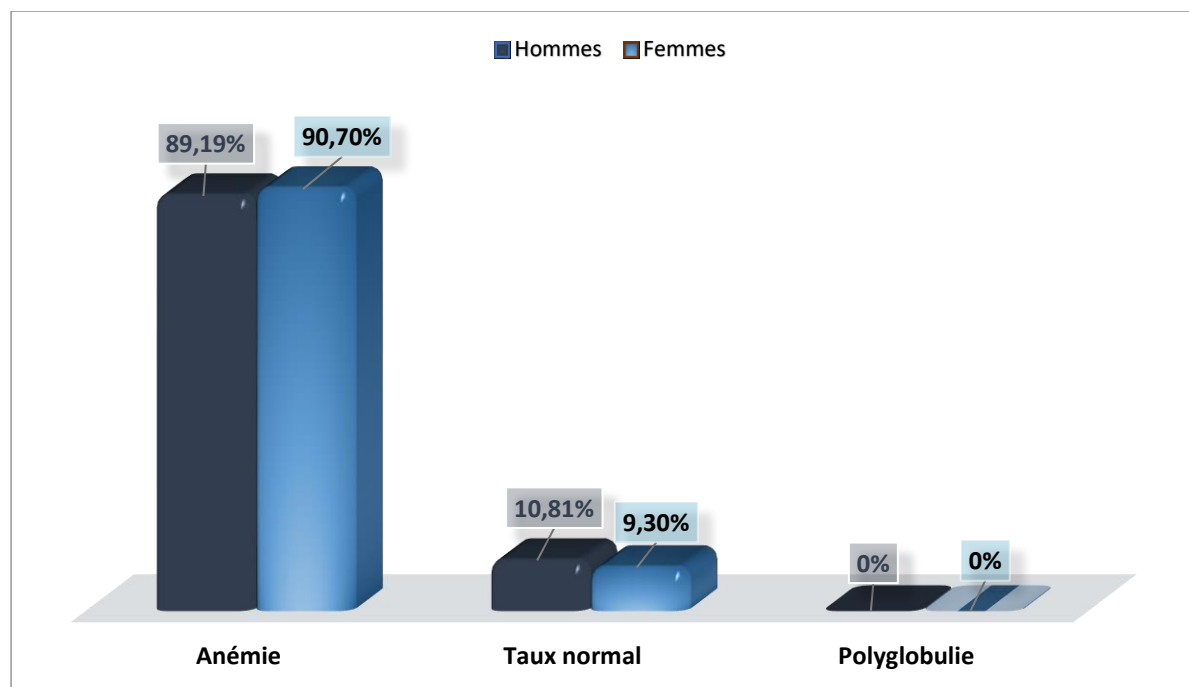
#### ➤ VII.2.1.1 Hémoglobine en début de dialyse

Anémie est définie si (178) :

- Chez la femme : Hb < 11 g/dl
- Chez l'homme : Hb < 12 g/dl.

**Tableau 50. Taux d'hémoglobine chez les deux sexes à l'inclusion**

Hémoglobine (g/dl)	Homme	%	Femme	%
<b>Anémie</b>	33	<b>89,19</b>	39	<b>90,7</b>
<b>Taux normal</b>	4	<b>10,81</b>	4	<b>9,3</b>
<b>Polyglobulie</b>	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>



**Figure 98. Taux d'hémoglobine chez les deux sexes à l'inclusion**

L'évaluation de l'anémie a porté sur l'hémoglobinémie (g/dl), la ferritinémie (ng/ml), la posologie hebdomadaire d'EPO et le traitement martial. Nous avons comparé deux groupes de patients avec et sans anémie (définie par un taux d'Hb inférieur à 11 g/dl) afin de dégager les facteurs associés à la présence de l'anémie dans notre population.

L'anémie chez nos patients est presque constante (90% des cas) : **Elle est normochrome normocytaire arégénérative.**

L'Hb moyenne à l'inclusion était de  $8,13 \pm 1,66$  g/dl avec des extrêmes : variant de 2,9 g/dl à 13,5g/dl (02 cas de polykystose rénale : l'un à 12,9g/dl et l'autre à 13,5 g/dl).

La moyenne de l'hémoglobine à la fin de l'étude, était de  $10,3 \pm 1,2$  g/dl, avec une ferritinémie moyenne de  $538 \pm 18$  ng/dl.

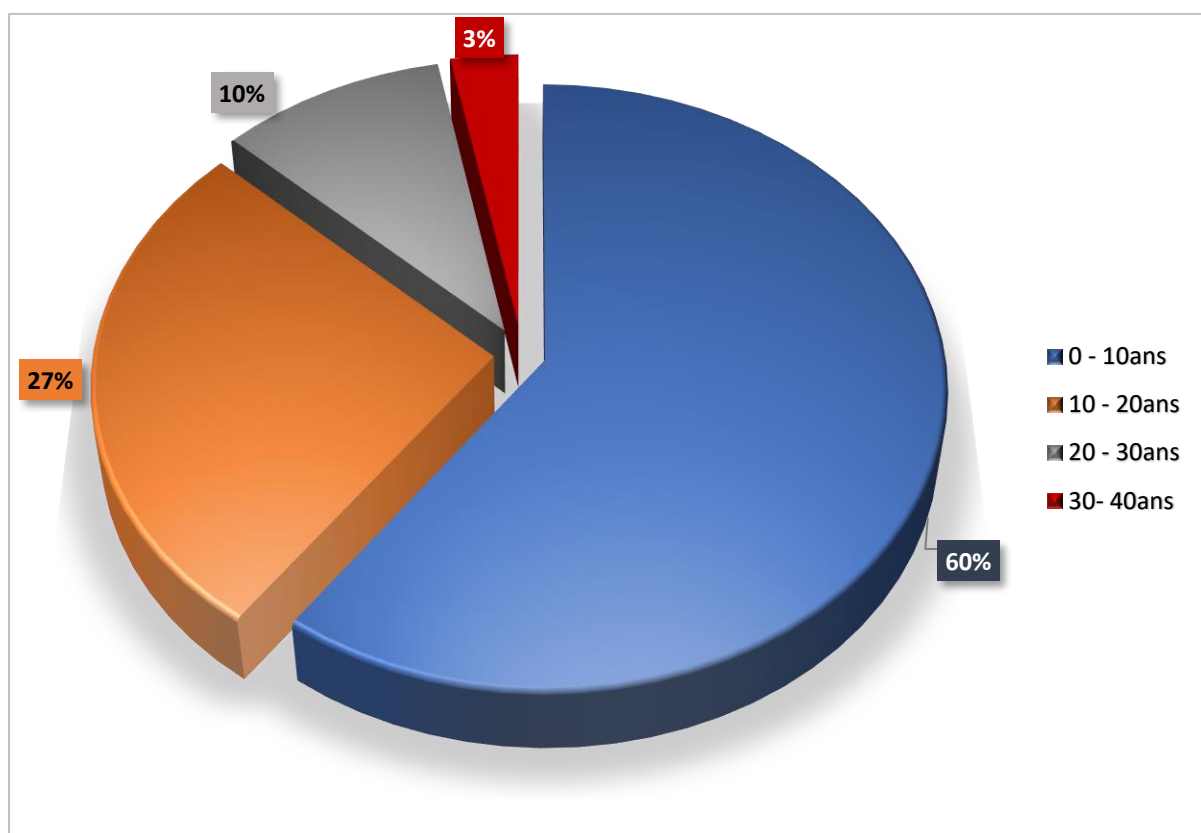
50% de nos patients avaient une hémoglobine supérieure à 11 g/dl dont 33,3 % entre 11 et 12 g/dl et 16,7 % supérieur à 12g/d.

### VII.2.2 Durée d'évolution de l'IRC

Cela dépend de l'affection causale et du suivi de ces patients. La durée moyenne d'hémodialyse était de  $7,5 \pm 3,3$  ans. Dans notre série 49 patients avaient une durée d'hémodialyse inférieure ou égale à 10 ans, contre 31 patients dont la durée était supérieure à 10 ans. Un patient dépasse la trentaine d'année en dialyse.

**Tableau 51. Répartition des patients selon l'ancienneté de l'IRC**

Ancienneté de l'IRC	0 - 10ans	10 - 20ans	20 - 30ans	30- 40ans
%	60%	27%	10%	3%



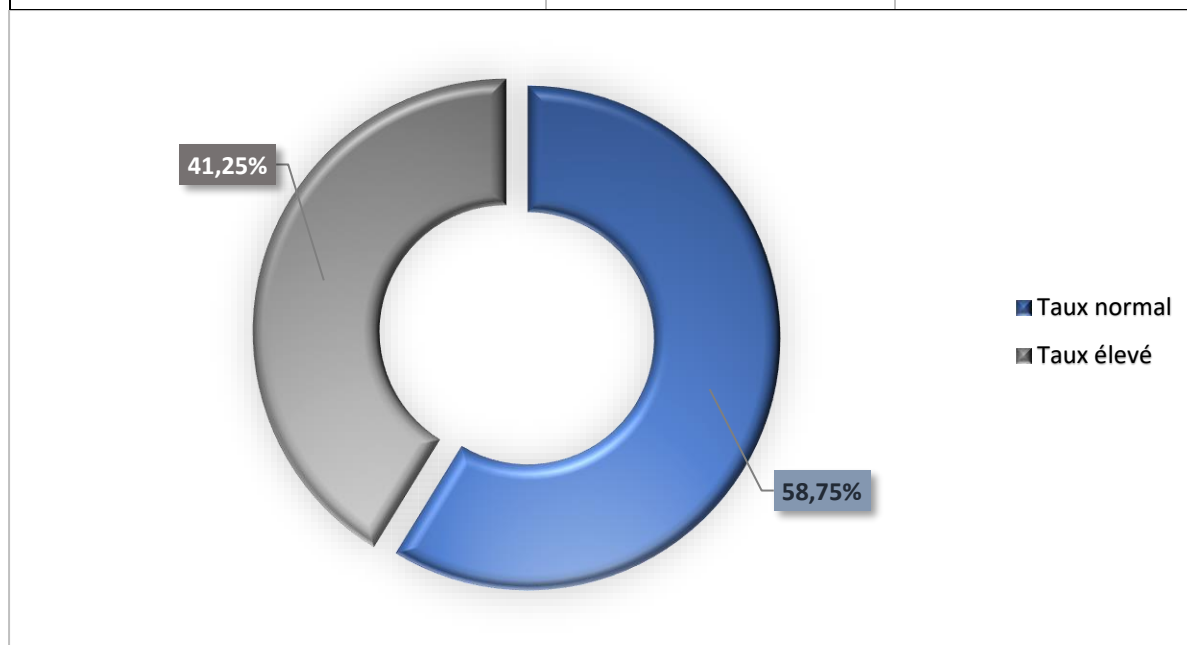
**Figure 36. Répartition des patients selon l'ancienneté de l'IRC**

La concentration de la protéine C-réactive (CRP) était supérieure à 5 mg/l (normale du laboratoire) chez 50% des patients, et supérieure à 10 mg/l chez 30% d'entre eux.

Le taux moyen de fibrinogène est de  $3,71 \pm 1,13$  g/l. 33 malades soit 41,25% de la population a un taux élevé de fibrinogène. Aucune différence entre les 2 sexes. (Khi 2 :0,81,  $p=0,32$ ).

**Tableau 37. Répartition des patients selon le taux de fibrinogène**

Taux de fibrinogène	Taux normal	Taux élevé
Nombre de patients	47	33
% des patients	58,75%	41,25%



**Figure 99. Répartition des patients selon le taux de Fibrinogène**

**Tableau 52. Répartition des patients selon le taux d'albuminémie**

Albuminémie(g/l)	<25	25-35	>35
Nombre	8	51	21
%	10%	63,75%	26,25%

L'hypoalbuminémie (10 patients : 8% des cas) ne s'explique pas seulement par la classique dénutrition qui accompagne l'IRC mais par l'existence d'une inflammation sachant

qu'une corrélation entre la baisse de l'albuminémie, l'augmentation du taux sérique de la CRP et l'augmentation de la fibrinémie a été retrouvée.

Sept (07) malades présentent à la fois une hypocholestérolémie et une hypoalbuminémie témoins de la dénutrition.

Environ 1/4 de la population (26,25 %) étudiée présente un taux normal d'albuminémie : ce qui explique que leur état nutritionnel est correct.

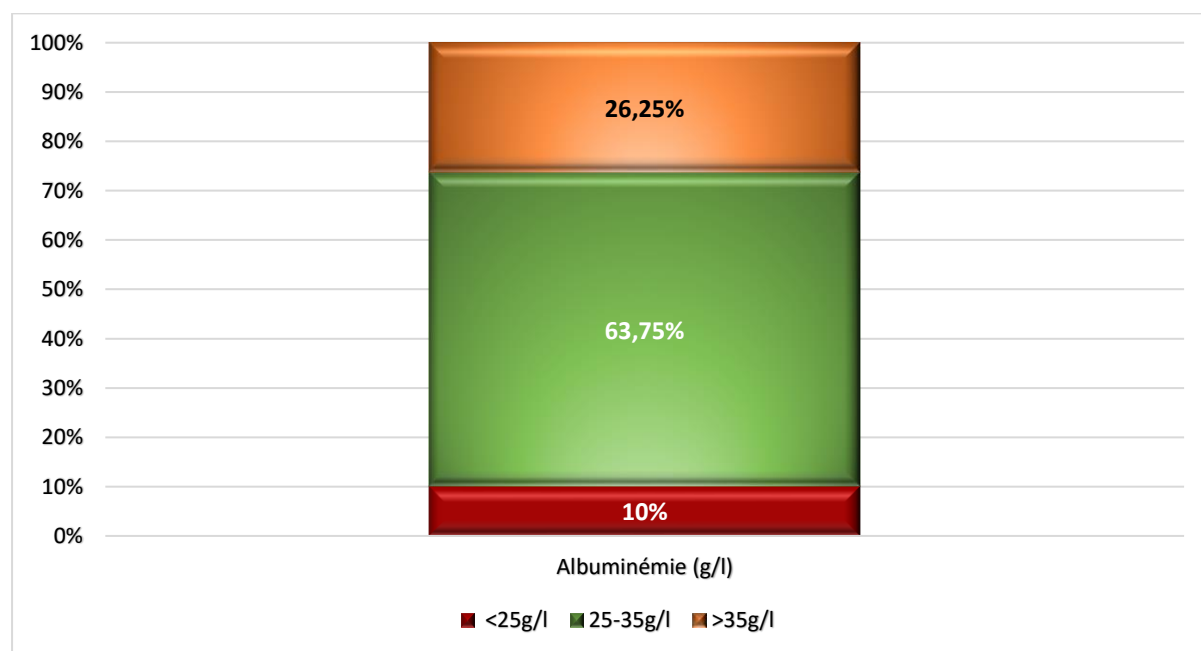


Figure 100. Répartition des patients selon le taux d'albuminémie

Tableau 53. Eléments du métabolisme phosphocalcique

Paramètres	Moyennes	VN
Phosphore (mg/dl)	5,2 ± 1,6	2,5 - 4,2
Calcémie (corrigée) (mg/dl)	9,3 ± 0,9	8,4 - 9,5
PTH intact (pg/ml)	538 ± 72	150 - 300
Calcium-phosphate product (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	62 ± 11	< 65

A l'inclusion, on note déjà l'installation **d'une hyperparathyroïdie secondaire dans 37,50 %** des cas (n=30) après dosage de la PTH 1-84.

La PTH (toxine urémique) dépasse 1000 pg/ml chez environ 22,5% des patients (18 cas). Elle constitue la cause principale des calcifications cardiovasculaires.

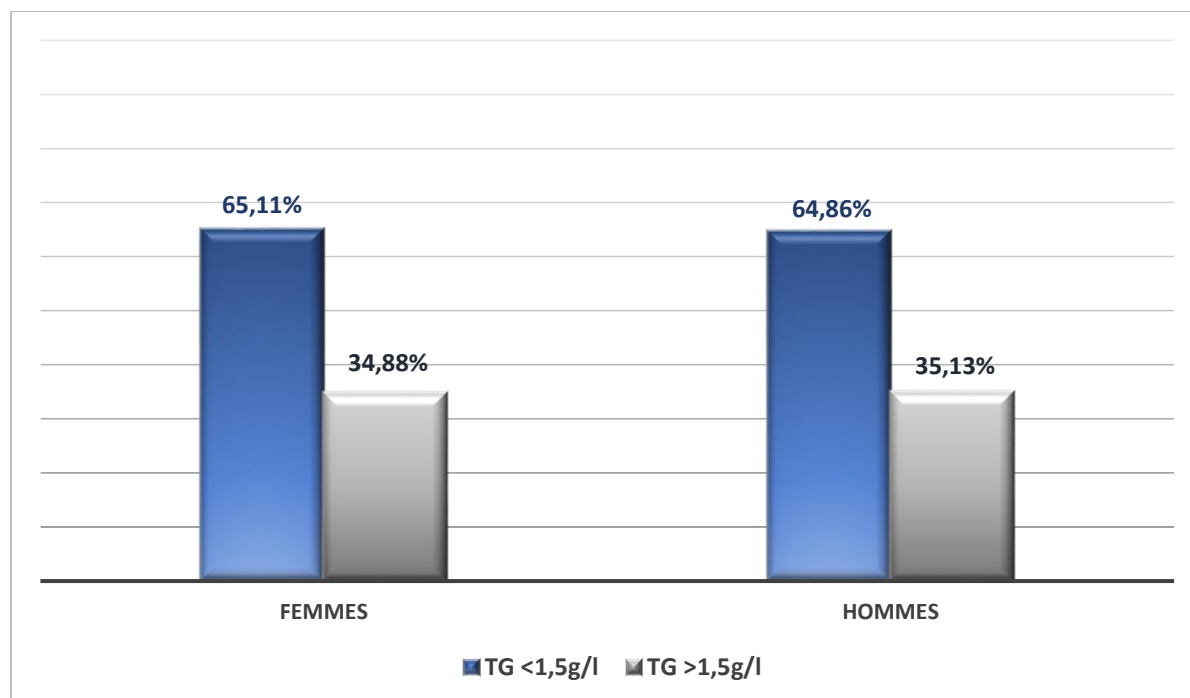
La parathyroïdectomie médicale [freination de l'activité des glandes parathyroïdes par des calcimimétiques (MIMPARA®)] ou chirurgicale (réduction de 3,5/4 glandes parathyroïdes) était impossible pendant l'étude par pénurie de MIMPARA® et l'inexistence de chirurgiens preneurs de cette pathologie.

Le taux moyen de TG est de  $1,40 \pm 0,93$  g/l, identique dans les 2 sexes ( $\chi^2 = 0,14$ ,  $p = 0,7$ ). Et environ 1/3 de la population soit **28 patients (35%) a un taux dépassant la valeur de 1,5 g/l.**

**Tableau 54. Taux des triglycérides selon le sexe à l'inclusion**

		Femme		Hommes		Total	
		N	%	n	%	N	%
TG	< 1,5g/l	28	<b>65,11</b>	24	<b>64,86</b>	<b>52</b>	<b>65</b>
	> 1,5g/l	15	<b>34,88</b>	13	<b>35,13</b>	<b>28</b>	<b>35</b>
	<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100</b>	<b>37</b>	<b>100</b>	<b>80</b>	<b>100</b>





**Figure 101. Taux des Triglycérides selon le sexe à l'inclusion**

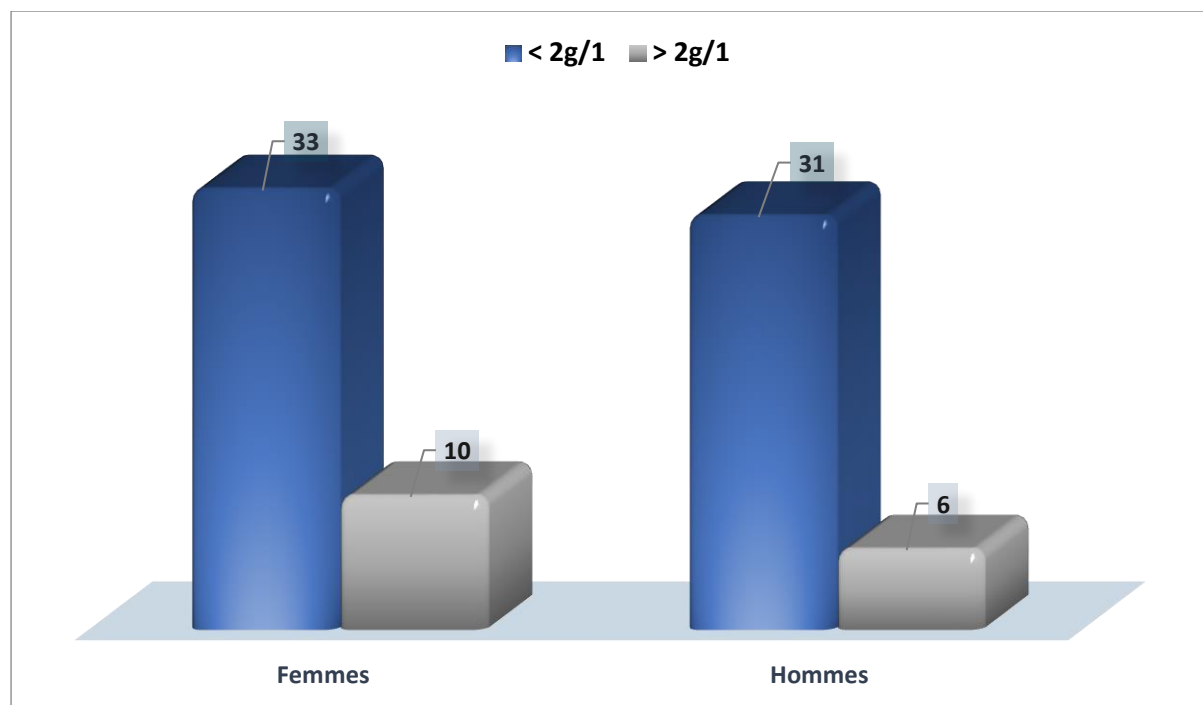
Le taux moyen de cholestérol total est de  $1,78 \pm 0,38$  g/l plus élevé chez la femme que chez l'homme avec respectivement  $1,95 \pm 0,44$  g/l et  $1,80 \pm 0,33$  g/l, cette différence est très significative (t-student = 3,70, p = 0,001).

Environ 20 % de la population à un taux de cholestérol total dépassant les 2 g/l, plus élevé chez les femmes que chez les hommes (khi2 = 6,2, p=0,004).

**Tableau 55. Répartition des patients en fonction du taux de cholestérol total et du sexe**

Cholestérol total	Femmes		Hommes		Total	
	N	%	n	%	n	%
< 2g/1	33	41,25	31	38,75	64	80
> 2g/1	10	12,5	6	7,5	16	20

Khi2 = 6,2, P = 0,004

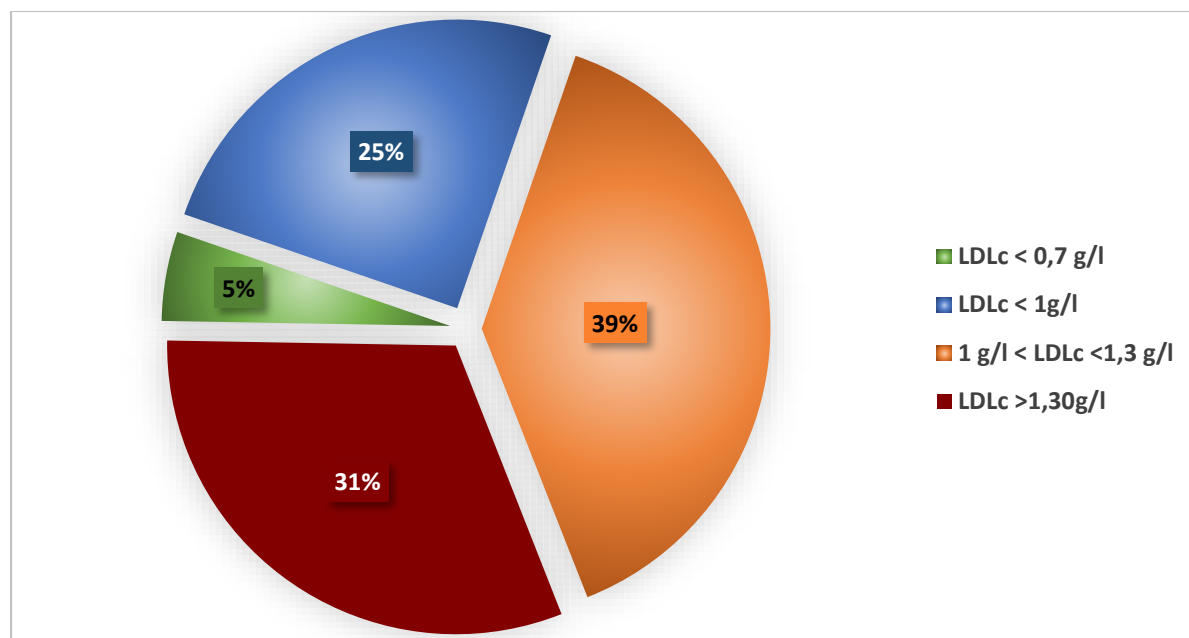


**Figure 102. Répartition des patients en fonction du taux de cholestérol total et du sexe**

La valeur moyenne du LDLc est de 1,14 g/l.

**Tableau 56. Répartition des patients selon le taux de LDL cholestérol**

LDLc (g/l)	Nombre	%
< 0,7 g/l	4	5
< 1g/l	20	25
1 g/l < LDLc < 1,3g/l	31	38,75
> 1,30 g/l	25	31,25
<b>Total</b>	80	100



**Figure 103. Répartition des patients selon le taux de LDL cholestérol**

- La valeur moyenne de HDLc est de 0,41 g/l, **plus élevée chez l'homme que chez la femme**, avec respectivement 0,51 g/l et 0,42 g/l (t-student=3,2, p = 0,000).
- La dyslipidémie de l'hémodialysé chronique se résume en une baisse du HDLc (35%) et une hypertriglycéridémie (35%).
- Les effets secondaires de statines chez nos dialysés sont peu fréquents, et comportent notamment de rares rhabdomyolyses (01 cas : 0,7%).

**Tableau 57. Distribution du bilan biologique**

	N	Min	Max	Moyenne	Ecart type
<b>TG</b>	80	0,55	12,5	10,1	0,95
<b>Cholestérol</b>	80	0,89	4,1	1,78	0,43
<b>HDLc</b>	80	0,2	0,65	0,41	0,18
<b>LDLc</b>	80	0,59	1,8	1,14	0,34
<b>Fibrinogène</b>	80	1,5	14	3,71	1,6

Hémoglobine	80	7	14	10,2	1,35
-------------	----	---	----	------	------

### VII.2.3 Autres facteurs

#### ➤ MESURE DE L'ÉPAISSEUR INTIMA-MEDIA (EIM)

Par échodoppler carotidien.

Tableau 58. Répartition des patients selon l'épaisseur intima-média

E.I.M	Normal		Elevé > 0,9	
	N	%	N	%
Homme	15	19,48	20	25,97
Femmes	27	35,06	15	19,48
Total	42	54,54	35	45,45

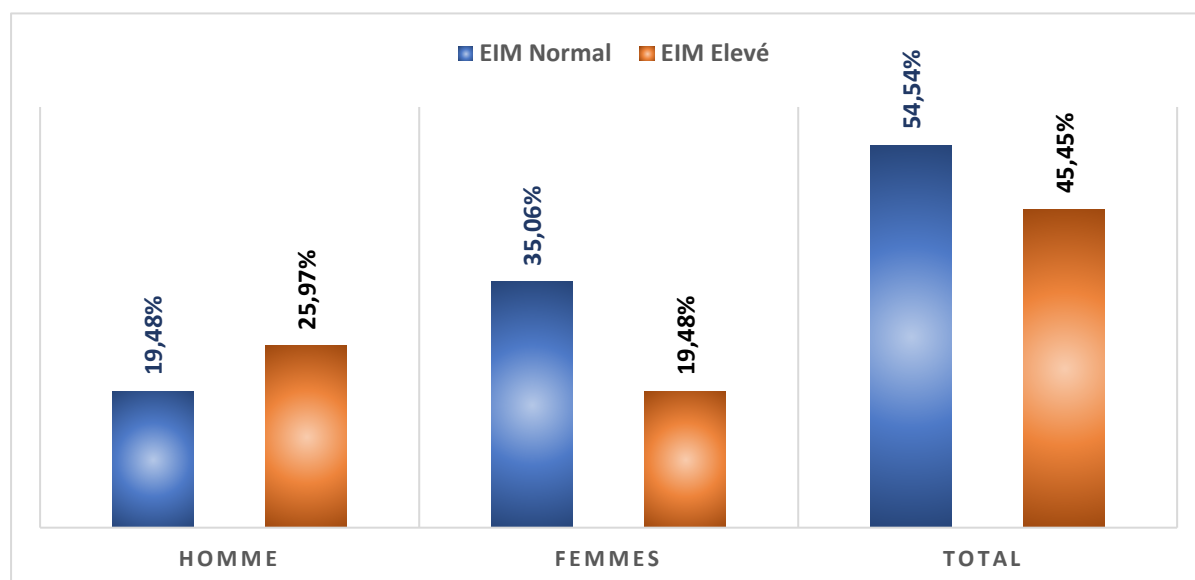


Figure 104. Répartition des patients selon l'épaisseur intima-média

03 malades non explorés, et 35 (45,45%) dialysés de notre série présentent un EIM élevé, témoin de la présence de plaques d'athérome.

➤ **Microalbuminurie (**

Impossible à doser en IRCT (Anurie et mort rénale).

## VIII. SCORE DE FRAMINGHAM (RISQUE CARDIOVASCULAIRE)

La répartition de la population étudiée en fonction du score de Framingham est représentée dans le tableau 60.

**Tableau 59. Répartition du score de Framingham selon le sexe**

Score de Framingham	<20%		>20%		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>Femmes</b>	13	<b>30,23</b>	30	<b>69,8</b>	<b>43</b>	<b>100</b>
<b>Hommes</b>	12	<b>32,43</b>	25	<b>67,56</b>	<b>37</b>	<b>100</b>
<b>Total</b>	25	<b>31,25</b>	55	<b>68,75</b>	<b>80</b>	<b>100</b>

Khi2 = 3,23, p= 0,06

Il n'existe pas de différence significative entre les deux sexes (Khi2=3,23, p=0,06). En scindant cette population en deux groupes en fonction du seuil d'intervention thérapeutique du score de Framingham qui est de 20%, nous trouvons 68,75 % des dialysés qui dépassent ce seuil dont 69% des femmes et 67% d'hommes. La différence est non significative (Khi2=3,02, p=0,08).

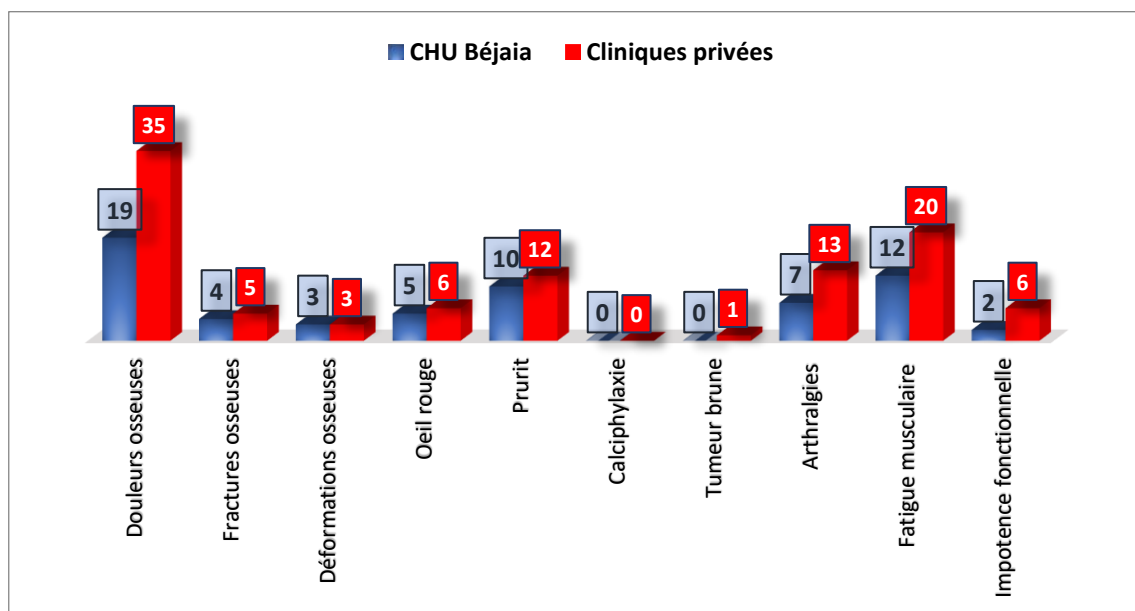
## IX. Comparaison entre les dialysés CHU et les dialysés dans le privé

(données de fin de l'étude « en décembre 2022 »)

Plus de 60% des patients du groupe clinique privé ont pris le traitement de manière discontinuée avec l'absence presque totale des thérapeutiques des TMO, comme les chélateurs de P et de Cinacalcet sauf 5 patients (prise discontinuée).

**Tableau 60. Comparaison des caractéristiques cliniques entre les deux populations étudiées**

Clinique	CHU Béjaïa		Cliniques privées		Moyenne	Total	
	n	%	n	%		n	%
<b>Douleurs osseuses</b>	19	<b>47,5</b>	35	<b>87,5</b>	32	<b>54</b>	<b>67,7</b>
<b>Fractures osseuses</b>	4	<b>10</b>	5	<b>12,5</b>	9,5	<b>9</b>	<b>11,25</b>
<b>Déformations osseuses</b>	3	<b>7,5</b>	3	<b>7,5</b>	6	<b>6</b>	<b>7,5</b>
<b>Œil rouge</b>	5	<b>12,5</b>	6	<b>15</b>	5,5	<b>11</b>	<b>13,75</b>
<b>Prurit</b>	10	<b>25</b>	12	<b>30</b>	11	<b>22</b>	<b>27,5</b>
<b>Calciphylaxie</b>	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Tumeur brune</b>	0	<b>0</b>	1	<b>2,5</b>	0,5	<b>1</b>	<b>1,25</b>
<b>Arthralgies</b>	7	<b>17,5</b>	13	<b>32,5</b>	10	<b>20</b>	<b>25</b>
<b>Fatigue musculaire</b>	12	<b>30</b>	20	<b>50</b>	16	<b>32</b>	<b>40</b>
<b>Impotence fonctionnelle</b>	2	<b>5</b>	6	<b>15</b>	4	<b>8</b>	<b>10</b>



**Figure 105. Comparaison entre les caractéristiques cliniques des deux populations étudiées**

Dans le cadre de notre étude comparative entre les deux populations étudiées, nous avons examiné les caractéristiques cliniques de chaque groupe. Plus précisément, nous nous sommes intéressés aux symptômes de douleurs osseuses, de prurit et d'arthralgies.

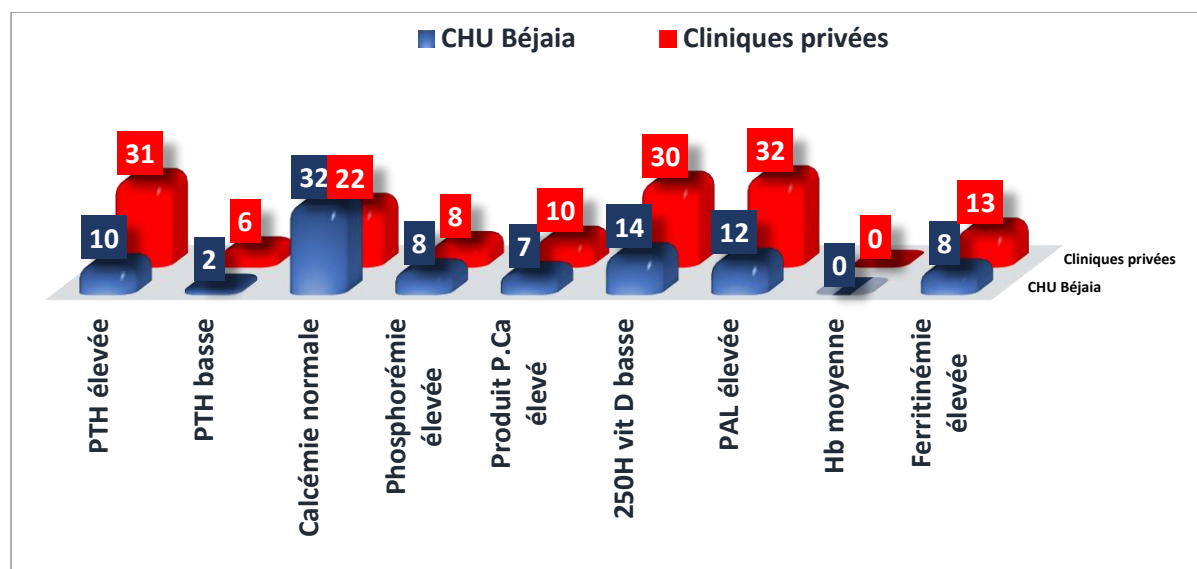
Concernant les douleurs osseuses, nous avons observé une différence significative entre les deux groupes. Le nombre de patients souffrant de douleurs osseuses dans les cliniques privées était de 35, tandis qu'au CHU de Béjaïa, ce chiffre s'élevait à 19. L'analyse statistique a révélé une valeur P de 0.0012, indiquant une différence significative entre les deux populations pour ce symptôme.

En ce qui concerne le prurit, nous n'avons pas observé de différence significative entre les deux groupes. Le nombre de patients présentant un prurit était de 12 dans les cliniques privées et de 10 au CHU de Béjaïa. La valeur P correspondante était de 0.7231, ce qui suggère une similarité dans la prévalence de ce symptôme entre les deux populations étudiées.

En ce qui concerne les arthralgies, aucune différence significative n'a été observée entre les cliniques privées et le CHU de Béjaïa. Dans les cliniques privées, 13 patients ont rapporté des arthralgies, tandis qu'au CHU de Béjaïa, ce chiffre était de 7. La valeur P calculée était de 0.1834, indiquant que cette différence n'était pas statistiquement significative.

**Tableau 61. Comparaison entre les caractéristiques biologiques des deux populations étudiées**

Biologie	CHU Béjaia		Cliniques privées		Moyenne	Total	
	N	%	N	%		n	%
PTH élevée	10	25	31	77,5	538±72 pg/ml	41	51,25
PTH basse	2	5	6	15		8	10
Calcémie normale	32	80	22	55	9,3±0,9mg/l	54	67,5
Phosphorémie élevée	8	20	8	20	5,2±1,6mg/l	16	20
Produit P. Ca élevé	7	17,5	10	25	62±11 mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup>	17	21,25
250H vit D basse	14	35	30	75	22,24 ± 10ng/ml	44	55
PAL élevée	12	30	32	80		44	55
Hb moyenne	10,56±1,2		9,1±2,2		10,3±1,2g/dl		
Ferritinémie élevée	8	20	13	32,5	538±18 ng/dl.	21	26,25



**Figure 106. Comparaison entre les caractéristiques cliniques des deux populations étudiées**

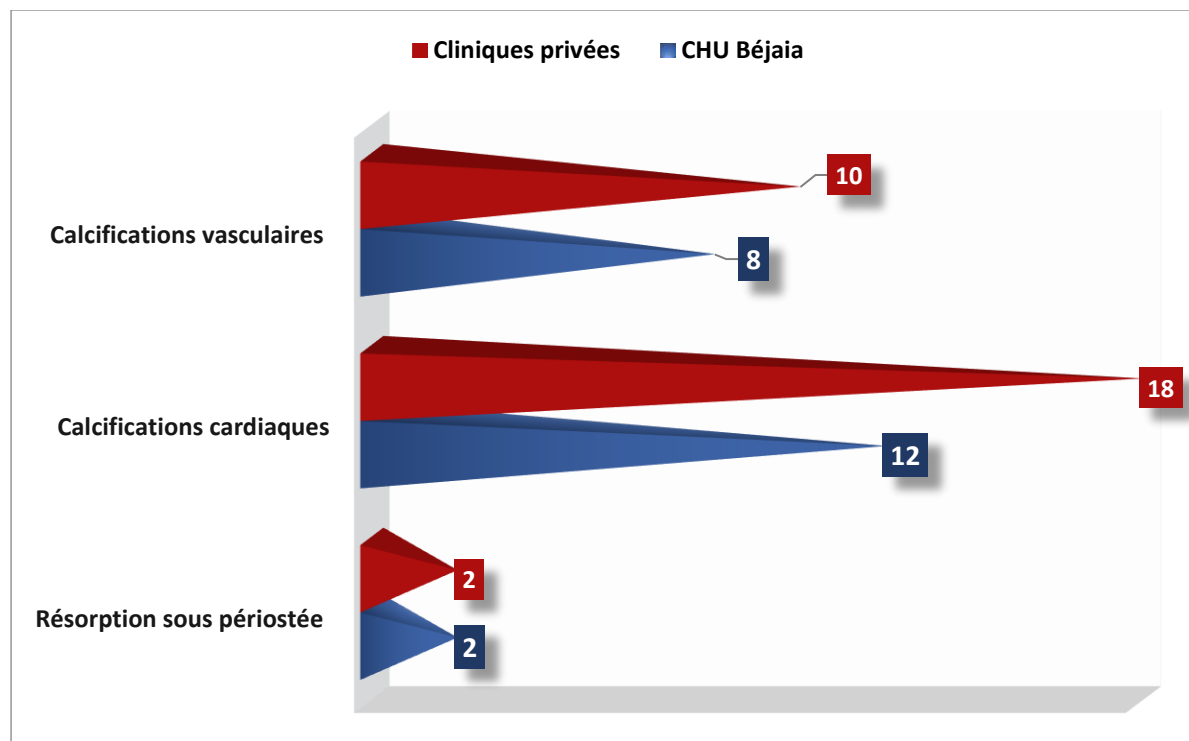


Lors de l'analyse comparative des caractéristiques biologiques entre les deux populations étudiées, plusieurs observations significatives ont été relevées. Tout d'abord, la prévalence de PTH élevée était significativement plus élevée dans le groupe "Hors CHU" avec 31 patients, par rapport au groupe "CHU" qui comptait 10 patients, avec une valeur P de 0.0005. De plus, une différence significative a été observée concernant la calcémie normale, avec 22 patients dans le groupe "Hors CHU" et 32 patients dans le groupe "CHU", avec une valeur P de 0.0362.

La carence en vitamine D a également montré une différence significative, avec une prévalence plus élevée dans le groupe "Hors CHU" avec 30 patients, comparé au groupe "CHU" qui en comptait 14, avec une valeur P de 0.0013. Enfin, les PAL élevées ont été significativement plus fréquentes dans le groupe "Hors CHU" avec 32 patients, comparé au groupe "CHU" qui en comptait 12, avec une valeur P extrêmement faible de 0.00000149.

**Tableau 62. Comparaison entre les caractéristiques radiologiques des deux populations étudiées**

Biologie	CHU Béjaia		Cliniques privées		Moyenne	Total	
	N	%	N	%		n	%
PTH élevée	10	25	31	77,5	538±72 pg/ml	41	51,25
PTH basse	2	5	6	15		8	10
Calcémie normale	32	80	22	55	9,3±0,9mg/l	54	67,5
Phosphorémie élevée	8	20	8	20	5,2±1,6mg/l	16	20
Produit P. Ca élevé	7	18	10	25	62±11 mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup>	17	21,25
25OH vit D basse	14	35	30	75	22,24 ± 10ng/ml	44	55
PAL élevée	12	30	32	80		44	55
Hb moyenne	10,56±1,2		9,1±2,2		10,3±1,2g/dl		
Ferritinémie élevée	8	20	13	32,5	538±18 ng/dl.	21	26,25



**Figure 107. Comparaison entre les caractéristiques radiologiques des deux populations étudiées**

Nous avons également examiné les calcifications cardiaques et vasculaires. Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes pour ces deux caractéristiques. Les calcifications cardiaques étaient présentes chez 18 patients dans le groupe "Hors CHU" et chez 12 patients dans le groupe "CHU", avec une valeur P de 0.3299. De même, les calcifications vasculaires étaient présentes chez 10 patients dans le groupe "Hors CHU" et chez 8 patients dans le groupe "CHU", avec une valeur P de 0.7542. Ces résultats indiquent qu'il n'y a pas de différence significative entre les populations étudiées en ce qui concerne les calcifications cardiaques et vasculaires.

✓ **2ème objectif secondaire**

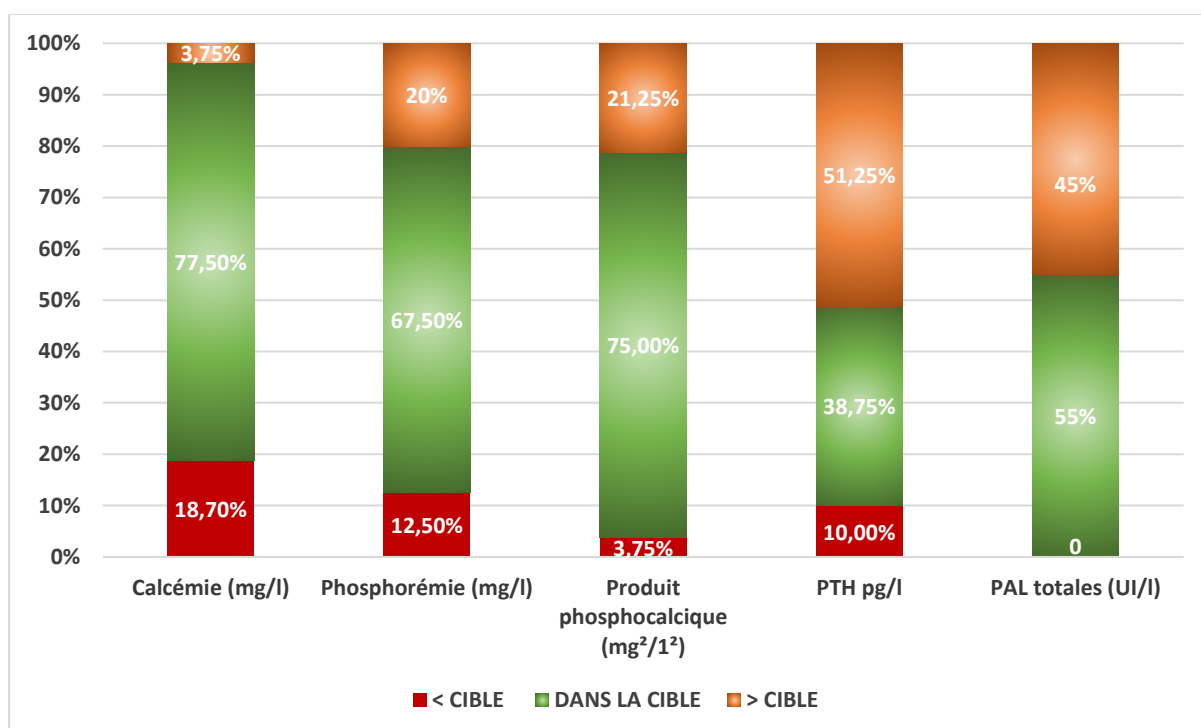
Effectuer une analyse comparative entre les résultats obtenus dans cette étude et les recommandations établies par KDIGO 2009, ainsi que les principales études telles que l'étude européenne COSMOS, l'étude française PHOTOGRAPHE et l'étude REIN. Cette comparaison permettra d'évaluer la concordance ou les éventuelles divergences des résultats obtenus dans cette étude par rapport aux résultats des études préexistantes.

✓ **Comparaison avec les recommandations KDIGO 2009**

**Tableau 63. Paramètres phosphocalciques selon les recommandations KDIGO 2009**

		Cibles KDIGO		
		< La cible	Dans la cible	>La cible
<b>Calcémie (mg/l)</b>				
		<85mg/l	[85-105mg/l]	>105mg/l
Moyenne	87,44±12			
% patients		<b>18,70%</b>	<b>77,50%</b>	<b>3,75 %</b>
<b>Phosphorémie (mg/l)</b>				
		<35mg/l	[35-55mg/l]	>55mg/l
Moyenne	52,04 ± 11,30			
% patients		<b>12,50%</b>	<b>67,50%</b>	<b>20%</b>
<b>Produit phosphocalcique (mg<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>)</b>				
		<2975	[2975-5775]	> 5775
Moyenne	5573			
% patients		<b>3,75%</b>	<b>75,00%</b>	<b>21,25%</b>
<b>PTH (pg/l)</b>				
		<130	[130-585]	> 585

Moyenne	441,4 ± 323,8			
% Patients		<b>10,00%</b>	<b>38,75%</b>	<b>51,25%</b>
<b>PAL totales (UI/l)</b>				
Moyenne	235,1 ± 66,2			
% Patients		-	<b>45%</b>	<b>55%</b>



**Figure 108. Paramètres phosphocalciques selon les recommandations KDIGO 2009**

✓ **Comparaison avec le registre REIN**

Lorsqu'on compare notre étude à celle du registre REIN. Le registre REIN a inclus un plus grand nombre de patients, soit 2137, par rapport à notre étude qui a inclus 80 patients. La durée moyenne de dialyse avant l'inclusion était de  $28,2 \pm 36,1$  mois dans le registre REIN, tandis que dans notre étude, elle était de  $90 \text{ mois} \pm 39,6$  mois.

En ce qui concerne la PTH, le registre REIN a rapporté que 56,9% des patients atteignaient les normes KDIGO pour la PTH, tandis que dans notre étude, ce chiffre était de 37,5%.

#### ✓ Comparaison avec l'étude EVOLVE

L'étude EVOLVE était un essai thérapeutique prospectif, randomisé et contrôlé, sur un grand effectif de patients (environ 4000 patients), avec des groupes parallèles. Elle avait pour objectif de comparer le Cinacalcet versus un placebo sur le critère de jugement composite suivant : la mortalité globale et la survenue d'événements cardiovasculaires non fatal (infarctus du myocarde ou angor instable, insuffisance cardiaque, accidents vasculaires périphériques). L'étude, d'une durée de presque 6 ans, ne retrouvait pas de différence significative entre ces deux groupes de traitement (en analyse en intention de traiter). Cet essai était cependant marqué par d'importants biais : un déséquilibre d'âge des patients entre les deux groupes, et surtout un taux important de sortie prématurée de l'étude (pour des raisons non établies par le protocole) : **plus de 60% des patients du groupe Cinacalcet ont pris le traitement de manière discontinue, tandis que presque 20% des patients du groupes placebo ont reçu du Cinacalcet**. En corrigeant ces déséquilibres il était mis en évidence une différence significative entre les deux groupes en faveur du groupe Cinacalcet. Une récente méta-analyse dirigée par Guoqi Wang et al. Regroupait 25 articles comparant la prescription de Cinacalcet versus placebo. Cette méta-analyse ne retrouvait pas de réduction du risque de mortalité toutes causes ou de causes cardiovasculaires, mais une augmentation du nombre d'effets secondaires (179).

#### ✓ Comparaison avec l'étude PHOTOGRAPHE

Lorsque nous comparons notre étude à l'étude Photo-Graphe, nous constatons quelques différences dans les résultats. Dans l'étude Photo-Graphe, qui portait sur des patients atteints

d'insuffisance rénale chronique de stade 4 et 5, l'âge moyen des patients était plus élevé ( $72,9 \pm 14,2$  ans) et une plus grande proportion de patients étaient de sexe masculin (58%).

En ce qui concerne les troubles métaboliques, nous avons observé que les cibles recommandées par les KDIGO n'étaient pas atteintes dans une proportion significative de cas. Dans l'étude Photo-Grappe, 84% des patients n'atteignaient pas les cibles pour la PTH sérique, 22% pour la calcémie et 46% pour la phosphatémie. En revanche, dans notre étude, les pourcentages étaient légèrement inférieurs avec 61,25% des patients qui n'étaient pas dans la cible KDIGO pour la PTH sérique, 22,5% pour la calcémie et 32,5% pour la phosphatémie.

Un point notable de divergence entre les deux études concerne l'utilisation de la vitamine D. Dans l'étude Photo-Grappe, environ 57,5% des patients des stades 4 et 5 recevaient de la vitamine D native. Dans notre étude, en revanche, nous avons constaté que 75% des patients ont reçu de la vitamine D.

- ✓ **Comparaison avec l'étude COSMOS (multicenter, open cohort, prospective, observational, 3-year study carried out in haemodialysis patients from 20 European countries during 2005-2007)**

Lorsque nous comparons les résultats de notre étude à ceux de l'étude COSMOS, nous observons des similitudes et des différences. Dans l'étude COSMOS, la population hémodialysée en Europe était plus âgée, avec un âge moyen de  $64,8 \pm 14,2$  ans, tandis que dans notre étude, l'âge moyen de nos patients était de  $42,21 \pm 10,63$  ans. De plus, l'étude COSMOS a révélé une prévalence élevée de diabète (29,5%) et de maladies cardiovasculaires (76,0%) parmi les patients hémodialysés, tandis que dans notre étude, 15% des patients étaient diabétiques et 65% étaient atteints de maladies cardiovasculaires.

En ce qui concerne les paramètres biochimiques, Il y avait des différences pertinentes dans la fréquence de mesure des principaux paramètres biochimiques CKD-MBD [Ca, P et hormone parathyroïdienne (PTH)] et les pays de l'Est ont montré un moins bon contrôle de ces paramètres biochimiques (cibles K/DOQI et K/DIGO).

En ce qui concerne l'utilisation de la vitamine D, l'étude COSMOS a révélé que 48% des patients hémodialysés ont reçu un traitement actif à la vitamine D, avec des variations régionales. Les pays méditerranéens ont montré une utilisation plus élevée de calcitriol par rapport à l'Alfacalcidol, tandis que les pays non méditerranéens ont présenté une tendance inverse.

Il est également important de noter que les critères pour la réalisation d'une parathyroïdectomie variaient à travers l'Europe, avec des seuils de PTH sérique plus élevés dans les pays méditerranéens. Cela a conduit à un plus grand nombre de parathyroïdectomies pratiquées dans les pays non méditerranéens dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude COSMOS (180).

#### ✓ **Comparaison avec DOPPS I et II**

Dans l'étude DOPPS I, qui a inclus 8611 patients, on a observé que 21,4 % des patients atteignaient les valeurs cibles pour la PTH, tandis que dans DOPPS II (6864 patients), ce pourcentage était légèrement supérieur à 26,2 %. En comparaison, notre étude a montré un pourcentage plus élevé de patients avec une PTH en dehors de la cible, soit 61,25 %.

En ce qui concerne la phosphatémie, DOPPS I a rapporté que 40,8 % des patients étaient dans la zone-cible, comparé à 44,4 % dans DOPPS II. Dans notre étude, le pourcentage de patients atteignant la cible pour la phosphatémie était plus élevé, à 67,5 %.

Pour la calcémie, DOPPS I a révélé que 40,5 % des patients atteignaient les valeurs cibles, tandis que dans DOPPS II, ce pourcentage était légèrement plus élevé, à 42,5 %. Notre étude a montré un meilleur contrôle de la calcémie, avec 77,5 % des patients dans la zone-cible.

En ce qui concerne le produit phosphocalcique, DOPPS I a indiqué que 56,6 % des patients étaient dans la zone-cible, tandis que DOPPS II a montré que 61,4 % des patients atteignant la cible. Notre étude a démontré des résultats meilleurs, avec 75 % des patients atteignant la cible pour le produit phosphocalcique.

✓ **Comparaison avec l'étude Marocaine de M. El Hebil (2017)**

Nous avons comparé nos résultats l'étude marocaine de M. El Hebil. Nous avons observé plusieurs différences significatives entre les deux études. Tout d'abord, notre étude a inclus 80 patients, tandis que l'étude marocaine a recruté 98 patients. L'âge moyen des patients était de  $42,21 \pm 10,63$  ans dans notre étude, tandis que dans l'étude marocaine, il était de  $49,4 \pm 17$  ans. En ce qui concerne les étiologies de l'insuffisance rénale terminale (IRCT), nous avons constaté une prévalence plus élevée de la néphropathie glomérulaire dans notre étude (21,25 %) par rapport à l'étude marocaine (5,1 %). De plus, les prévalences des néphropathies diabétiques et vasculaires et indéterminées étaient également différentes entre les deux études.

En ce qui concerne les paramètres phosphocalciques, nous avons relevé des différences dans les niveaux moyens de calcium, de phosphore et de vitamine D. Dans notre étude, les valeurs moyennes de calcium étaient de  $87,44 \pm 12$  mg/L, de phosphore étaient de  $52,04 \pm 11,30$  mg/L, et de vitamine D étaient de  $22,24 \pm 10$  ng/ml. Dans l'étude marocaine, les valeurs moyennes de calcium étaient de  $85,5 \pm 10$  mg/L, de phosphore étaient de  $51,2 \pm 17,9$  mg/L, et de vitamine D étaient de  $32,4 \pm 15,3$  ng/ml.



En ce qui concerne le traitement, Dans notre étude, les chélateurs de phosphore, 30 % des patients de notre étude les recevaient, tandis que dans l'étude marocaine, ce pourcentage s'élevait à 54 %. La proportion de patients recevant de la vitamine D active et native était respectivement de 7 % et 20% dans l'étude marocaine, tandis que dans notre étude, elle était de 75% (181).

## DISCUSSION

L'IRCT, problème de santé publique, représente une véritable « épidémie » liée au diabète, l'HTA et l'allongement de l'espérance de vie de la population.

L'hémodialyse a été appliquée pour le traitement des patients insuffisants rénaux chroniques il y a près de 60 ans, permettant leur survie prolongée. Ses modalités de mise en œuvre étaient initialement restreintes, imposant des **choix éthiques très difficiles aux prescripteurs** et à la collectivité. Ces choix sont malheureusement toujours d'actualité dans de nombreux pays dont le niveau de développement économique ne permet pas l'accès à ce type de traitement très coûteux pour une grande partie de la population, avec des conséquences évidentes en termes de morbi-mortalité.

Le patient insuffisant rénal chronique en dialyse a un passé pathologique souvent très long au cours duquel il a été exposé à des multiples facteurs pathologiques. La prise en charge en dialyse ne représente donc qu'une étape dans son « continuum pathologique ». C'est donc avec ce " passif pathologique " et surtout son effet cumulatif qu'il faudra le considérer dans l'interprétation des essais rapportés en dialyse.

L'intérêt croissant des praticiens pour le métabolisme du calcium et du phosphate est apparu depuis les années 1990 du fait d'un développement important des prises en charge en particulier médicamenteuse des ostéopathies raréfiantes. Le mode d'action des médicaments antirésorbeur ou ostéoformateur a permis de reprendre des notions de physiologie que beaucoup avaient oublié.

Des travaux ont souligné qu'une fracture récente périphérique ou vertébrale fait découvrir fréquemment un nouveau diagnostic et qu'une ostéoporose densitométrique permet de mettre en évidence environ 10 % d'hyperparathyroïdie primitive et 20 % d'hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance en vit D.

## I. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

### I.1. SEXE

L'étude réalisée montre une prédominance féminine, avec 43 femmes et 37 hommes, soit respectivement 53,75% de sexe féminin et 46,25 % de sexe masculin, avec un sexe ratio de 1,16, ces résultats rejoignent ceux retrouvés dans l'étude de MAZANI et al. avec une prédominance féminine et un sexe ratio de 1,06 pour le sexe féminin, mais qui diffère des autres séries telle que l'étude EPHEYL, l'étude COSMOS, et l'Etude PHOTOGRAPHE qui retrouve une prédominance masculine dans respectivement 60%, 57,7%, 58%.

**Tableau 64. Répartition des patients selon le sexe dans les différentes séries**

Série	Nombre de cas	Sexe ratio
<b>El mazani et al. (Maroc) (182)</b>	134	F/H : 1,06
<b>EPHEYL (France) (183)</b>	2137	H/F : 1,5
<b>COSMOS (Europe) (180)</b>	4500	H/F : 1,36
<b>Notre série</b>	<b>80</b>	<b>F/H : 1,16</b>

### I.2. AGE

La moyenne d'âge est de **42,21±10,63** ans avec des extrêmes d'âges de 18 à 58 ans. L'IRCT se voit à tout âge et n'épargne aucune tranche d'âge. La répartition est unimodale avec un maximum de fréquence pour la tranche d'âge de 40-49 ans, identique pour les 2 sexes et qui représente 33,75 % de la population.

**Tableau 65. La moyenne d'âge dans les différentes séries**

Etudes	Moyenne d'âge
Jabrane et al (MAROC, Marrakech) <b>(184)</b>	46,2 ± 14,5
Etude de COSMOS (Europe) <b>(180)</b>	64.8 ± 14.2
Kong et al (CHINE) <b>(185)</b>	57.1 ± 14.2
István et al (HONGRIE) <b>(186)</b>	63.4 ± 14.2
Mousavi et al .(IRAN) <b>(187)</b>	60 ± 14.3
Photographe (France) <b>(183)</b>	72,9 ± 14,2 ans
<b>Notre série</b>	<b>42,21 ± 10,63</b>

L'IRCT se voit à tout âge et n'épargne aucune tranche d'âge. La répartition est unimodale avec un maximum de fréquence pour la tranche d'âge de 40-49 ans, identique pour les 2 sexes et qui représente 33,75 % de la population.

Notre population est la plus jeune avec une différence de l'âge moyen qui est nettement significative comparée aux autres études, notamment les **études européenne Photographe, COSMOS, EPHEYL, ISTVAN**, où la moyenne d'âge dépassaient les 60 ans, ceci pourrait être expliqué par l'amélioration de la qualité de vie ainsi qu'une meilleure prise en charge des malades dans ces pays développés, mais également par l'exclusion des patients dépassant l'âge de 60 ans dans notre étude.

### **I.3. COMORBIDITES**

A l'inclusion 65 % (n=52), étaient déjà connus hypertendus. 15% des patients étaient diabétiques (n=12), et 17,5% étaient Tabagiques et plus de la moitié des patients était atteinte d'une maladie cardiovasculaire

Les résultats retrouvés concernant les maladies cardiovasculaires étaient comparables à ceux de l'étude COSMOS, par ailleurs, on note une faible prévalence du diabète dans notre population comparée à cette dernière où la prévalence du diabète était de 24,1% pour les pays de l'est de l'Europe contre 30 % pour les autres pays inclus dans cette étude, cette différence significative s'explique par la moyenne d'âge qui étaient plus élevée par rapport à celle de notre population.

De nombreuses études ont montré qu'une prise en charge néphrologique tardive de l'IRC était associée à une comorbidité plus élevée au moment du début du traitement de suppléance notamment en ce qui concerne l'état cardiovasculaire (CV) (188).

Dans une enquête prospective conduite en Ile-de-France en **1998**, une atteinte CV était présente au début de la dialyse chez plus de 40% des patients confiés en urgence aux néphrologues, et chez seulement 20% de ceux qui avaient bénéficié d'un suivi néphrologique pré dialytique d'au moins trois ans (188).

**Tableau 66. Comparaison entre les comorbidités**

Série	Maladies cardiovasculaires	Diabète	Tabagisme
<b>COSMOS (EUROPE) N=4500</b>	76%	29,50%	
<b>Notre série</b>	<b>65%</b>	<b>15%</b>	<b>17,50%</b>

#### **I.4. NEPHROPATHIE CAUSALE**

L'étiologie principale de l'IRCT, était la néphropathie glomérulaire avec 21,25 % des cas, connue pour être pourvoyeuse d'HTA précoce et sévère et son évolution rapide, suivie par la néphropathie diabétique avec 15% des cas, néphropathies vasculaires 12,5 %,

Néphropathies tubulo-interstitielles 7,5%, Néphropathies héréditaires 3,75% avec 2 cas Polykystose rénale autosomique dominante et 1 cas de Syndromes d'Alport.

Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans les études COSMOS et EPHEYL où les néphropathies glomérulaires, diabétiques, et vasculaires étaient les plus fréquentes

Malheureusement un grand nombre de néphropathies demeure indéterminé, 32 cas (40 %), et l'usage de la biopsie rénale demeure sous utilisée (7,5% des cas), ce résultat est comparable avec l'étude marocaine Ben Abdellah et al, qui retrouve 53,30 % de néphropathies non étiquetées.

**Tableau 67. Comparaison entre les néphropathies initiales dans les différentes séries**

<b>Néphropathies causales</b>	<b>COSMOS (n=4500) (Europe)</b>	<b>EPHEY L 2137 (France )</b>	<b>Ben Abdellah et al (n=80) (Maroc)</b>	<b>Notre étude</b>
<b>N. Glomérulaires</b>	17,80%	10%	6,70%	<b>21,25%</b>
<b>N. Diabétiques</b>	20,40%	16,30%	17,80%	<b>15%</b>
<b>N. Vasculaires</b>	19,30%	16%	9,60%	<b>12,50%</b>
<b>N. Tubulo- interstitielles</b>				<b>7,50%</b>
<b>N. Héréditaires</b>	8,50%	7,70%	10,70%	<b>3,75%</b>
<b>N. Indéterminées</b>	11,30%	45,30%	53,30%	<b>40%</b>

## I.5. DUREE DE DIALYSE

Nos malades sont soumis à un rythme de dialyse **standard** de **4h x3/semaine** associé à un traitement conservateur : Fer (en fonction de la ferritinémie), EPO, carbonate de calcium, ± vitamine D, diurétiques de l'anse si diurèse conservée, antihypertenseurs si HTA non volodépendantes (essentiellement IEC ou ARA II et/ou inhibiteurs calciques). La dialyse quotidienne est instaurée seulement en cas de péricardite surtout et accessoirement en cas de surcharge (HTA menaçante, OAP, hyponatrémie sévère).

Dans notre série, la durée moyenne d'hémodialyse était de 7,5 ans ± 3,3 ans , 61,25% (49) patients avaient une durée d'hémodialyse inférieure ou égale à 10 ans, contre 38,75% (n=31) patients dont la durée était supérieure à 10 ans, Seul un patient dépasse la trentaine d'années.

La qualité de la dialyse est appréciée par l'index Kt/v pratiqué une fois/année. La dose de dialyse administrée était optimale d'emblée (Kt/v de 1 à 1.2), en évitant la surdialyse.

Les résultats du Kt/v à la fin de la 1<sup>ère</sup> année de prise en charge, était de 27,5% des patients qui avaient un Kt/V bas

Ces résultats sont comparables à ceux de l'étude marocaine de Ben Abdellah et al, avec une durée moyenne de dialyse est de  $7.5 \pm 4.5$  ans, mais relativement longues comparées aux études européennes, notamment, l'étude COSMOS qui rapporte une durée moyenne de dialyse de  $4.2 \pm 4.4$  ans ou EPHEYL  $2,29 \pm 3$  ans. Ceci pourrait être expliqué par la présence d'autres traitements de suppléance de l'IRCT, telle que la transplantation rénale qui est moins accessible dans notre pays.

Toutefois, d'autres modalités de dialyse existent dans les centres européens avec certaines particularités donc avec un impact différent sur le pronostic :

- ✓ L'hémodialyse longue nocturne, à raison de 3 séances de 8 heures/semaine, est utilisée avec succès dans le centre de Tassin (France) depuis plus de 40 ans.
- ✓ L'hémodialyse courte quotidienne qui repose sur 6 séances de 2 heures chacune/semaine, au cours de la journée

Ces modalités de dialyse permettent une meilleure épuration du phosphore et de la  $\beta_2$ -microglobuline et elles procurent un meilleur équilibre tensionnel et nutritionnel.

L'hémodialyse quotidienne a été utilisée avec succès chez des patients très dénutris, chez qui une restauration de l'appétit et de l'état nutritionnel a pu être obtenue en quelques semaines. De plus, elle a permis d'obtenir une amélioration importante de l'état cardiaque des patients ayant une HVG majeure.

**Tableau 68. Comparaison entre la durée de dialyse dans les différentes études**

Séries d'études	Durée moyenne de dialyse
Ben Abdellah (Maroc) (189)	7,5 ± 4,5 ans
COSMOS (Europe) (180)	4,2 ± 4,4 ans
EPHEYL (France) (183)	2,29 ± 3 ans
Notre série	7,5 ± 3,3 ans

## I.6. EXAMEN OSTEO-ARTICULAIRE

A l'inclusion, les signes qui prédominaient étaient, la pâleur cutanéomuqueuse avec 90% des cas, les signes digestifs tels que les nausées et vomissements, ainsi que les signes de surcharge hydrosodée.



La symptomatologie était riche : asthénie, trouble du sommeil, hyperexcitabilité, signes cardiovasculaires (HTA sévère, OAP, péricardites, arythmies), poumon urémique (humide), convulsions, myoclonies, saignements cutanés et digestifs, crampes, coma...

Le stade NYHA est déterminé par le clinicien à l'admission du patient, On note 53 cas de dyspnée. La dyspnée (symptôme subjectif multifactoriel) est expliquée soit par l'anémie, soit par une étiologie cardiovasculaire notamment, l'OAP, épanchements péricardiques, insuffisance cardiaque, ou par une étiologie pleuropulmonaire, telles que les infections, épanchements pleuraux, soit tout simplement par l'absence de la fonction rénale (urémie).

Avant leurs premières séances d'hémodialyse, 10 patients étaient sub-comateux, soit 12,5%, 2 étaient comateux (2,5%), et le reste des patients étaient conscients. 56,25% de nos patients (n=45) ont présenté un ou plusieurs épisodes d'œdèmes ou sub-œdème aigu du poumon

L'injection conjonctivale chez 10% des cas, le prurit chez 27,5%, qui survient souvent en l'absence d'altération visible au niveau de la peau (60%), mais il peut être associé à des lésions papulaires ou nodulaires infectées à la suite du grattage (40%). Ce dernier fait suite aux dépôts cutanés de cristaux de phosphate.

Les douleurs osseuses sont notées 55% des patients, elles étaient diffuses chez 25% des cas, les arthralgies (25%), intéressant essentiellement les genoux et les hanches, 7,5% des patients avaient présenté des fractures spontanées, 10% des patients se plaignaient d'une impotence fonctionnelle des membres inférieurs, et 32 cas, soit 40% de fatigue musculaire.

Les résultats retrouvés concernant les douleurs osseuses sont concordant avec ceux de l'étude marocaine de Ben Abdellah et al, qui a retrouvé un taux de 67,4%, mais discordant avec les études Marouane JABRANE et EPHEYL qui ont retrouvés respectivement 32,40 % et 31,70% des cas.

Les taux retrouvés pour les arthralgies, les fractures spontanées ainsi que l'impotence fonctionnelles sont comparables à ceux retrouvés dans l'étude EPHEYL, et sont plus bas que ceux retrouvés dans l'étude de Marouane JABRANE.

L'examen physique de l'appareil ostéo-articulaire a retrouvé des déformations squelettiques chez 13 cas (16,25 %), 11 patient (13,75%) avaient une limitation de mouvement, qui était prédominante au niveau des genoux, suivie respectivement des poignets, les épaules, les hanches, les mains puis le rachis.

Un syndrome du canal carpien a été retrouvé chez 8 cas dont 2 opérés avec succès (Amylose à B2m). Et un seul cas de calcinose pseudo-tumorale.

Il existe par ailleurs une prédominance féminine dans la manifestation de la majorité des signes ostéo-articulaire retrouvés, cette symptomatologie est également est beaucoup plus prononcée chez les dialysés qui dépassent la dizaine d'année d'épuration.

**Tableau 69. Comparaison entre les signes fonctionnels et physiques des différentes études**

<b>Signes fonctionnels</b>	<b>Ben Abdellah et al (Maroc)</b>	<b>Marouane JABRANE (Maroc)</b>	<b>EPHEYL (France)</b>	<b>Notre étude</b>
<b>Douleurs osseuses</b>	67,40%	32,40%	31,70%	<b>55%</b>
<b>Arthralgies</b>	/	43,30%	13%	<b>25%</b>
<b>Prurit</b>	15,60%	43,20%	30%	<b>27,50%</b>

<b>Fractures pathologiques</b>	7,20%	10,80%	/	<b>8%</b>
<b>Impotence fonctionnelle</b>	/	48,60%	20%	<b>10,00%</b>
<b>Myalgies</b>	/	63%	6%	<b>40,00%</b>

## I.7. EXAMEN CARDIOVASCULAIRE

Les signes fonctionnels cardiovasculaires étaient dominés par la dyspnée d'effort, retrouvée chez 45 patients, 26 patients se plaignaient de palpitations, un angor est retrouvé chez 2 cas.

L'auscultation cardiaque a retrouvé un assourdissement des bruits du cœur chez 10 cas, un rythme irrégulier et un souffle cardiaque chez 13 cas. On note également des signes d'insuffisance cardiaque droite chez 12 des patients, ainsi que les signes d'insuffisance cardiaque gauche. 2 cas d'ischémie aigüe des membres inférieurs.

### I.7.1. Caractéristiques électrocardiographiques

Seul 10% des ECG étaient normaux,

- Le Rythme sinusal était prédominant chez nos patients
- On note 05 cas de FA,
- Des ESV chez 06 cas,
- Des signes électriques d'hyperkaliémie retrouvés chez 74 cas (92,50%). L'anomalie la plus fréquente est l'onde T positive, ample et pointue (77,50%).

- Des Signes électriques d'Angor (5 cas) : L'ECG inter-critique est le plus souvent normal et l'ECG critique : surtout sous décalage de ST (3 cas).
- Signes d'HAG à l'inclusion : 16 cas (20%),
- Signes d'HVG à l'inclusion : 40 cas (50%).
- Troubles de la conduction : 10 cas de BAV de 1<sup>er</sup> degré à l'inclusion.

## I.8. CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES

A l'inclusion, 20% (n=16) avaient une azotémie (urée sanguine) entre 2 et 2,5 g/l, 38,75% (n=31) entre 2,5 et 3 g/l, 37,50% (n=33) entre 3 et 5 g/l.

Les anomalies électrolytiques sont constantes en début de séance : Elles associent habituellement une hyperkaliémie observée dans 74 cas (92,50%), les autres anomalies sont dominées par l'anémie (70 cas), l'hyponatrémie (60 cas) et l'acidose métabolique (20 cas).

L'hyponatrémie (hypo-osmolalité) est un reflet fidèle de la prise hydrique et de l'état d'hyperhydratation cellulaire. L'hyperkaliémie est un reflet des apports de fruits, légumes et autres aliments particulièrement riches en potassium, l'acidose et les médicaments comme les IEC etc.

### ❖ Bilan phosphocalcique à l'inclusion

Les perturbations du métabolisme phosphocalcique et du métabolisme osseux sont également fréquentes. Au début de la dialyse, on note déjà l'installation d'une hyperparathyroïdie secondaire dans 37,50% des cas (n=30) après dosage de la PTH. Ces perturbations associent une hyperphosphorémie (68 cas), une hypocalcémie (65 cas) et une hypermagnésémie (33 cas). Ces désordres varient selon le régime diététique (apports de phosphore dépendant des apports en protéines animales), de l'efficacité du programme de

dialyse, de la fonction rénale résiduelle et également du métabolisme osseux (intensité du remodelage osseux).

Ces perturbations sont en partie corrigées par la dialyse qui assure à chaque séance une soustraction de phosphate et une charge calcique et magnésienne. Elles sont également tributaires du régime diététique et du traitement oral visant à réduire l'absorption digestive du phosphate (fixateurs digestifs) et à augmenter l'apport de calcium et de vitamine D.

La dyslipidémie est faite surtout d'hypertriglycémie (35%). Par ailleurs, on note un état inflammatoire dans la moitié des cas (CRP).

#### ❖ **Bilan phosphocalcique à la fin de l'étude**

##### ➤ **Phosphatémie**

La phosphatémie moyenne était de  $52,04 \pm 11,30$  mg/l. Nous avons noté une hyperphosphatémie chez 20 % des patients (16cas), une phosphatémie normale chez 67,50%, hypophosphatémie chez 12,50% des cas

Le phosphore étant majoritairement intracellulaire, son épuration en dialyse n'est pas suffisante avec un schéma de dialyse classique à trois séances de 4 h/ semaine. Il a été démontré que l'augmentation de la dose de dialyse, en intensifiant la durée ou le nombre des séances, permettait une amélioration des paramètres du métabolisme phosphocalcique et notamment de la PTH. Cependant ces mesures sont difficiles à appliquer en pratique, du fait de contraintes logistiques et du retentissement sur la vie des patients.

En comparant nos résultats aux recommandations KDIGO 2009, 67,5% étaient dans la cible, contre 40,8% dans l'étude DOPPS II, cette cible était atteinte chez 54% des IRC stade 5 de l'étude FPCO PHOTOGRAPHE

- **Calcémie**

La calcémie moyenne était de  $87,44 \pm 12$  mg/l. Elle était normale chez 62 patients soit, 77,5%, une hypocalcémie était présente chez 15 patients (18,75%) et une hypercalcémie chez 3 patients (3,75%). La teneur du bain de dialyse dans notre unité était de 1,75 mmol/l.

Comparé aux normes internationales KDIGO 2009, la calcémie dans cas (77,5%), Contre 78% des IRC Stade 5 de l'étude Photographie.

Dans l'étude DOPPS I, 40,5% des patients étaient dans la cible contre 42,5% dans l'étude DOPPS II.

- **Phosphatases alcalines**

Le valeur moyenne des PAL est de  $235,1 \pm 66,2$  UI/l : 55% des patients (n=45) avaient un renouvellement osseux augmenté.

- **Produit phosphocalcique**

La moyenne du produit phosphocalcique (Ca x P) plasmatique était de  $5573$  mg<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>. Il est élevé chez 17 patients (21,25%) en fin de l'étude par rapport à 32 patients à l'inclusion, soit une baisse de moitié. 75% des patients étaient dans les normes des recommandations KDIGO, ce qui est comparable avec l'étude DOPPS I et II où respectivement, 56,6 et 61,4% des patients étaient dans la cible, par ailleurs, les résultats retrouvés dans cette étude étaient similaires dans tous les pays participants.

- **PTH**

Selon le seuil retenu par les recommandations KDIGO 2009, 51,25% des patients avaient une hyperparathyroïdie, contre 10% patients en hypoparathyroïdie (adynamie) et 38,75 patients avec une PTH normale, ces résultats sont comparables au registre REIN qui recense 153 patients soit 56,9% qui étaient dans la cible KDIGO avec un taux moyen de 655,9

+/- 215,9, mais discordant avec l'étude photographe où 16% seulement des IRC stade 5 qui était dans la cible KDIGO.

- **Vitamine D**

Moins de la moitié des patients qui est aux cibles des stocks de la vit D (45%). La moyenne de la 25OHvit D dans notre série était de 22,24 + 10 ng/ml, avec un déficit chez 35% des patients, une insuffisance chez 20 % des patients et un taux optimal chez 45% des patients.

En conclusion, les résultats de notre étude montrent des résultats plus favorables en termes de bilan phosphocalcique par rapport à d'autres études. Cette différence pourrait être expliquée par l'âge relativement jeune de notre population étudiée, ce qui pourrait entraîner une meilleure réponse aux traitements médicamenteux. En comparaison, d'autres études ont inclus des populations dont l'âge moyen dépassait les 60 ans, ce qui pourrait influencer les résultats obtenus.

L'intoxication à l'aluminium a été longtemps la cause principale de l'OA, appelée alors « os aplastique » et décrite dès 1985. Néanmoins, à l'heure actuelle, la généralisation de l'utilisation des chélateurs calciques non aluminiques du phosphate a conduit à une réduction substantielle de la prévalence des intoxications à l'aluminium. L'accumulation de fer dans les os de patients dialysés est connue depuis longtemps, et elle est d'autant plus fréquente que les patients ont été transfusés. Les patients ayant un contenu osseux en fer élevé ont un bas niveau de turnover osseux et une PTH plus basse que les patients dont le contenu osseux est moins important (190). L'ABD non aluminique a été décrite en 1989, chez des patients qui n'avaient pas été exposés à l'aluminium. Parmi les facteurs de risques d'ABD, on retrouve l'âge, le diabète, la dialyse péritonéale et la suppression excessive de la sécrétion de PTH par les sels

de calcium (191), les dérivés 1-alpha-hydroxylés de la vit D (192) (193) et la restriction phosphorée sévère. (194) Cette suppression du turnover osseux est donc principalement en rapport avec une **hypoparathyroïdie fonctionnelle** développée chez ces insuffisants rénaux qui présentent une résistance osseuse à la PTH et dont les concentrations de PTH circulante active sont basses ou modérément élevées.

Quelques rares travaux (193) ont suggéré que l'ostéopathie adynamique non aluminique pouvait être associée à une mortalité et à une incidence de fractures plus importantes. L'ABD s'accompagne d'un risque accru d'hypercalcémie et de calcifications vasculaires (194) et pourrait favoriser une calciphylaxie (artériolopathie calcifiante nécrosante). (195) L'hypothèse physiopathologique de base est que l'absence de remodelage osseux empêche le squelette de tamponner un excès de calcium circulant dû à la prise de vitamine D active et de sels de calcium (196).

Les phosphatases alcalines osseuses : PAO, enzyme fixée sur la membrane de l'ostéoblaste, elle n'est pas dialysable ni filtrable par les reins, de telle sorte que sa concentration plasmatique n'est pas modifiée par les variations de la fonction rénale. Elle est uniquement produite par les cellules ostéoblastiques.

Les patients hémodialysés ayant un taux sérique de phosphatases alcalines osseuses supérieur à 20 ng/ml présentaient des signes histologiques d'hyperparathyroïdie ou de remodelage osseux élevé (197). Il faut noter qu'il existait une très bonne corrélation positive entre les phosphatases alcalines osseuses et la concentration plasmatique de PTH intact.

Des taux diminués à la fois de PAO et de PTH intacte sont de bons marqueurs de l'ostéopathie adynamique chez l'hémodialysé, grâce aussi bien à leur sensibilité qu'à leur spécificité.



**Tableau 70. Fréquence des troubles minéraux et osseux chez les hémodialysés chroniques dans les séries de la littérature**

<b>Auteur (année)</b>	<b>Nombre des hémodialysés</b>	<b>HPT (%)</b>	<b>Ostéopathie adynamique (%)</b>	<b>Ostéoma- lacie (%)</b>	<b>Ostéopathie mixte (%)</b>
<b>Felsenfeld (1986) (198)</b>	142	68	7	25	+
<b>Malluche (1992) (199)</b>	1803	27	5	15	53
<b>Sherrard (1993)</b>	117	38	36	3	10
<b>Notre série (2019-2021)</b>	80	51,25	10	-	-

## I.9. CARACTERISTIQUES RADIOLOGIQUES

- **Les radiographies des mains** ont objectivées des signes d'hyperparathyroïdie, chez 40 patients
- **ASP**
  - **Calcifications vasculaires** : 09 cas (vaisseaux iliaques, aorte thoracique)
  - **Lithiases radio-opaques** chez 04 patients (5%)
  - **Néphrocalcinose bilatérale** chez 03 patients (3,75%).
- **Téléthorax**
  - **L'indice cardio-thoracique** est augmenté chez 12 patients (15 %) en rapport avec l'épanchement péricardique.

- **Images d'OAP** : opacités floconneuses bilatérales (38 cas 47,50%), Poumon urémique caractérisé par des épanchements pleuraux : 40 cas (50% des cas), des pneumopathies bilatérales : 21 cas (26,25 %) et unilatérales : 15 cas (18,75%).

➤ **Echographie rénale**

Elle montre des reins diminués de taille et dédifférenciés et une échostructure subnormale dans 77 cas soit 96,25%, témoignant de la rapidité d'installation de l'IRC.

➤ **Echographie cardiaque**

- **L'HVG** était l'anomalie morphologique la plus fréquente avec 80% des cas (n =64), les valvulopathies (25%), ainsi que les calcifications valvulaires (15%).
- **HAG** : 40 % (n = 32) : marqueur chronique de la fonction diastolique, reflétant une moyenne des pressions de remplissage du VG.
- **Flux transmitral** : E/A : témoigne des anomalies du remplissage du VG soit de relaxation : <1 (50 cas), soit de la compliance, >1,6(2 cas) et un aspect pseudo normal dans 7 cas.

Quant à la fonction cardiaque, elle était majoritairement satisfaisante, avec une fraction d'éjection systolique moyenne de 62,34%.

➤ **L'échographie cervicale** a été réalisée chez 21 patients, elle a montré un adénome parathyroïdien dans 7 cas (8,75%) des cas, un nodule thyroïdien dans 2 cas (2,50%), et dans 12 cas, l'échographie cervicale s'est révélée normale.

➤ **La scintigraphie parathyroïdienne** a été réalisée chez 6 patients en préopératoire d'une parathyroïdectomie ; elle a objectivé dans tous les cas des foyers de captation en rapport avec des adénomes parathyroïdiens ainsi que des nodules thyroïdiens de siège différents.

➤ **Écho doppler des membres inférieurs**

L'écho doppler des MI a démontré chez 08 patients une infiltration athéromateuse au niveau des artères des 02 membres inférieures.

➤ **TDM thoracique**

La TDM thoracique a objectivé chez 02 patients des calcifications de l'aorte thoracique et une déminéralisation osseuse diffuse (micro géodique).

➤ **TDM cérébrale (fenêtre osseuse)**

La TDM thoracique a objectivé une ostéolyse mouchetée de la voute crânienne chez 05 cas.

➤ **Ostéodensitométrie (DMO)**

La DMO a démontré chez deux patients de notre série une ostéopénie lombaire et fémorale. La densité osseuse vertébrale est fortement diminuée dans les ostéopathies adynamiques aluminiques (01 cas avec une PTH basse).

➤ **EMG**

L'EMG a révélé une neuropathie axonale des membres inférieurs d'origine urémique chez un 01 patient, ainsi qu'un syndrome du canal carpien chez 08 patients.

## **II. CARACTERISTIQUES DES DEUX POPULATIONS ETUDIEES**

Dans notre étude, nous avons observé une prédominance de certains signes fonctionnels et physiques chez la population hors CHU par rapport à la population du CHU :

- Les douleurs osseuses étaient présentes chez 35 patients hors CHU, tandis que 19 patients du CHU en présentaient
- Le prurit a été retrouvé chez 12 patients hors CHU et chez 10 patients du CHU.

- Les arthralgies étaient plus fréquentes dans le groupe hors CHU avec 13 cas, par rapport au groupe CHU qui comptait 7 cas.
- Une élévation de la parathormone (PTH) a été observée chez 31 patients hors CHU, tandis que seulement 10 patients du CHU présentaient cette élévation.
- Une calcémie normale a été constatée chez 32 patients du CHU, contre 22 patients hors CHU.
- La phosphorémie élevée était similaire dans les deux groupes.
- Le produit phosphocalcique était élevé chez 10 patients hors CHU et chez 7 patients du CHU.
- Une carence en vitamine D a été observée chez 30 patients hors CHU, tandis que 14 patients du CHU présentaient une carence.
- Les phosphatases alcalines (PAL) étaient élevées chez 32 patients hors CHU et chez 12 patients du CHU.
- Les calcifications cardiaques étaient plus prédominantes dans le groupe hors CHU avec 18 cas, contre 12 cas dans le groupe CHU.
- Les calcifications vasculaires étaient présentes chez 10 patients hors CHU et chez 8 patients du CHU.

### **III. TRAITEMENT**

#### **III.1. Traitement médical**

##### **III.1.2. Thérapeutiques des TMO**

Le traitement médical des troubles minéraux et osseux a été indiqué chez 65% des cas, ce traitement comportait un régime pauvre en Phosphore, chélateurs, calcium, vit D (Alfacalcidol), et calcimimétiques (exclusivement hospitalier)

- **CALCIUM**

A l'inclusion, 85% recevaient une supplémentation en calcium contre 95% à la fin de l'étude à une dose moyenne journalière de 01g

Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans l'étude marocaine de Marouane JABRANE où une supplémentation en calcium est administrée chez 72,5% des cas.

- **CHELATEURS DU PHOSPHATE**

A l'inclusion, seulement 15% des patients étaient sous Sevelamer (RENAGEL®), contre 30% à la fin de l'étude. Cet acteur principal contre l'hyperphosphatémie, donc contre les calcifications cardiovasculaires est prescrit essentiellement au CHU de Béjaia à la dose moyenne de 400mg/j. Récemment, un nouveau générique (FOSEAL®) est apparu dans nos unités de dialyse.

Les Résultats retrouvés sont similaires à ceux dans l'étude FPCO Photographe avec une prescription chez 32% des cas, mais ne correspondent pas aux données de l'étude KDOQI où le Sevelamer était administré chez 60% des cas.

- **CALCIMIMETIQUES**

Le Cinacalcet est administré à l'inclusion chez 10% des cas contre 32,5% à la fin de l'étude, à une dose moyenne de 30mg/j, qui représente une prescription largement supérieure à celle observée dans les études COSMOS et FPCO Photographe avec respectivement 6,30% et 7%. Cinacalcet (MIMPARA®) laisse place à un générique qui est l'ENDOLET® avec une prescription quasi-hospitalière.

- **VITAMINE D ET ANALOGUES**

Durant tout le suivi, plus de la moitié des patients recevait de la vitamine D essentiellement l'Alfacalcidol, à une dose moyenne de 0,25 µg/j, Ces résultats rejoignent ceux de l'étude

française FPCO Photographe et de l'étude KDOQI et l'étude COSMOS, où la vitamine D active a été prescrite respectivement chez 61% et 89 % et 48% des cas , cependant, la dose journalière administrée est plus basse que le reste de ces études.

### III.2. Traitement chirurgical

Une **parathyroïdectomie chirurgicale** a été réalisée chez **6 patients (7,5%)**. Les indications du traitement chirurgical ont été : l'HPT tertiaire définie par une sécrétion autonomisée de la glande parathyroïde associée à une hypercalcémie chose que nous avons constaté chez 3 patients, une HPT secondaire résistante à 6 mois de traitement médical et compliquée de fractures pathologiques chez 2 patients.

## IV. LES DIFFERENTS EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES

Le nombre d'événements cardiovasculaires survenues durant cette étude est de 128 ayant concerné 62 patients. Le reste des patients (n=18) demeure sans événements.

- **HTA intradialytique**

L'ascension de la PA post-dialytique par rapport à la PA pré-dialytique est retrouvée chez 7 de nos patients (08,75%) contre 15% dans la série de Inrig (200). Dans une cohorte d'hémodialysés pendant 2 semaines, Amerling et coll. estiment la fréquence de l'HID, définie par une ascension de la PAM > 15 mmHg durant ou juste après la séance d'hémodialyse, à 8 %. Mees rapporte que 5 à 15% des dialysés ont une HTA résistante à l'ultrafiltration (201).

Dans son étude, Inrig et coll. estiment que plus de 90 % des hémodialysés (aussi bien incidents que prévalents) qui présentent une augmentation de la PA > 10 mmHg en cours de séance, ont une HTA postdialyse (200).

- **Hypotension per dialytique (PD) et interdialytique (ID)**

L'accès hypotensif per dialytique est une complication fréquente, elle concerne 5 à 20 % des séances et de nombreux facteurs sont impliqués dans la survenue de ces épisodes : le patient et sa comorbidité, les traitements en cours, les conditions de dialyse et surtout la perte rapide de poids horaire du fait d'une dysfonction diastolique fréquente dans notre série (n=39 cas).

La chute de tension est le plus souvent totalement asymptomatique. Parfois, elle s'accompagne de symptômes évocateurs, nausées, vomissements, bâillements, sensation de fatigue. Rarement, l'hypotension est sévère et comporte, une perte de connaissance (1 cas), convulsion (1 cas), angor (1 cas) ou troubles du rythme (2 cas).

Dans notre série, l'incidence des hypotensions est de 10 cas soit 12,5% de la population contre 20% dans la littérature (202).

- 5 cas de fibrillation auriculaire (FA) à l'initiation de l'hémodialyse ont été recensés. Sur les 75 patients en sinusal : 11 ont développé une FA documentée sur une période de 3 ans, soit 14,66% contre 06% pour Vasquez. Parmi les facteurs de risque de FA, on note les calcifications valvulaires, fraction d'éjection (Féj) diminuée, anémie et pression pulsée élevée (203).

En raison de l'importance de la contraction auriculaire pour assurer le remplissage ventriculaire, la survenue d'une FA dans ce contexte expose tout particulièrement à l'OAP et au bas débit cardiaque. Cette sollicitation chronique de l'OG est responsable à la fin de l'étude de son hypertrophie dans 62,5% des cas (n=50), typiquement observées chez l'urémique.

- On note la survenue de **4 cas de tachycardie ventriculaire** (2 hommes et 2 femmes) rattachées à des hyperkaliémies dépassant en moyenne 7,4 mmol/l.

- **B.A.V** : surtout du 1<sup>er</sup> degré : 16 cas et 3 cas de BAV de 3<sup>ème</sup> degré.

Certains facteurs déclenchants doivent être reconnus et pris en compte avant la séance d'hémodialyse pour éviter la survenue de troubles du rythme : dyskaliémie (hyper ou hypokaliémie), hypovolémie, déshydratation, hypercalcémie, antécédents de troubles du rythme. Leur traitement en est également une urgence.

- **Crises d'angor** : 02 cas sont survenus au cours des premières séances de dialyse témoignant de l'intolérance hémodynamique des séances qui est conditionnée par deux facteurs majeurs : le débit d'ultrafiltration et l'adaptation hémodynamique du patient à la déplétion volémique.

La séance de dialyse est l'équivalent d'une **épreuve d'effort** quand l'UF exigée est importante. Dans tous les cas, l'allongement de la durée des séances réduit le débit d'ultrafiltration et améliore de façon significative la tolérance des séances.

A la fin de l'étude, on dénombre au total 5 cas d'angor.

- **03 d'infarctus du myocarde** (3,75%) contre 15% dans la littérature (204). Un IDM fatal (antérieur étendu) est survenu au 7<sup>ème</sup> jour de prise en charge et 2 non fatals.

L'analyse de la survie de 1724 patients admis en soins intensifs de cardiologie pour infarctus du myocarde a montré que, comparés aux patients à fonction rénale normale, les dialysés avaient un taux de survie significativement très diminué (204).

Deux hommes ont présenté un IPS < 0,9 mais qui restent asymptomatiques.

On note la fréquence élevée d'IPS > 1,30 avec artères incompressibles, soit 43,75% dans notre série. La prévalence de la médiacalcosse a été estimée à 42 % dans un groupe de 36 hémodialysés comparée à 3 % d'un groupe contrôle (205). La médiacalcosse peut entraîner une



incompressibilité artérielle lorsque le brassard est gonflé au-dessus de la cheville et être ainsi responsable de faux-négatifs lors de l'utilisation de l'IPS comme test diagnostic de l'AOMI.

La mesure de l'IPS, non invasive, simple et rapide, reste toutefois un outil indispensable et dans l'étude de Testa et Ottavioli, sa valeur prédictive négative pour le diagnostic d'AOMI dans un groupe de 217 hémodialysés était de 74 % (206).

Des plaques d'athéromes ont été observées chez 15 femmes et 20 hommes soit 35 cas correspondant à 45,45% de la population étudiée contre 56,3 % dans la série de London (207). Dans 22% des cas, ces plaques sont calcifiées.

Aucun malade présentant une insuffisance cardiaque systolique dans notre série à l'inclusion. Six (6) cas (7,5%) d'insuffisance cardiaque diastolique lors de la mise en dialyse avec une symptomatologie clinique dominée par la dyspnée contre 31% d'insuffisance cardiaque dans la série de Kessler (208).

A la fin de l'étude on note 39 cas de dysfonction diastolique (insuffisance cardiaque a fonction systolique conservée) et 4 cas d'insuffisance cardiaque systolique.

Les traitements préconisés par les cardiologues se résument au couple IEC (ou ARA II surtout Candesartan) et  $\beta$ . bloquants avec risque d'hypotension artérielle qui nous a imposé le transfert en DP chez 2 patients et d'hyperkaliémie modérée observée chez au moins 10 patients dues aux bloqueurs du SRA.

Cette insuffisance cardiaque est multifactorielle, les facteurs spécifiques sont : l'anémie (90,69%), la durée  $\pm$  prolongée de l'IRC (36,25% entre 10 et 20 ans), l'hyperparathyroïdie (30% des cas), l'augmentation de la phosphorémie et du produit phosphocalcique, la dyslipidémie et l'hyperfibrinémie ainsi que l'inflammation chronique. Les facteurs non spécifiques sont : l'âge, le sexe masculin, l'HTA surtout systolique (quasi-constante).

**Dans la littérature** : La prévalence de l'insuffisance cardiaque est de 40% chez l'hémodialysé alors qu'elle est de 5% dans la population générale (National Heart, 1996) (209).

La dysfonction diastolique (39 cas) entraîne une anomalie de remplissage du VG due à un trouble de la relaxation du VG (50 cas).

On a enregistré **01 décès** dans l'étude et les causes de décès sont : une hyperkaliémie sévère, survenue vers la fin de l'étude.

## V. OBJECTIFS SECONDAIRES (Evolution des paramètres)

### ➤ L'HTA

**L'HTA est associée à l'IRCT** dans plus de 90% des cas (association de malfaiteurs), fréquence presque identique à celle des études de prévalence :85% pour London (210) et 80% pour Herzog (211).

Prédominance d'HTA systolique (60 % dans notre série contre 75% dans l'expérience de Lindner (212).

L'HTA du dialysé est volodépendante dans 80% des cas et volorésistante dans 20% des cas (rôle du système sympathique, rigidité artérielle, et du système rénine angiotensine qui continue à être activé malgré la mort rénale) (212) mais dans notre population seuls 65% des hypertensions sont volodépendantes et environ **35% des HTA** résistent à la soustraction volémique par dialyse standard.

Pour déterminer le poids sec des patients, on utilise en plus du diamètre de la veine cave inférieure, le module BCM : Body Composition Monitor).

### ➤ L'HVG

On note la fréquence élevée de **I'HVG électrique** qui est notée chez 50 % des dialysés (n=40) et **I'HVG échographique** chez 80% (n=64) y compris chez des patients indemnes d'HTA (n=5 patients).

La sensibilité de l'ECG (produit de Cornell) reste médiocre par rapport à l'échocardiographie car elle n'identifie dans notre série qu'environ 1/2 contre 1/5 parmi ceux porteurs d'une HVG à l'échocardiographie dans une cohorte d'hypertendus (213). Les troubles de la repolarisation (environ 22 cas à l'inclusion) qui accompagnent souvent l'HVG doivent être interprétés comme un signe de gravité témoignant d'une souffrance ischémique des couches profondes du myocarde (213).

Cette HVG est due à la rigidité des gros troncs artériels, dont la distensibilité est diminuée, obligeant le VG à produire un effort supplémentaire pendant l'éjection. Cette rigidité artérielle peut être évaluée par la mesure de la pression pulsée ou de la VOP (214). Elle est essentiellement liée aux calcifications vasculaires des gros troncs, elles-mêmes largement favorisées par **l'hyperparathyroïdie secondaire** et **les anomalies phosphocalciques fréquentes** (215).

Dans la série de **Nancy (France)**, on note 74% d'HVG à l'inclusion (216) sachant que cette prévalence est de 20% dans la population générale (213).

75% des patients débutant la dialyse (HD ou DP) ont une HVG. 15% ont une dysfonction systolique, 30% une dilatation du VG avec fonction systolique conservée et 40% une HVG concentrique. Cette HVG apparaît très tôt dans l'histoire naturelle de l'IRC ; sa prévalence est estimée à 60% (217).

Les facteurs de risque indépendants prédictifs d'HVG dans notre série, identifiés par l'analyse multivariée par régression logistique, sont représentés par l'âge, l'anémie, l'HTA et l'hyperparathyroïdie (la calcémie (p=0,02), la phosphorémie (p=0,03)).

Les anomalies du bilan lipidique (TG (p=0,33), le cholestérol total (p=0,30), l'IMC, le sexe n'ont aucun effet sur la survenue d'une HVG chez nos dialysés.

On distingue à l'inclusion en fonction de la géométrie du VG : Les HVG concentriques, au nombre de 48 cas sur 64 (60%).

**Tableau 71. Les différents types d'HVG chez les patients débutant la dialyse**

Référence	Population étudiée	Type d'HVG	% du groupe étudié
Foley et al (218)	N = 433	Concentrique	44
		Excentrique	29
Timio et al (219)	N = 244	Concentrique	45
		Excentrique	13
Notre série	N = 80	Concentrique	60
		Excentrique	7,5

Plusieurs études histologiques chez l'animal et chez les patients urémiques montrent que l'augmentation de la masse du VG s'accompagne d'une augmentation significative de la fibrose interstitielle cardiaque. La PTH semble, dans ce contexte urémique, jouer un rôle permissif pour l'expression de cette fibrose intercardiomyocytaire (220). Dans notre série, l'hyperparathyroïdie est observée déjà à l'inclusion chez 41 patients (51,50%) alors que sa fréquence a doublé en 3 ans (56 patients : 70%) et des chiffres qui dépassent 1000 pg/ml sont observés chez environ 9 malades à la fin de l'étude.

**A la fin de l'étude, le diamètre télédiastolique (DTD) du VG est significativement plus élevé dans le groupe Privé (7 cas pour 3) avec des coefficients de corrélation de Pearson égaux respectivement à -0,424 (p < 0,001) et -0,573 (p < 0,001).**

Dans notre travail, la dysfonction diastolique est notée chez 48,75% des dialysés et l'étude du flux mitral a montré des anomalies de la relaxation chez 62,5 % des dialysés (n=50), un flux pseudo-normal ou normalisé chez 8,75% des dialysés(n=7) et des troubles de la compliance chez 2,5% des dialysés(n=2). Nos résultats (48,75%) sont inférieurs à ceux de **Wizemman (60%)** (221).

Dans notre série, un modèle de régression logistique type Wald pas à pas a été retenu pour réaliser une analyse multivariée ; tous les facteurs ayant un  $p \leq 0,02$  sont inclus dans cette analyse et on conclut que **les facteurs de risque de PRVG élevées** sont :

- **L'HVG** (p : 0,001),
- **L'HTA** (p : 0,05),
- **L'âge** (p : 0,02)
- **La fréquence cardiaque** (p : 0,03).

Nous n'avons pas noté de relation entre PRVG élevées et les facteurs suivants : l'anémie (p= 0,21), la calcémie (p=0,54), la phosphorémie (p=0,92) et l'albuminémie (p=0,07).

En effet, une faible augmentation de la volémie peut entraîner chez ces patients une élévation marquée de la pression du VG et en amont un œdème pulmonaire, même si la fonction systolique est normale, c'est la goutte qui fait déborder le vase.

Inversement une petite diminution de la pression de remplissage du VG, en cas d'UF per dialytique rapide ou de déplétion hydrosodée, effondre le VES et donc le débit cardiaque et entraîne une hypotension per dialytique (4 cas dans notre série et tous avec PRVG augmentées).

Dans l'étude de Kendrick, la dysfonction diastolique était associée à une **mortalité périopératoire élevée** liée à l'œdème pulmonaire, lors de la TR (222).

Dans l'étude de Ruffman, la dysfonction diastolique était associée à une incidence élevée **d'hypotension per dialytique** (223).

La fonction diastolique du VG étant compromise chez la plupart des dialysés, la mesure du volume de l'OG permettra ainsi d'identifier de façon plus précise les patients à plus haut risque de développer une insuffisance cardiaque et des arythmies auriculaires.

### ➤ **LES CALCIFICATIONS CARDIOVASCULAIRES**

Les calcifications vasculaires et valvulaires sont des complications de plus en plus fréquemment observées chez les dialysés. Ces calcifications sont le fruit de deux anomalies principales : les désordres phosphocalciques favorables aux dépôts tissulaires passifs de microcristaux et l'urémie induisant un phénomène « d'ossification » active des tissus.

#### ➤ **Calcifications valvulaires**

Les calcifications cardiaques sont observées chez 30 patients soit 37,50% (contre : 43.6% d'après Shilo. Un seul cas de sténose aortique serré (1,75%) contre 13% pour Straumann (224). Le siège de prédilection des calcifications valvulaires est la valve aortique dans 20% des cas alors qu'elle est de 72 % pour Ribeiro (225).

Dans une étude portant sur 87 dialysés depuis une moyenne de 7,5 années, la fréquence des calcifications échographiques était de 28 % pour la valve aortique (6 % correspondant à des RAo) et 36 % pour la valve mitrale (226).

Dans une série de 62 hémodialysés, on notait 55 % de calcifications valvulaires aortiques (Avec 13% de sténoses aortiques) et 40 % de calcifications de l'anneau mitral (224).

**Tableau 72. Comparaison entre les calcifications cardiaques dans les différentes séries de la littérature**

Calcifications	%	Littérature (%)
Calcifications cardiaques	37,5	43,60
Calcifications aortiques	20	55,00
Calcifications mitrales	10	40,00

- 90% des malades prennent du carbonate de calcium comme complexant du phosphore à une dose moyenne de 1,5 g/j.
  - 80 % des patients ont présenté à un moment ou à un autre de leur traitement par dialyse une hyperphosphatémie dépassant largement 45 mg/l. Cette hyperphosphatémie est connue pour son rôle dans le déclenchement de l'hyperparathyroïdie secondaire et dans la survenue de calcifications.
  - Les autres malades ont une phosphorémie normale sans adjuvant thérapeutique.
  - plus de 80 % des malades ont du 1 hydroxy-vitamine D3 avec une dose moyenne de 0,75 µg/semaine.
  - 10% des patients reçoivent une association calcium+ vitamine D (ex : l'Idéos),
  - Seuls 2,5% des patients ont reçu des chélateurs du phosphore (RENAGEL®).
- **Les calcifications vasculaires**
- **Le taux de calcifications vasculaires** : (21 patients soit une prévalence de 24,5%),

- **Le siège** : l'aorte chez 15 patients (17,75%), les artères iliaques chez 10 patients (12,5%) et les artères humérales ainsi que radiales sont concernées dans 7 cas.

La comparaison entre deux groupes de patients, ceux ayant des calcifications cardiaques (groupe I) et ceux n'en ayant pas (groupe II) montre la prédominance du sexe masculin (le sexe ratio H/F est de 18/12 dans le groupe I vs 19/31 dans le groupe II ;  $p=0,0002$ ).

Cette comparaison a montré que nos hémodialysés avec des calcifications (groupe 1) étaient significativement **plus âgés**, ( $50,5 \pm 15,4$  vs  $29 \pm 14,6$  ans ;  $p = 0,003$ ), leur durée d'hémodialyse était plus longue ( $31 \pm 5$  vs  $12 \pm 3$  mois ;  $p = 0,05$ ) et que leur taux de parathormone était plus élevé ( $90,8 \pm 6$  vs  $86,8 \pm 7,6$  mg/l;  $p = 0,03$ ) que les patients sans calcifications cardiovasculaires (groupe II).

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la calcémie et la dyslipidémie.

La prévalence des calcifications vasculaires dans l'étude de Renaud est de 58% et dans celle de Goldsmith de 92% (227). Pour les calcifications valvulaires mitro-aortiques, elle représente 30% dans notre série alors qu'elle est de 58,7% selon Ribeiro pour une population non sélectionnée (225).

Les calcifications cardiovasculaires sont favorisées par les taux de calcémie et les doses de carbonate de calcium (228). En ce qui concerne le carbonate de calcium, nous n'utilisons pas des doses importantes puisque la phosphorémie est subnormale (ne dépassant pas 70 mg/l) du fait d'un régime pauvre en produits laitiers (ennemis des dialysés) et en protéines animales.

Dans la littérature, les facteurs prédictifs des calcifications étaient (223) :

- **L'âge du patient,**
- **La durée de l'IRC et de la dialyse, et le produit phosphocalcique.**



Dans notre étude, l'analyse multivariée a retenu comme facteurs indépendants de risque de calcifications cardiovasculaires : **l'âge élevé, le sexe masculin, la durée de l'IRC (p=0,01) un taux de PTH (p<0,01) et un produit phosphocalcique plus élevés (p <0,05).**

Ces données concordent avec la littérature sauf pour le facteur sexe en effet dans les travaux de **Goldsmith** (227), **Ribeiro** (225) et **Guerin** (202), il n'existe pas de prédominance de sexe.

La PAM, le profil lipidique et le taux d'hémoglobine ne semblent pas influencer la survenue de calcifications.

L'ensemble de ces facteurs retrouvés chez nos dialysés chroniques : l'âge relativement jeune, la durée relativement courte de traitement par dialyse, l'absence de dyslipidémie et les faibles doses de carbonate de calcium expliquent la faible prévalence des calcifications cardiovasculaires.

Chez les dialysés, une association entre la VOP et les calcifications aortiques et coronaires a été démontrée. En 2001, Blacher et coll. ont montré chez 110 dialysés une corrélation entre calcifications vasculaires et augmentation de la VOP (215).

En 2007, Raggi et coll. ont mis en évidence une forte corrélation entre les calcifications de l'aorte abdominale et la VOP, là encore chez 131 dialysés. Toutefois, le lien entre la rigidité vasculaire et les calcifications artérielles chez les patients en IRC aux stades légers à modérés restent à déterminer (229).

Les facteurs de risque cardiovasculaires sont nombreux en dialyse. C'est surtout l'HTA quasi-constante, la sédentarité, le tabagisme, l'inflammation et la dyslipidémie.

Le tableau 74 résume les facteurs de risque (FDR) / patient dans l'ensemble de la population

**Tableau 73. Facteurs de risques cardiovasculaires associés**

	Nombre de cas	Pourcentage	Niveau de risque
<b>0 FDR associé</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>Faible</b>
<b>1 ou 2 FDR</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>Modéré</b>
<b>3 FDR associés</b>	<b>25</b>	<b>31,25</b>	<b>Elevé</b>
<b>≥3 FDR associés</b>	<b>55</b>	<b>68,75</b>	<b>Très élevé</b>

La population hémodialysée en général et notre population en particulier est à haut risque cardiovasculaire. Presque toute la population étudiée est sédentaire, comportement retrouvé dans les 2 sexes. En Algérie on considère, qu'il n'y a que 21,6% de la population générale qui a une activité physique normale (226).

- **Le tabagisme** : serait exclusivement masculin : seulement 59,45% des hommes n'ont jamais fumé, 10,81% fument toujours et 29,73 % sont en sevrage.

Les effets du tabagisme sont amplifiés, chez l'urémique, du fait de la rétention de nicotine qu'entraîne la réduction de la fonction rénale (230).

- **L'IMC moyen** : est de 25.33 kg/m<sup>2</sup> ce qui correspond au poids idéal, avec des extrêmes allant de 14,30 à 38,2. Trois (03) cas d'obésité : 2 hommes et une femme soit 3,75% alors qu'elle est de 4 % dans une population de dialysés marocains et de 40,19 % d'hémodialysés américains(230) . L'obésité est rare chez nos dialysés vu les règles hygiéno-diététiques draconiennes imposées par l'affection et par l'équipe soignante. L'obésité en hémodialyse serait un facteur protecteur (231).

- **La durée de l'IRC** : ressort comme facteur de risque d'HVG, de dysfonction diastolique, de calcifications et de rigidité artérielle.

➤ **La dyslipidémie** : observée, est surtout une hypertriglycéridémie, retrouvée chez 35 % des patients alors que l'hypercholestérolémie n'est observée que chez 10% des patients ( voir le tableau 75)

Le taux moyen de cholestérol total est de  $1,74 \pm 0,35$ . Le taux de LDL est élevé chez 31,25% des patients et le taux de HDL ( $< 0,4$  g/l) est bas chez 35 % des dialysés.

**Tableau 74. Comparaison des résultats du bilan lipidiques avec ceux de la littérature**

Paramètres	Notre série (%)	Littérature (%)	P
Hypertriglycéridémie	35%	30 à 70 (231)	0,53
Hypercholestérolémie	10%	05,70 (232)	0,04

Pour **Z Massy**, l'anomalie la plus fréquente consiste en une hypertriglycéridémie qui est retrouvée chez 30 à 70% des hémodialysés. Elle est liée à un défaut d'épuration des TG en rapport avec une baisse de l'activité des différentes lipases (231).

Une augmentation du cholestérol total et du LDLc est rarement observée en l'absence de syndrome néphrotique, par contre des anomalies portant sur les apolipoprotéines ainsi que sur la composition des lipoprotéines, une baisse du HDLc, une augmentation des bêta-VLDL et de la Lp(a) sont plus fréquemment retrouvées (233).

Pour **Wanner**, les anomalies concernant le cholestérol sont relativement rares chez les patients au stade dialytique (40 patients hypercholestérolémiques pour 700 hémodialysés), ces anomalies sont plus fréquemment retrouvées chez les patients traités par dialyse péritonéale (syndrome néphrotique like) qui représente sans doute une plus large indication de l'utilisation des statines (232).

Dans la cohorte **DOPPS**, concernant 7365 hémodialysés aux États-Unis, en France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni en 2000, globalement, 11,8 % des patients recevaient une statine, avec une sous-utilisation manifeste dans certaines situations cliniques comme l'hypercholestérolémie où seuls 15,7 % des patients étaient traités, de même pour les patients ayant eu un infarctus ou ayant des signes d'atteinte coronaire dont seuls 22 % étaient traités. D'un pays à l'autre, l'utilisation des statines était très variable, les pays ayant la plus forte prescription étant les États-Unis, l'Allemagne et la France, sans que la proportion de patients traités dans les groupes à risque ne dépasse jamais 28 % (234).

Quatorze de nos patients (17,5%) recevaient des statines à l'inclusion et on continue à prescrire cette classe de médicaments dans environ 15% des cas avec comme indications un LDL-cholestérol >1,3 g/l ou cholestérolémie >2,5 (235).

➤ **L'hyperfibrinémie** : a été identifiée comme un facteur de risque majeur et indépendant d'athérome dans la population générale. Elle est pratiquement constante chez l'urémique, parallèle à l'augmentation de la **C-Réactive protéine (CRP)** (236).

Le fibrinogène est élevé dans un peu plus de 35% des cas et son taux moyen est de  $3,71 \pm 1,13$  g/l. il n'existe pas de différence significative entre les 2 sexes. Retrouvé élevé dans 25% des cas dans le groupe de Tassin. La CRP est élevée chez la moitié de la population étudiée avec généralement l'absence de foyer infectieux évident.

Level, dans une étude réalisée à Bordeaux dans le service d'hémodialyse de l'hôpital Saint-André, qui prend en charge des patients ayant d'importantes comorbidités, la concentration de CRP était supérieure à 5 mg/l chez 70% des patients, et supérieure à 10 mg/l chez 50% d'entre eux. Ainsi, en fonction des marqueurs considérés, plus de la moitié des dialysés présentent un état inflammatoire chronique (237). En hémodialyse Cet état

inflammatoire chronique est associé à diverses complications, en particulier la majoration de l'anémie et l'altération de l'état nutritionnel.

L'élévation d'un marqueur comme la CRP étant l'un des facteurs prédictifs les plus puissants du risque de mortalité des insuffisants rénaux (238).

➤ **L'hypoalbuminémie** : (10 patients soit 08%) est considérée comme le facteur prédictif le plus significatif de mortalité chez le dialysé (212). Cette hypoalbuminémie ne s'explique pas seulement par la classique dénutrition de l'IRC. La fréquence de l'hypoalbuminémie est de 22 % pour Foley (239).

Il existe en effet une corrélation entre la baisse de l'albuminémie, l'augmentation du taux sérique de la CRP et l'augmentation de la fibrinémie (240). L'hypoalbuminémie ferait donc partie du "syndrome inflammatoire chronique" de l'urémique, partiellement responsable de l'athérome accéléré (240) (241).

La diminution de l'albuminémie est un facteur indépendant de mortalité chez le patient dialysé (Owen, à propos de 13 473 patients) (242).

**Pour Zimmermann**, la mortalité à 2 ans est de 14% si albuminémie > 40 g/l et de 44% si albuminémie < 40 g/l (243).

L'anémie est notée chez 70 patients de notre série (87,5%) contre 60% dans la série canadienne (244) et 55% dans la série de Collins (245).

Chez nos dialysés, il existe **une relation linéaire entre le degré d'anémie et la présence d'une HVG échocardiographique**. L'hémoglobine moyenne des dialysés sans HVG ( $11,04 \pm 1,98$  g/dl) est significativement plus élevée que l'hémoglobine moyenne ( $08,50 \pm 2,11$  g/dl) des patients avec HVG ( $p = 0,002$ ).

Chaque diminution de 0,5 g/dl du taux d'hémoglobine est associée à une majoration de 32% du risque d'HVG (208).

Le pourcentage de nos patients, répondant aux recommandations concernant l'anémie, est de 80% à la fin de la 3ème année et rejoint ainsi les données de la littérature (246).

**L'hypoalbuminémie (10 patients : 8% des cas) ne s'explique pas seulement par la classique dénutrition qui accompagne l'IRC mais par l'existence d'une inflammation sachant qu'une corrélation entre la baisse de l'albuminémie, l'augmentation du taux sérique de la CRP et l'augmentation de la fibrinémie a été retrouvée (209).**

## VI. MARQUEURS DE RCV

### VI.1 La rigidité artérielle

L'augmentation de la pression pulsée est notée chez : 62,50% des patients (n = 50). La moyenne de la pp des dialysés à artères rigides est de  $71,42 \pm 18,36$  mmHg contre  $57,46 \pm 14,33$  mmHg des dialysés à artères souples. La différence est très significative. (T-student = -9,1, p = 0,000).

Il existe donc un **lien statistique entre la pression pulsée et la rigidité artérielle :**

**t- Student =-9,1, p=0,000).**

Les autres déterminants de la rigidité artérielle sont la durée d'évolution de l'IRC et l'âge par contre le **sexe et le taux de LDLc** n'influencent pas cette rigidité.

Concernant la dyslipidémie, Ewoud et col ont montré que les patients présentant une dyslipidémie mixte familiale ont une VOP significativement plus élevée que les sujets saints (247). Par contre dans l'étude de Marina, le cholestérol total n'est significativement associé à la VOP que dans 2 sur 41 études, soit 5% des cas (248).

La proportion des malades à artères rigides avec un taux de HDLc bas est de 72% alors qu'elle est de 62,9% chez les patients à HDLc normal. La différence est à la limite de la significativité.

**En analyse univariée, les facteurs qui statistiquement présentent un lien avec la rigidité artérielle sont : l'âge, la sédentarité, l'ancienneté de l'IRC, la PAS, la PP, La PAM, l'ancienneté de l'HTA, la fréquence cardiaque.**

**En analyse multivariée, l'analyse logistique a retenu 4 facteurs de l'élasticité qui sont significatifs :**

- **L'âge avec un  $p=0,000$ ,**
- **Ancienneté de l'IRC avec un  $p=0,000$ ,**
- **La pression artérielle systolique avec un  $p =0,000$ , et**
- **La fréquence cardiaque avec un  $p=0,002$ .**

## **VI.2 Index de pression systolique**

La prévalence de l'AOMI (formes symptomatiques et asymptomatiques) dans notre série est de 03 cas soit 3,75% (une femme et deux hommes) alors qu'elle est de presque 40 % dans l'étude de Leng sur une population non sélectionnée comprenant des diabétiques et des patients âgés (249).

Cette faible prévalence dans notre série est expliquée par la sélection de nos patients qui sont jeunes, non diabétiques et débutant la dialyse (durée maximale en dialyse est de 3 ans).

La médiocalcose représente 43,75% incluant les malades à artères incompressibles (23,75%) et à IPS > 1,30(20%) représentant 22,5 % du groupe des femmes et 21,25% du groupe des hommes. Différence peu significative (Khi2 =8,44,  $p=0,045$ ).

### **VI.3 L'épaisseur intima-media (EIM)**

L'EIM est élevée ( $> 0,9$ ) chez 35 patients soit 45,45% des cas, contre 60% dans la série de Robinson (250).

### **VI.4 L'échodoppler des membres inférieurs**

L'échodoppler des MI montre une prévalence faible de plaques, soit 8 cas (10% des patients contre 38% dans la série de Ross) (251).

## **VI. SCORE DE FRAMINGHAM ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE**

Environ 30% des patients présentent un niveau très élevé. Il n'existe pas de différence entre les 2 sexes.



## LIMITES DE L'ETUDE

Plusieurs limites peuvent être retenues dans cette étude. Nous avons pu démontrer plus haut que notre population reste une population sélectionnée (meilleur état général) de même que les sujets âgés ont été exclus de l'étude. L'effectif de départ est faible (80 patients seulement) et nous ne disposons pas de groupe contrôle.

Dans cette population, certaines valeurs de référence ne sont pas disponibles et nous ne pouvons qu'extrapoler des résultats provenant de populations différentes.

Nous avons souligné à plusieurs reprises les inconvénients représentés par le temps d'exposition plus ou moins long à la dialyse, pouvant peut-être expliquer un certain nombre de relations négatives comme le taux faibles d'événements coronariens, d'insuffisance cardiaque, de calcifications et de décès.

Cependant, compte tenu d'un manque d'examen complémentaires (BNP, coronarographie, scintigraphie parathyroïdienne, biopsie osseuse, phosphatases acides osseuses,), la complexité de la pathologie du dialysé et le refus affiché par les autres spécialistes dans la collaboration à la prise en charge de ces dialysés, expliquent le manque de puissance de nos résultats.

Il s'agit d'une comparaison entre 2 populations différentes sur le plan prise en charge médicale et surtout sur le plan exploration (biochimie et radiologie) ainsi que sur le plan traitement préventif et curatif (accès aux soins).

Il y'a des médecins qui improvisent dans la gestion des TMO,

Il y'a des médecins qui ne sont pas au courant des recommandations KDIGO 2009,

Le dialysat utilisé est un liquide de composition proche de celle du plasma humain qui contient 1,75 mmol/l de calcium, quantité non conforme aux recommandations qui préconisent l'utilisation d'une concentration du calcium du dialysat entre 1,25 à 1,50mmol/l et d'évaluer

les tendances de la calcémie et de la PTH. Un bain de dialyse avec une concentration du calcium à 1,50 mmol est considéré comme neutre vis-à-vis de la balance calcique, alors qu'à 1,25 mmol, il induira une balance calcique négative (252) (253). Quant à notre série, la moyenne des concentrations du calcium du dialysat ne rejoint pas les recommandations du KDIGO avec une concentration de 1,75 mmol.

Rareté des examens de tomodensitométrie : pour l'évaluation et le suivi du degré d'ostéopénie de façon plus précise que la radiographie standard et la biopsie osseuse.

Absence de dosage de l'aluminium plasmatique (couteux : 17 euros).

D'autres études algériennes pourront nous éclairer plus sur cette pathologie qui fragilise l'appareil cardiovasculaire et ostéoarticulaire

## CONCLUSION

Les troubles du métabolisme minéral et osseux sont fréquents chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) et tout particulièrement chez les patients hémodialysés (HD), et représentent une importante cause de morbi-mortalité. L'objectif de cette étude est d'analyser les aspects cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs des troubles minéraux et osseux chez ces patients et d'estimer le pourcentage de patients qui répondent aux cibles requises par les recommandations internationales KDIGO (Kidney Disease Improval Global Outcomes). Nous avons mené une étude prospective, longitudinale descriptive et analytique sur une période de 3 ans.

L'étude a concerné 80 hémodialysés chroniques 37 hommes et 43 femmes, d'âge moyen de  $42,21 \pm 10,63$  ans. La durée moyenne de l'IRC est de  $7,48 \pm 3,70$  années et celle de l'hémodialyse est de  $7,5 \pm 3,3$  années avec une qualité de dialyse assez bonne puisque le Kt/V moyen est de  $1,2 \pm 0,1$ .

L'IRCT était de cause indéterminée dans environ 40 % des cas et seuls 7,5% des patients ont bénéficié d'un outil diagnostique qui est la biopsie rénale. L'IRC peut être totalement asymptomatique et être de découverte fortuite, c'est le cas pour 12,5% de nos patients. L'étiologie la plus fréquente est dominée par les glomérulonéphrites chroniques (GNC) observées dans 21,25 % des cas.

L'atteinte cardiovasculaire était fréquente dans cette population. Déjà à l'inclusion environ 87,50% des patients sont hypertendus, environ 60% des patients présentent une HTA systolique isolée et la présence d'une HVG est notée chez plus de 80% des patients.

La diastole ventriculaire longtemps restée dans l'ombre de la systole, a suscité un grand intérêt dans notre étude du fait d'un nombre croissant de patients présentant une insuffisance cardiaque (IC) avec FEVG conservée.

Ce travail se veut être un procès contre des pratiques improvisées par les praticiens concernés par la gestion des patients dans le privé. Le CHU fait mieux dans le domaine de la gestion des troubles du métabolisme phosphocalcique (praticiens formés et drogues disponibles ainsi que les bilans biologiques (PTH, Vit D, Ca, P, Phosphatases alcalines...)

La prise en charge du dialysé en général et des TMO en particulier n'obéit à aucune recommandation. Ceux qui appliquent ces recommandations se contentent d'appliquer les recommandations KDIGO 2003

Le bilan biologique a porté sur le taux d'hémoglobine, la calcémie, la phosphorémie, l'albuminémie, la parathormone, le bilan lipidique et la CRP. Le bilan radiologique a consisté surtout en une échocardiographie, ASP et radio des os.

La majorité de nos patients (90%) étaient anémiques à l'inclusion avec une Hb moyenne de  $8,13 \pm 1,66$  g/dl. Le produit phosphocalcique était en moyenne de  $48 \pm 14$  mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>.

L'élévation du produit phosphocalcique ( $p < 0,05$ ), l'hyperparathyroïdie  $> 600$  pg/ml ( $p < 0,01$ ), un âge plus avancé ( $p = 0,03$ ), le sexe masculin ( $p = 0,0002$ ) et une durée d'IRC plus longue ( $p=0,001$ ) étaient statistiquement significatifs dans la survenue des calcifications cardiovasculaires.

L'analyse multivariée a retenu 4 facteurs incriminés dans la rigidité artérielle : **l'âge, l'ancienneté de l'IRC, la pression artérielle et la fréquence cardiaque.**

En dépit des progrès thérapeutiques et des avancées techniques dans l'hémodialyse, la mortalité annuelle chez ces malades reste élevée, avec des taux qui dépassent 15 % dans la plupart des séries. Le plus souvent, les décès sont en rapport avec une maladie cardiovasculaire. Sur le plan pathogénique, interviennent les facteurs de risque cardiovasculaire classiques, la surcharge hydrosodée, l'hyperphosphatémie, l'inflammation chronique et d'autres phénomènes en rapport avec l'hyperazotémie en particulier

l'hyperparathyroïdie secondaire dont les taux dépassent les 1000 pg/ml chez environ 22 % de nos patients.

## PERSPECTIVES CLINIQUES

L'atteinte cardiovasculaire (CV) est aujourd'hui un sujet majeur de préoccupation pour le néphrologue, en raison de son retentissement sur la morbi-mortalité des dialysés. La relation entre la dialyse et les complications cardiovasculaires obéit au concept du « baril de poudre et du briquet ».

Ces constatations ont amené à réexaminer les facteurs de risque d'atteinte CV présents chez l'IRC et à évaluer les possibilités d'un traitement préventif, tel est le cas des TMO.

La présence d'une HVG doit être considérée comme un facteur annonciateur d'événements cardiovasculaires ; de ce fait, certaines mesures s'imposent :

- Le dépistage et le traitement de l'HVG avant le stade de fibrose,
- La recherche d'une HVG doit être systématique chez l'urémique à un stade précoce,
- L'évaluation échographique complète avec appréciation de la fonction systolique et de la fonction diastolique (analyse des pressions de remplissage du VG),
- La généralisation du traitement par IEC ou ARA II à tous les insuffisants rénaux à un stade précoce (néphro et cardioprotecteurs).

La recherche et la correction des facteurs du risque spécifiques ou non spécifiques à l'urémique (HTA, anémie, diabète, hypervolémie, inflammation chronique, désordres phosphocalciques et la dyslipidémie).

L'optimisation du traitement de l'anémie par érythropoïétine nécessite la correction de l'état nutritionnel et une meilleure gestion de l'inflammation chronique.

Les mesures visant à la cardioprotection s'inscrivent dans une stratégie globale et intégrée du traitement de l'urémie chronique et leur importance n'a été reconnue que récemment. Elles s'imposent désormais chez tous les dialysés, compte tenu de l'impact de la comorbidité CV sur la survie de ces patients. Elles s'imposent également dès le stade pré-dialytique, en association avec les mesures visant à la néphroprotection.

Ce traitement complexe requiert l'intervention du néphrologue et du cardiologue, ce qui souligne l'importance d'une prise en charge néphrologique précoce des insuffisants rénaux chroniques.

Enfin, que les cardiologues se penchent sur l'atteinte cardiovasculaire de cette population vulnérable et que les essais thérapeutiques incluent les insuffisants rénaux et les dialysés dans les différents protocoles de recherches.

Les résultats de l'essai Hémo ont brusquement fait comprendre à l'opinion néphrologique les limites de la stratégie d'hémodialyse actuelle : trois fois quatre heures par semaine, presque universellement adoptées pour le traitement de l'IRC. En effet, on pouvait espérer qu'une augmentation de la dose de dialyse (jusqu'à un  $KT/V$  de 1,7) et l'utilisation des membranes à haute perméabilité permettraient d'obtenir de meilleurs résultats avec une mortalité et une morbidité réduite sur cinq (05) ans.

Il n'en a rien été. On ne pourra donc vraisemblablement obtenir à l'avenir que des résultats très partiels en sophistiquant plus encore la stratégie actuelle trois fois par semaine. Ce blocage incite à utiliser d'autres stratégies d'hémodialyse : deux voies paraissent possibles : augmenter le temps de la séance de dialyse ou augmenter la fréquence.

L'augmentation du temps de dialyse, en stratégie 3 x 8 heures par semaine a fait ses preuves. Les résultats obtenus par le groupe de Tassin montrent que cette stratégie est une hémodialyse douce, permettant de contrôler la pression artérielle grâce à l'obtention facile du poids sec et

qu'elle conduit à un état clinique satisfaisant mais elle laisse subsister l'inconvénient des dialyses espacées, c'est-à-dire l'inflation hydrosodée interdialytique génératrice d'HVG.

L'interaction entre le cœur, l'os et les reins a fait l'objet récemment de recherches intensives, car il est reconnu que même de légères modifications de la fonction rénale ont un impact sur le cœur et l'os étant donné les facteurs étiologiques communs des maladies CV et de l'IRC.

La prise en charge des TMO de la MRC aux stades 4 et 5 apparaît suboptimale, surtout pour ce qui concerne l'HPTS qui n'est pas traitée dans près de 50 % des cas.

L'hyperphosphatémie est également fréquente et insuffisamment contrôlée au stade 5. Une amélioration de la prise en charge des TMO de la MRC passe par une sensibilisation des néphrologues à l'importance de viser les cibles biologiques et aux moyens d'y arriver.

Le management de l'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) joue un rôle central dans la prise en charge quotidienne des patients dialysés chroniques du fait de son impact sur la mortalité globale et cardiovasculaire.

Une meilleure connaissance de la prise en charge actuelle pourrait conduire à une amélioration de l'implémentation des recommandations internationales (KDIGO).

La forte prévalence des TMO, trouve une explication potentielle qui peut être l'inertie thérapeutique estimée à 45 et 60% pour l'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) et à 45% pour l'hyperphosphatémie au stade 5. À noter que 55,5 et 57,5 % des patients recevaient de la vitamine D native.

La prise en charge suboptimale des TMO de la MRC provient probablement d'une méconnaissance des cibles biologiques (KDIGO) est des conséquences futures des TMO au stade de la dialyse.

**Nécessité d'uniformiser les pratiques de bonnes recommandations en Algérie (public et privé) en établissant des règles par la SANDt.**

Le constat est amer de voir déferler des patients du privé dans les couloirs des CHU demandant l'aumône (transfusions, EPO, chélateurs de phosphore, Cinacalcet, antibiotiques...).

Développer des Concentrations en calcium du dialysat de 1,25 mmol/l et bannir le 1,75.

Enfin, une amélioration de la prise en charge des TMO de la MRC passe par une sensibilisation des néphrologues à l'importance de viser les cibles biologiques et aux moyens d'y arriver.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. KAMINA ANATOMIE CLINIQUE 2e EDITION TOME 4. In.
2. Dr. HIRECHE Sana. EMBRYOLOGIE DE L'APPAREIL URO-GENITAL.
3. Le précis du système urinaire, Recueil des cours de l'UEI 3 : appareil urinaire de la faculté de médecine d'Alger 2019/2020.
4. Waugh A, Grant A. Ross and Wilson anatomy & physiology in health and illness. 12th edition. Edinburgh ; New York: Churchill Livingstone Elsevier; 2014. 509 p.
5. Bernard Lacour. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. In 2013.
6. Pr Patrice Callard. Physiologie et physiopathologie rénales, Publication du CUEN, 2016. Publication du CUEN [Internet]. 2016; Disponible sur: [http://cuen.fr/lmd/ecrire/?exec=article&id\\_article=137](http://cuen.fr/lmd/ecrire/?exec=article&id_article=137)
7. HENRY L. Histologie de l'Appareil Urinaire. Université MONTPELLIER I Faculté de Médecine de Montpellier - Nîmes; 2010.
8. Physiologie humaine et physiopathologie, Les fondements de la médecine, 5iE 2019.
9. Victor Gueutin 1, Gilbert Deray 1, Corinne Isnard-Bagnis 1, Nicolas Janus 2. Renal physiology. 2011;(J Pharm Clin 2011; 30 (4) : 209-14).
10. J.M. André, M. Catala, G. Katsanis et J. Poirier. Medecine Sorbone Université . Sorbonne Université - Faculté de Médecine.
11. Pierre Valdiguié, Biochimie Clinique, 2e Édition.
12. WAGNER D, Béné PMC, Braun PM. Comparaison de deux méthodes d'évaluation de la ration calcique chez des femmes ménopausées consultant en médecine générale et intérêt d'une supplémentation en calcium dans la prise en charge de l'ostéoporose. THESE Pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE. 2010;
13. James L. Lewis III , MD, Brookwood Baptist Health and Saint Vincent's Ascension Health, Birmingham,Présentation du rôle du phosphate dans l'organisme,le manuel MSD,octobre\_2021.
14. Marie Courbebaisse, Jean-Claude Souberbielle. équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. In Service de néphrologie et dialyses, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France; 2011.
15. II Comportement rénal du phosphate - [Physiologie et physiopathologie rénales] [Internet]. [cité 23 juin 2023]. Disponible sur: <https://cuen.fr/lmd/spip.php?rubrique74>
16. Namgung R, Tsang RC. Neonatal Calcium, Phosphorus, and Magnesium Homeostasis. In: Fetal and Neonatal Physiology [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 23 juin 2023]. p. 296-312.e3. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323352147000299>
17. Héraud - La vitamine D vue à travers le prisme du Marmandai.pdf.

18. Souberbielle JC, Maruani G, Courbebaisse M. Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves. La Presse Médicale [Internet]. 1 oct 2013 [cité 23 juin 2023];42(10):1343-50. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498213006751>
19. Sarah Seiler, Gunnar H. Heine and Danilo Fliser. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. Disponible sur: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)53908-2/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)53908-2/fulltext)
20. Prié D. Os et FGF23. Annales d'Endocrinologie [Internet]. sept 2015 [cité 23 juin 2023];76(4):302. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000342661500181X>
21. van der Rest C, Hustinx R, Cavalier É, Colson L, Kaux JF, Reginster JY, et al. Hypophosphatémie et ostéomalacie oncogénique. Rev Med Suisse [Internet]. 31 août 2011 [cité 23 juin 2023];306(30):1630-3. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-306/hypophosphatemie-et-osteomalacie-oncogenique>
22. Zwolinski - Ostéoporose et maladie de Paget dysfonctionnement.pdf [Internet]. [cité 23 juin 2023]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297947/document>
23. Thomas T, Martin A, Lafage-Proust MH. Physiologie du tissu osseux. EMC - Appareil locomoteur [Internet]. janv 2008 [cité 23 juin 2023];3(1):1-16. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0246052108403157>
24. Néphrologie ECNi 9e édition 2021.
25. Paul Jungers, Nguyen Khoa, Man, Dominique Joly, Christophe Legendre. L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement 2011.
26. Bobot M, Suissa L, Hak JF, Burtey S, Guillet B, Hache G. Kidney disease and stroke: epidemiology and potential mechanisms of susceptibility. Nephrology Dialysis Transplantation [Internet]. 8 févr 2023 [cité 24 juin 2023];38(2):299-307. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ndt/advance-article/doi/10.1093/ndt/gfad029/7031767>
27. Arbaoui I, Belfenatki N, Lamdjani N, Ayadi A, Saadi M, Kheireddine M, et al. Évaluation du taux d'hémoglobine dans une population Algérienne d'hémodialysés chroniques. Sommes-nous conformes aux recommandations ? Étude multicentrique sur une période de 18 mois.
28. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte ,Haute Autorite de Sante HAS 2021 [Internet]. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/guide\\_\\_mrc.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/guide__mrc.pdf)
29. Nathalie P. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC). 2021;
30. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Official journal of the international society of nephrology [Internet]. 2012;3. Disponible sur: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)

31. DE LA FAILLE R. Estimation de la fonction rénale : MDRD mieux que Cockcroft et Gault. Disponible sur: <https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2010/11/097.pdf>
32. HAS. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique, Estimer le débit de filtration glomérulaire par l'équation CKD-EPI, Doser la créatininémie par méthode enzymatique. 2012; Disponible sur: [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
33. MDRDs - CKD-EPI - Cockcroft | SFNDT [Internet]. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.sfndt.org/professionnels/calculateurs/mdrds-ckd-epi-cockcroft>
34. Hakim RM, Lazarus JM. Medical aspects of hemodialysis. In: Brenner BM, Rector FC, editors. The kidney. Philadelphia: WB Saunders; 1986. p. 1791—845.
35. Chollet-Dallon E, Stoermann-Chopard C, Martin PY. La cystatine C peut-elle remplacer la créatinine comme marqueur du taux de filtration glomérulaire? Rev Med Suisse [Internet]. 1 mars 2006 [cité 24 juin 2023];055:582-5. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2006/revue-medicale-suisse-55/la-cystatine-c-peut-elle-remplacer-la-creatinine-comme-marqueur-du-taux-de-filtration-glomerulaire>
36. Guide du parcours de soins - Maladie rénale chronique -HAS 2012.
37. HAS. GUIDE DU PARCOURS DE SOINS Maladie Rénale Chronique de l'adulte. févr 2012;6.
38. rapport\_rein\_2019\_2021-10-14.pdf [Internet]. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.francerein.org/wp-content/uploads/2022/03/rapport\\_rein\\_2019\\_2021-10-14.pdf](https://www.francerein.org/wp-content/uploads/2022/03/rapport_rein_2019_2021-10-14.pdf)
39. FOURNAUX Coralie.INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE A L'OFFICINE : PREVENTION ET PRISE EN CHARGE 2020.
40. R Agarwal, J Flynn, V Pogue et al. Assessment and management of hypertension in patients on dialysis. J Am Soc Nephrol 2014;25:1630.
41. PA McCullough, V Agrawal, E Danielewicz et al Accelerated atherosclerotic calcification and Monckeberg's sclerosis: a continuum of advanced vascular pathology in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1585–98.
42. Jungers P, Man NK, Legendre C, Joly. L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement. 4ème editi. Publications MS, editor. Paris: Flammarion medecine-sciences; 2011.
43. HANNEDOUCHE T. Complications nutritionnelles, digestives, neurologiques et métaboliques de l'IRC Page consultée le 13 juin 2008.
44. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med 1994;330:877– 84. In.
45. GRUNFELD Jean-Pierre.- Les essais thérapeutiques en néphrologie, Du concept à la pratique.- Boulogne-Billancourt : Vivactis Medical Education, 2007.

46. Diplôme Universitaire des Techniques d'Épuration Extra-Rénale (DUTER). DUTER [Internet]. <https://duter.unistra.fr>. DUTER; 2023 [cité 11 févr 2023]. Disponible sur: <https://duter.unistra.fr/>.
47. Azar AT, Canaud B. Hemodialysis System. In: Azar AT, éditeur. Modelling and Control of Dialysis Systems: Volume 1: Modeling Techniques of Hemodialysis Systems [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013 [cité 28 janv 2023]. p. 99-166. (Studies in Computational Intelligence). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-27458-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-642-27458-9_3).
48. Polaschegg HD, Levin NW. Hemodialysis machines and monitors. In: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF, editors. Replacement of renal function by dialysis. Dordrecht: Kluwer Academic Publication; 1996. p. 333—L7379.
49. Meria, P., Cussenot, O., Stolba, J., Raynaud, F., Bourquelot, P. Création des abords vasculaires pour hémodialyse. Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Chirurgie vasculaire, 43-029-R, 12p, 1995.
50. Frédéric MARTENS\_ APPRECIATION DE L'EFFET DE LA LCARNITINE SUR LES POSOLOGIES D'ERYTHROPOÏËTINE CHEZ L'HEMODIALYSE CHRONIQUE\_ UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1\_2009.
51. Man N., Touam M., Jungers P. L'hémodialyse de suppléance Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2010.
52. Clément Wielgus. Education thérapeutique du patient hémodialysé : Mise en place à l'Hôpital de Mont-Saint-Martin. Sciences pharmaceutiques. 2013. fhal-01734116.
53. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2009; 69:1945-53.
54. SIMON P., BOUGEARD D., ANG K., BOULAHROUZ R. Insuffisance rénale : prévention et traitement Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson, 2007, 283 p.
55. Communiqué de l'Académie nationale de médecine, La dialyse péritonéale : un traitement à développer pour la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale\_ 14 mars 2022.
56. Registre de Dialyse Péritonéale en Langue Française. Survie (France Métropolitaine) – Année 2008. Statistiques RDPLF, 2009.
57. réalités en rhumatologie ,M.H. LAFAGE-PROUST INSERM U1059, Université de Lyon, CHU, SAINT-ETIENNE, Octobre 2012.
58. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006 ;69:1945-53.
59. Way et al. - 2012 - Physiopathologie de l'ostéodystrophie rénale.pdf.
60. Bone and mineral metabolism disorders in renal insufficiency: Patients: Diagnosis and treatment.

61. Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, Silver J, Naveh-Many T. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010 ; 299:F882-9.
62. Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, Fukumoto S, Hosoya T, Gejyo F, et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004 ;44:250-6.
63. Lafage-Proust MH. Does the downregulation of the FGF23 signaling pathway in hyperplastic parathyroid glands contribute to refractory secondary hyperparathyroidism in CKD patients? *Kidney Int* 2010 ;77:390-2.
64. MATHEW S, DAVIES M, LUND R et al. Function and effect of bone morphogenetic protein- 7 in kidney bone and the bone-vascular links in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest*, 2006 ; 36 : 43-50.
65. LAFAGE MH, COMBE C, FOURNIER A et al. Ketodiet, physiological calcium intake and native vitamin D improve renal osteodystrophy. *Kidney Int*, 1992 ; 42 : 1 217-1 225.
66. réalités en rhumatologie ,M.H. LAFAGE-PROUST INSERM U1059, Université de Lyon, CHU, SAINT-ETIENNE, Octobre 2012.
67. Kriegshauser JS, Swee RG, Mc Carthy JT, et Hauser MF, « Aluminium toxicity in patients undergoing dialysis: radiographic findings and prediction of bone biopsy results », *Radiology*, no 164, p. 399-403, 1987.
68. Cohen A. L'ostéodystrophie rénale : physiopathologie, diagnostic et traitement. 27 juin 2017 ;106. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01988224>.
69. Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, Adams JE, Mawer EB, Freemont TJ, et al. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1993;44:1071-7.
70. Pimentel et al. - 2021 - The Use of Imaging Techniques in Chronic Kidney Di.pdf.
71. Jean G, Chazot C. Complications et prises en charge thérapeutiques des anomalies du métabolisme phosphocalcique de l'insuffisance rénale chronique. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 juil 2019;15(4):24258.
72. Fournier A, Said S, Ghazali A, et al. Ostéopathie adynamique: quelle signi- fication clinique. In: Sciences FM, ed. *Actualités néphrologiques Jean Hamburger* - Paris:Grünfeld Ed. JP, 1997; 96-128.
73. Pimentel A, Bover J, Elder G, Cohen-Solal M, Ureña-Torres PA. The Use of Imaging Techniques in Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD)—A Systematic Review. *Diagnostics* [Internet]. 26 avr 2021 [cité 26 juin 2023];11(5):772. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/5/772>
74. Kamel S, Drueke T, Massy Z. Troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC). *Revue Francophone Lab*. 1 sept 2013;2013(455):2943.

75. MH Lafage Proust, « La Biopsie osseuse à visée histomorphométrique.
76. H Benamera, J Lefèvre, A Deburea, C Gaultiera :Coronaropathie et angioplastie coronaire dans l'insuffisance rénale dialysée. *Ann Cardiol Angeiol* 2007;56:10–15.
77. Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H, Friedler RM, Gao P, Cantor TL, et al.
78. Rôle de nouveaux marqueurs osseux dans la physiopathologie des troubles minéraux et osseux en insuffisance rénale chronique, Mémoire Yue Pei Wang, université LAVAL Québec, 2019.
79. Lewis R. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease: new insights into mechanism and management. *Ann Clin Biochem* [Internet]. sept 2012 [cité 26 juin 2023];49(5):432-40. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1258/acb.2012.012004>
80. Chang JM, Lin SP, Kuo HT, Tsai JC, Tomino Y, Lai YH, et al. 7-84 parathyroid hormone fragments are proportionally increased with the severity of uremic hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 2005;63:351-5.
81. Huan J, Olgaard K, Nielsen LB, Lewin E. Parathyroid hormone 7-84 induces hypocalcemia and inhibits the parathyroid hormone 1-84 secretory response to hypocalcemia in rats with intact parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1923-30.
82. T Bardin et Pablo Urena Torres Osteodystrophie rénale Traite des maladies métaboliques osseuses de l'adulte 347-363.
83. Nigwekar SU, Tamez H, Thadhani RI. Vitamin D and chronic kidney disease–mineral bone disease (CKD–MBD). *BoneKEy Reports* [Internet]. 5 févr 2014 [cité 26 juin 2023];3. Disponible sur: <http://www.portico.org/Portico/article?article=pgk2ph993rg>
84. 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.
85. Fournier A, Fardelons P, Achard J, et al. Importance of vitamin D repletion in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 819-23.
86. Borel J-P, Maquart F-X, Gillery P, Exposito M. *Biochimie pour le clinicien*. Paris : Frison-Roche, 2011. 394 p. 2876713160.
87. Franco M, Bendini JC, Albano L, Barrillon D, Cassuto E, Bracco J. Radiographic follow-up of a phalangeal brown tumor. *Joint Bone Spine* 2012;69:506-10.
88. Kamel S, Druke T, Massy Z. Troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC). *Revue Francophone Lab*. 1 sept 2013;2013(455):2943.
89. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International* 2009; 76 (Suppl 113): S1-S130.

90. JADOUL M, ALBERT JM, AKIBA T et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*, 2006 ; 70 : 1 358-1 366.
91. Lakranbi M. Ouadnoui Y. Ghalimi J. Smahi M. L'hippocratismes digital pourrait-il être causé par l'hydatidose pulmonaire ? *Revue de Pneumologie Clinique* [Internet]. déc 2012 [cité 28 juin 2023];68(6):345-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0761841712000715>
92. réalités en rhumatologie ,M.H. LAFAGE-PROUST INSERM U1059, Université de Lyon, CHU, SAINT-ETIENNE, Octobre 2012.
93. Massry SG, Bluestone R, Klinenberg JR, et al. Abnormalities of the musculoskeletal system in hemodialysis patients. *Semin Arthritis Rheum* 1975 ; 4(4) : 321–49.
94. Sundaram M, Joyce PF, Shelds JB, et al Terminal phalangeal tufts: earliest site of renal osteodystrophy findings in hemodialysis patients *AJR*, 1979, 133: 25-29. ». [134]  
« Kuntz Manifestations osseuses des dialyses Pathologie osteoarticulaire. Montpellier Getroa, Sauramps Medical, 1989 :43-51.
95. « Atteinte rhumatologique au cours de l'hémodialyse », 2016.
96. Meema HE, Meema S, Oreopoulos DG Periosteal resorption of finger phalanges, radial versus ulnar surfaces *J Can Assoc Radiol*, 1978, 29: 175-178].
97. Kuntz Manifestations osseuses des dialyses Pathologie osteoarticulaire. Montpellier Getroa, Sauramps Medical, 1989 :43-51.
98. Sherrard DJ Aplastic bone: a non disease of medical progress *Adv Ren Ther*, 1995, 2: 20-23.
99. Kanis JA. Osteomalacia and chronic renal failure. *Journal of Clinical Pathology*. 1 nov 1981;34(11):1295-307.
100. L. Harbouche et al. « Place des nouveaux traitements de l'ostéodystrophie rénale : dérivés 1 $\alpha$ -hydroxylés de la vitamine D « non hypercalcémiantes », complexants non calciques, non magnésiens et non aluminiques des phosphates, et calcimimétiques », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 21, no 1, p. 9-32, févr. 2006.
101. Thierry Hannedouche, Désordres du métabolisme minéral et osseux de l'IRC, Diplôme Universitaire des Techniques d'Épuration Extra-Rénale, Université de Strasbourg\_3 août 2022.
102. Les troubles minéraux et osseux chez les hémodialysés au service de néphrologie hémodialyse au CHU Med VI M. JABRANE, I. LAOUAD.
103. Kriegshauser JS, Swee RG, Mc Carthy JT, et Hauser MF, « Aluminium toxicity in patients undergoing dialysis: radiographic findings and prediction of bone biopsy results », *Radiology*, no 164, p. 399-403, 1987.
104. DIAGNOSTIC CHALLENGES IN THE EVALUATION OF RENAL Osteodystrophy Study Using 18F-Sodium Fluoride Positron Emission Tomography Louise Aaltonen.

105. Osteoporose ECN056.
106. j.boulot. Fractures-tassements. centre toulousain du rachis 2016.
107. MARTINE COHEN-SOLAL ET PABLO UREÑA TORRES, S23-P01-C08 • Ostéodystrophie rénale.
108. Matrane A, Hiroual S, Bsiss MA, Doubli SB. La calcinose tumorale chez un patient hémodialysé chronique : intérêt de l'imagerie hybride tomographie d'émission monophotonique/tomodensitométrie. *Néphrologie & Thérapeutique* [Internet]. mai 2018 [cité 26 juin 2023];14(3):162-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S176972551730603X>
109. Matrane A, et al. La calcinose tumorale chez un patient hémodialysé chronique : intérêt de l'imagerie hybride tomographie d'émission monophotonique/tomodensitométrie. *Néphrol ther* (2017).
110. Wael Chebbi, Ghassen Belhaj, Ahmed Belhaj Messaoud, La calcinose tumorale, une pathologie rare: à propos d'un cas, *Journal de la société Tunisienne des sciences médicales*, 2021.
111. Samira Sadowski MD, Facteurs de risque de calcifications vasculaires en insuffisance rénale constituant une contre indication à la greffe rénale. Université Montréal. Août, 2012.
112. Audrey Villain. Le risque cardiovasculaire chez le patient dialysé. *Sciences pharmaceutiques*. 2019. ffdumas-02928407f.
113. Alexandra Gauthier-Bastien, Mécanismes de calcification et de rigidité artérielle en insuffisance rénale chronique. Université LAVAL. Québec, Canada, 2014.
114. Hellings, W.E., et al., Histological characterization of restenotic carotid plaques in relation to recurrence interval and clinical presentation: a cohort study. *Stroke*, 2008. 39(3): p. 1029-32.
115. Alexandra Gauthier-Bastien, Mécanismes de calcification et de rigidité artérielle en insuffisance rénale chronique. Université LAVAL. Québec, Canada, 2014.
116. Cyrielle Alves, Thomas Hernandez, Catherine Stoermann Chopard. Artériopathie urémique calcifiante (calciphylaxie). *Revue médicale Suisse*, mise au point en 2018.
117. Chopard. Artériopathie urémique calcifiante (calciphylaxie). *Revue médicale Suisse*, mise au point en 2018.
118. Cardus A, Parisi E, Gallego C, Aldea M, Fernandez E, Valdivielso JM: 1,25-Dihydrovitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway. *Kidney. Int.* 2006 Apr; 69(8):1377-84.
119. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2009; 69:1945-53.
120. Julien SANTINI, CALCIFICATIONS DE L'AORTE ABDOMINALE ET RIGIDITE ARTERIELLE CHEZ LES INSUFFISANTS RENAUX CHRONIQUES TERMINAUX EN



ATTENTE DE TRANSPLANTATION RENALE, FACULTE DE MEDECINE DE NANCY, 2010.

121. Cranenburg EC, Vermeer C, Koos R, Boumans ML, Hackeng TM, Bouwman FG, Kwaijtaal M, Brandenburg VM, Ketteler M, Schurges LJ: The circulating inactive form of matrix GlaProtein (ucMGP) as a biomarker for cardiovascular calcification. *J Vasc Res.* 2008;45(5):427-36L'ostéopontine.

122. Julien SANTINI, CALCIFICATIONS DE L'AORTE ABDOMINALE ET RIGIDITE ARTERIELLE CHEZ LES INSUFFISANTS RENAUX CHRONIQUES TERMINAUX EN ATTENTE DE TRANSPLANTATION RENALE, FACULTE DE MEDECINE DE NANCY, 2010.

123. Jeanne Bou Abdallah, Rôle des cellules endothéliales dans la calcification vasculaire induite lors de l'insuffisance rénale chronique, étude d'un mécanisme IL-8 dépendant. Université de Picardie Jules Verne, le 21 septembre 2018.

124. Lahlou, L. Ouaha, L. El Ouali, H. Akoudad, Echo-Doppler cardiaque chez l'hémodialysé chronique, *Le journal marocain de cardiologie II* (2010).

125. Samia Ait Faqih , Béfa Noto-Kadou-Kaza, Lalla Meryam Abouamrane , Naoufal Mtiou, Selma El Khaya , Mohamed Zamd , Ghislaine Medkouri , Mohamed Gharbi Bengahanem , Benyounes Ramdani, Calcifications valvulaires chez l'hémodialysé au Maroc, Service de Néphrologie, de Dialyse et de Transplantation Rénale du CHU Ibn Rochd de Casablanca, Maroc, *PanAfrican Medical Journal*, 02/06/2016.

126. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International* 2009; 76 (Suppl 113): S1-S130.

127. M.C. Malergue, Dossier : L'échocardiographie chez l'hémodialysé chronique , la *Lettre du Cardiologue* - n° 319 - octobre 1999.

128. Mariam Ezziani, Adil Najdi , Souad Mikou , Anis Elhassani , Mohammed Amine Akriche , Hakim Hanin, Mohammed Arrayhani , Tarik Sqalli Houssaini , Anomalies échocardiographiques chez l'hémodialysé chronique: prévalence et facteurs de risque, *Articles from The Pan African Medical Journal*, 2014.

129. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International* 2009; 76 (Suppl 113): S1-S130.

130. Nadir Zemraoui , Mohammed Amrani, Omar Maoujoud, Marouane Belarbi, Abdelnasser Elkharras, Mohammed Asserraji , Les calcifications de l'aorte abdominale chez le dialysé chronique : Prévalence et facteurs de risque, Service de néphrologie, Hémodialyse, Hôpital militaire Avicenne Marrakech, MAROC.

131. JAAFOUR SOUMIA, INTERET DE L'ECHO-DOPPLER DES TRONCS SUPRA-AORTIQUE CHEZ L'HEMODIALYSE CHRONIQUE, FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE, FES, juin 2015 Moumen A, et al. Insuffisance rénale chronique et athérosclérose carotidienne chez le patient diabétique. *Presse Med.* (2016).

132. Joly D, Jungers P, Man N K, Legendre C. 2011. L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement, 4<sup>ème</sup> édition. France, Lavoisier. 119p.
133. Antonia Pérez-Martin, Iris schuster-Beck, Jean-Pierre Laroche, Gudrun Boge, Isabelle Quéré, Michel Dauzat, Ultrasonographie-échographie doppler, 3<sup>A</sup> état de la paroi artérielle, CHU MONTPELLIER.
134. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2208-18.
135. Rossier A, Bullani R, Teta D, et Birnier M, « Bicarbonate de sodium pour ralentir la progression de la maladie rénale chronique », *Rev. Médicale Suisse*, p. 47882, 2011.
136. Sullivan C, et al., Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2009.301(6):p.629-35.
137. Khaldi K. MALADIES RENALES ET INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE. UNIVERSITE DE TLEMCEM\_2013/2014.
138. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International* 2009; 76 (Suppl 113): S1-S130.
139. CLEAUD C., ARKOUCHE W. Diététique du patient en dialyse péritonéale. *Cah. Nutr. Diét.*, 35, 5, 2000.
140. Cohen A. L'ostéodystrophie rénale : physiopathologie, diagnostic et traitement. 27 juin 2017 ;106.
141. Landrier. Vitamine D sources, métabolisme et mécanismes d'action 2014.
142. DEBRAY G., MONTAGUT K., FOUQUE D. Diététique du patient hémodialysé. *Cah. Nut. Diét.*, 35, 3, 2000\*.
143. Torres, P.U., Prie, D., Molina-Bletry, V., Beck, L., Silve, C., and Friedlander, G. 2007. Klotho : an antiaging protein involved in mineral and vitamin D metabolism. *Kidney Int* 71:730-737.
144. Vidal 2009 : Le dictionnaire Issy-les-moulineaux, Vidal, 2009, 2666 p.
145. Argiles, A., Kerr, P.G., Canaud, B., Flavier, J.L., and Mion, C. 1993. Calcium kinetics and the long-term effects of lowering dialysate calcium concentration. *Kidney Int* 43:630-640.
146. Jean G, Chazot C. Complications et prises en charge thérapeutiques des anomalies du métabolisme phosphocalcique de l'insuffisance rénale chronique. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 juil 2019;15(4):24258.
147. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 11 août 2008;168(15):162937.
148. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 11 août 2008;168(15):162937.

149. Impact of Activated Vitamin D and Race on Survival among Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* Teng, M., Wolf, M., Lowrie, E., Ofsthun, N., Lazarus, J.M., and Thadhani, R. 2003. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 349:446-456.
150. Jean G, Chazot C. Complications et prises en charge thérapeutiques des anomalies du métabolisme phosphocalcique de l'insuffisance rénale chronique. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 juil 2019;15(4):24258.
151. P. Guillem, V. Vlaeminck-Guillem, M. Dracon Are preoperative examinations useful in the management of patients with Renal hyperparathyroidism? EMC (Elsevier Masson SAS).
152. Édouard Bouquillon. Évaluation des parathyroïdectomies chez l'insuffisant rénal chronique dialysé. *Médecine humaine et pathologie*. 2018. ffdumas-02052608f.
153. Magali Fau. Prise en charge chirurgicale de l'hyperparathyroïdie secondaire dans l'insuffisance rénale chronique: à propos de 230 cas. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2005. fhal-01734145f.
154. glande parathyroïde - LAROUSSE [Internet]. [cité 28 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/glande\\_parathyro%C3%AFde/15173](https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/glande_parathyro%C3%AFde/15173)
155. Eugenio Panieri & Johan Fagan, *The Open Access Atlas of Otolaryngology, Head & Neck Operative Surgery*.
156. CHVOSTEK et spasme carpopédal à la manœuvre de TROUSSEAU . À un stade plus évolué apparaissent des troubles de conscience, des crises convulsives et des bronchospasmes ou laryngospasmes. ».
157. Dr Isabelle Boillot ,La chirurgie thyroïdienne et parathyroïdienne ,Centre hospitalier Saint Joseph ,Saint Luc.
158. S. J. Solal ME, Boudailliez B, et Marie A, « Comparison of intact, midregion, and carboxy terminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemodialyzed patients. », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 73, no 3, p. 51624, 1991.
159. Legroux-Gérot I, « Traitements anti-ostéoporotiques et insuffisance rénale », *Reflex. Rhumatol.*, vol. 16, no 150, p. 1115, 2012.
160. M Jannot, « Profil d' expression ostéocytaire et troubles de la minéralisation et du remodelage osseux dans l'ostéodystrophie rénale ». 2017.
161. Chapter 3.1: Diagnosis of CKD–MBD: biochemical abnormalities. *Kidney Int*. août 2009;76:S2249.
162. Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, Kumar R, Leonard MB, Martin KJ, et al. KDOQI US Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD–Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD). *Am J Kidney Dis*. mai 2010;55(5):77399.

163. 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):24788.
164. 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.). *Nefrología* [Internet]. févr 2011 [cité 2 mars 2019];(31 Suppl). Disponible sur: <http://www.revistanefrologia.com/modules.php?name=articulos&idarticulo=10816&idlangart=ES> ».
165. Silver SA, Alaryni A, Alghamdi A, Digby G, Wald R, Ilescu E. Routine Laboratory Testing Every 4 Versus Every 6 Weeks for Patients on Maintenance Hemodialysis: A Quality Improvement Project. *Am J Kidney Dis* [Internet]. déc 2018 [cité 10 mars 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638618310898>.
166. 1.Raine AE, Margreiter R, Brunner FP Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7 (suppl 2):7-35.
167. Rayane T. Insuffisance rénale chronique terminale en Algérie. 19 congrès national de Néphrologie, 17 et 18 décembre 2011- Alger.
168. Landais P. Offre de soins et prévention. *Press medical* 2002; 31: 176-85.
169. Van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B et al. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease. Data from 10 registers in Europe (199 2000).
170. Levey AS et al. Prevalence of chronic kidney disease in the united States. *JAMA* 2007; 298:2038-47.
171. LONDON GM, MARTY C, MARCHAIS SJ et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2004;1943-1951.
172. KAROHL C, DE PAIVA PASCHOAL J, DE CASTRO MC et al. Effects of bone remodelling calcium mass transfer haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2010;25:1 244-1 251.
173. Jungers P et al. La cardioprotection: une composante essentielle du traitement de l'IRC dès le stade pré-dialytique. *Néphrologie* vol 24 n: 22 (2003) p: 79-80.
174. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney *Am J Kidney Dis* 2004;43:51-290.
175. ATP III Final Report Rationale for Intervention Circulation. 2002; 106:3163,.
176. Evaluation du risque cardiovasculaire à 10 ans. L'équation de Framingham.
177. Harnett JD, Foley RN, Kent GM et al. Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int*. 1995, 47, 884-890.
178. Levin A, Thompson CR, Ethier J et al. Left ventricular mass index increases in early renal disease. Impact of decline in haemoglobin. *Am J Kidney*.
179. G Wang, H Liu, C Wang, X Ji, W Gu, Y Mu-Scientific reports, 2018 - nature.com CKD-MBD.

180. Fernández-Martin José Luis, Carrero Juan Jesus, et al. COSMOS: the dialysis scenario of in Europe. *Nephrol Dial Transplant* (2013)28:1922-1935doi:10.1093/ndt/gfs418.
181. M. El Hebil. Troubles phosphocalciques chez les patients hemodialyses chroniques: quelle atteinte des objectifs recommandés en 2017? *Néphrologie & Thérapeutique* Volume 13, Issue 5, September 2017. Page 371.
182. El Mazani .F, Habib Allah. M, Ait El Haj .S, Mouhoub. R, Fadili .W, Laouad .I Hyperparathyroïdie secondaire chez les patients hémodialysés chroniques. Service de Néphrologie CHU Mohammed VI-Marrakech.
183. EPHEYL (Etude Pharmaco-Epidémiologique de l'hyperparathyroïdie secondaire en Lorraine) thèse pour obtenir le grade de DOCTEUR en MÉDECINE par Emmanuelle Thomas-Laurain UNIVERSITÉ DE LORRAINE Faculté de Médecine NANCY 2013.
184. Jabrane M et al. Les troubles minéraux et osseux chez hemodialysés au service de Néphrologie- du Med VI de Marrakech These129-12.
185. Xianglei Kong, Luxia Zhang<sup>1</sup>, et al Mineral and bone disorder in Chinese dialysis patients: a multicenter study *BMC Nephrology*2012,13:116<http://www.biomedcentral.com/1471-2369/13/116>.
186. István KissEmail, Zoltán Kiss 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.
187. Mousavi Movahed SM, Beladi Mousavi SS, Faramarzi M. Secondary hyperparathyroidism among endstage renal disease patients in Beharlou hospital, Tehran province, Iran. *J Parathyr Dis.* 2018;6(2):64-67.
188. Jungers P, Choukroun G, Robino C, Massy ZA, Labrunie M, et al. Epidemiology of end-stage renal disease in the Ile-de-France area: A prospective study in 1998. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 2000-6.
189. Benabdellah N, Karimi I, Bentata Y, Yacoubi H, Haddiya I. Statut phosphocalcique en hémodialyse chronique dans l'Oriental Marocain: évaluation de l'adhésion aux recommandations K/DOQI et KDIGO. *The Pan African Medical Journal.* 2013;16:23. doi:10.11604/pamj.2013.16.23.1959.
190. McCarthy JT, Hodgson SF, Fairbanks VF. Moyer TP. Clinical and histologic features of iron-related bone disease in dialysis patients. *AmJKidney Dis* 1991;17:551-61.
191. Hercz G, Pei Y, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Goodman WG, et al. Aplastic osteodystrophy without aluminum: the role of « suppressed » parathyroid function. *Kidney Int* 1993;44:860-6.
192. Lafage-Proust MH, Combe C, Barthe N, Aparicio M. Bone mass and dynamic parathyroid function according to bone histology in nondialyzed uremic patients after long-term protein and phosphorus restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:512-9.
193. Hercz G, Sherrard DJ, Chan W, Pei Y.. Aplastic osteodystrophy:follow-up after 5 years. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:851 [abstract].

194. Schober HC, Han ZH, Foldes AJ, Shih MS, Rao DS, Balena R, et al. Mineralized bone loss at different sites in dialysis patients: implications for prevention. *J Soc Nephrol* 1998;9:1225-33.
195. Barreto FC, BarretoDV, Moyses RM, Neves CL, JorgettiV, Draibe SA, et al. Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: a new insight into an old problem. *Kidney Int* 2006; 69:1852-7.
196. 33. JR, Bellorin-Font E. Postmenopausal osteoporosis in the dialysis patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:381-6.
197. Urena P, Pricut P, Perover M. Phosphatase alcaline d'origine osseuse chez les patients hemodialyses. *Presse Med* 1996; 25: 1320-5.
198. Felsenfeld AJ, Rodriguez M, Coleman M, Ross D, Llach F. Desferrioxamine therapy in hemodialysis patients with aluminum-associated bone disease. *Kidney Int* 1989;35:1371-8.
199. Malluche 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.
200. Inrig J. Intradialytic hypertension. A less-recognized cardiovascular complication of hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55 : 580-589.
201. Mees D. Rise in blood pressure during hemodialysis-ultrafiltration: a « paradoxical » phenomenon? *Int J Artif Organs*, 1996, 19:569-570.
202. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, et al. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res* 2011;109:697-711.
203. Vasquez EM et al. Influence of atrial fibrillation on the morbid-mortality of patients on hemodialysis. *Am Heart J* 2009, 140:886-90.
204. Beattie JN, Soman SS, Sandberg KR, Yee J, Borzak S, Garg M, McCullough PA. Determinants of mortality after myocardial infarction in patients with advanced renal dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1191-200.
205. London GM, Marchais SJ, Guerin AP and Pannier B Arterial Stiffness: pathophysiology and clinical impact. *Clin and Exp Hypert*, 2004;26:689-699.
206. Testa A, Ottavio JN. Ankle-arm blood pressure index (AABPI) in hemodialysis patients. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1998, 91, 963-965.
207. 56 London G, Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16, 3-6.
208. Kessler M, Landais P, Canivet E, Yver L, Bataille P. La prise en charge de l'anémie du patient hemodialyse en France s'améliore-t-elle ? Résultats de l'étude DiaNE Nephrol Ther 2009;5(2):114-21.
209. National Heart, Lung, Blood Institute. Morbidity and Mortality 1996. Chartbook on Cardiovascular lung and Blood Diseases. Bethesda MD-US dept of Health and Human Services, 1996.

210. London GM, Blacher J, Pannier B et al. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*, 2001, 38, 434-438.
211. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term outcome of dialysis patients in the United States with coronary revascularization procedures. *Kidney Int* 1999, 56: 324-32.
212. Lindner A., Charra B., Sherrard D., Scribner B. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 1974; 290: 697-701.
213. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
214. London G, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Benetos A, Safar M Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension*, 1992 Jul, 20(1):10-9.
215. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001 Oct, 38(4):938-42.
216. Evaluation du risque cardiovasculaire à 10 ans. L'équation de Framingham. *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
217. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347-54.
218. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47 186-192.
219. Timio M. Clinical aspects of left ventricular hypertrophy in uremia. *Cardio-nephrology*. Assisi, Italy: Editoriale Bios, 1995: 331-336.
220. Chen J, Gul A, Sarnak MJ. Management of intradialytic hypertension: the ongoing challenge. *Semin Dial*, 2006, 19: 141-145.
221. Wizemman V, Blank S, Kramer W. Diastolic dysfunction of the left ventricle in dialysis patients, *Nephrol*, 1994; 106-109.
222. Kendrick E. Cardiovascular disease and the renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S36-43.
223. Fuffman K. Doppler echocardiographic finding in dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5: 426-431.
224. Straumann E, MEYER B., Misteli M, Blumberg A, Jenzer HR. Aortic and mitral valve disease in patients with end-stage renal failure on long-term hemodialysis. *Br Heart J.* 1992; 67:236-239.

225. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13, 2037-2040.
226. Maher E.R., Young G., Smyth-walsh B., Pugh S., Curtis J.R. Aortic and mitral valve calcification in patients with end-stage renal disease. *Lancet*. 1987; 2: 875-877.
227. Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA et al. Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron*, 1997, 77, 37-43.
228. Organisation mondiale de la santé. Mesure des facteurs de risque des maladies non transmissibles dans 2 villages pilotes en Algérie, approche STEPwise de l'OMS, OMS Alger, 2005.
229. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block GA Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007 Apr;71(8):802-7.
230. Perry RJ, Griffiths W, Dextraze P, Solomon RJ, Trebbin WM. Elevated nicotine levels in patients undergoing hemodialysis. A role in cardiovascular mortality and morbidity? *Am J Med* 1984; 76:241-6.
231. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, Kilpatrick RD, Horwich TB. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2005;81:543-54.
232. Wanner C, Hort WH, Luley CH, Wieland H. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients on hemodialysis. *Kidney Int* 1991;39:754-60.
233. Massy ZA, Jungers P, Roullet JB, Drucke T, Lacour B, Disturbances of apolipoprotein distribution in lipoproteins of uremic patients.
234. Mason NA, Bailie GR, Satayathum S et al. HMG-coenzyme a reductase inhibitor use is associated with mortality reduction in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45:119-126.
235. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: The nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Renal Physiol* 2006;290-F262-F272.
236. Koch M, Kutkun B, Trenkwalder E, Bach D, Grabensee B, Dieplinger H, et al. Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol, and apolipoprotein (a) phenotypes predict coronary artery disease In hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1889-98.
237. Level C, Chauveau P, Delmas Y, Lasseur C, Pelle G, Combe C. Procalcitonin. A new marker of inflammation in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:980-6.23-23.
238. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 953-60.



239. Reis G, Marcovitz PA, Leichtman AB et al. Usefulness of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease in end-stage renal disease. *Am J Cardiol*, 1995, 75, 707-710.
240. Yeun JY, Kaysen GA. C-reactive protein, oxidative stress, homocysteine, and troponin as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis in ESRD. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 621-30.
241. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 469-76.
242. Owen et al. Facteurs indépendants de mortalité chez le patient dialyse. *NEM* 1993, 329: 10016.
243. Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA et al. Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron*, 1997, 77, 37-43.
244. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving hemodialysis. *BMLI* 1990; 300-573-578.
245. Madore F, Lowrie E, Brugnara C, Lew N, Lazarus M, Bridges K, Owen W. Anemia in hemodialysis patients: Variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1921-1929.
246. Portoles J, Torralbo A, Martin P et al. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1997, 29, 541-548.
247. Ewoud ter avest et al. Puls Wave Velocity in familial Combined. Hyperlipidemia. *AJH* 2007; 20:263-269.
248. Marina Cecelja et al Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension. A systematic Review. *Hypertension* 2009, 54:1328-1336.
249. Leng GC, Lee AI, Fowkes FG et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population, *Int J Epidemiol*, 1996, 25, 1172-1181.
250. Pitt B, Zainnad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity Aldactone Evaluation Study Investigators *N Engl J Med*. 1999, 341, 709-717.
251. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease, *N Engl J Med* 1999, 340: 115-26.
252. Dahan M, Viron BM, Faraggi M et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of combined dipyridamole-exercise thallium imaging in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1998, 54, 255-262.
253. Reis G, Marcovitz PA, Leichtman AB et al. Usefulness of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease in end-stage renal disease. *Am J Cardiol*. 1995, 75, 707-710.

## FICHE TECHNIQUE DE RECUEIL

### IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom	
Prénom	
Numéro du dossier (patient)	
Date de naissance	
Adresse et Tel	
Date d'inclusion (début de dialyse)	
Néphropathie initiale	
Profession	

### QUESTIONNAIRE

#### I. INTERROGATOIRE

- **Sexe masculin** : 1, **sex féminin** : 2
- **Facteurs de risques** (HTA : date de découverte, sévérité et thérapeutiques),
- **Prise de poids interdialytique** :
- **Mode de vie** :
- **Tabac** : N'a jamais fumé :1
  - A fumé régulièrement mais a arrêté : 2 Depuis : Nombre : paquet/an-fumé .....)
  - Actuellement :3 (nombre de paquet/an ...)
- **Alcool** : nombre de verres/jour

- **Activité physique**

<b>Activité physique (professionnelle et domestique)</b>	
<b>Aucune</b>	<b>0</b>
<b>Limitée (sédentarité)</b>	<b>1</b>
<b>Modérée</b>	<b>2</b>
<b>Régulière</b>	<b>3</b>

- **Pathologies associées : .....**

## **II. HISTOIRE DE LA MALADIE**

- **Année du diagnostic :**
- **Âge au moment du diagnostic :**
- **Antécédents familiaux de néphropathie : oui ou non**
- **Néphropathie initiale :**
  - Vasculaire
  - Tubulo-interstitielle
  - Glomérulaire
  - Indéterminée
- **Stade de découverte de la néphropathie (1,2,3,4, ou 5)**
- **Durée d'évolution de l'IRC :**
- **Présence ou non d'HTA :**
- **Si HTA : grade ?**

## **III. ETAT CLINIQUE A L'INCLUSION**

- **Poids (kg) :**
- **Taille (cm) :**
- **IMC :**
- **Pression artérielle (bras sans FAV après 5 mn de repos avant dialyse) : 3 prises**
  - Pression pulsée :
  - Pression artérielle moyenne :
- **Signes de surcharge :**

## 1. Examen ostéoarticulaire

- Limitation de mouvement : Oui Non Localisation :
- Déformation osseuse : Oui Non
- Masse en regard d'une articulation : Oui Non
- Syndrome du canal carpien : Oui Non
- Doigts en baguette de tambour : Oui Non
- Calciphylaxie : Oui Non
- Autres anomalies à l'examen clinique :.....

## 2. Bilan radiologique

### 2.1. Radiographie standard

- Déminéralisation : Oui Non siège :
- Géodes : Oui Non siège :
- Calcifications vasculaires : Oui Non siège :
- Résorption sous périosté : Oui Non siège :
- Fracture spontanée : Oui Non siège :
- Sans anomalies : Oui

### 2.2. Échographie cervicale

- Nodule parathyroïdien
- Nodule
- Normale

2.3. Scintigraphie parathyroïdienne : Scintigraphie pré op ou post op : siège :

## IV. EXAMEN CARDIOVASCULAIRE

### ➤ Examen clinique

- Souffle fonctionnel
- Souffle organique
- Arythmie
- Dyspnée d'effort
- Sans anomalie

### ➤ ECG ( systématique)

- Rythme :
- Fréquence cardiaque :
- Auriculogramme :
- PR :

- **Ventriculogramme :**

➤ **Axe du QRS**

➤ **HVG :**                      **HVD :**

➤ **Onde Q significative : non : 0 Oui : 1**

➤ **Repolarisation**

• **Onde T**

- Normale, asymétrique : Non : 0 Oui : 1
- Symétrique, pointue : Non : 0 Oui : 1
- Aplatie : Non : 0 Oui : 1

• **Segment ST**

- Isoélectrique : Non : 0 Oui : 1
- Sus décalé  $\geq 1$  mm : Non : 0 Oui : 1
- Sus décalé  $< 1$  mm : Non : 0 Oui : 1
- Sous décalé  $\geq 1$  mm : Non : 0 Oui : 1
- Sous décalé  $< 1$  mm : Non : 0 Oui : 1

- **Troubles de la conduction :**

- **Troubles de l'excitabilité :**

➤ **Insuffisance coronarienne**

- Le patient a-t-il présenté une angine de poitrine ?

- Au repos : Non : 0 oui : 1

- A l'effort : Non : 0 Oui : 1

- Le patient a-t-il présenté un infarctus du myocarde ?

- Le patient a-t-il subi un pontage coronarien ?

- Si oui combien ?      Date :

- -Le patient a-t-il subi une angioplastie coronaire ?

- Si oui combien :      Date :

➤ **Artériopathie des membres inférieurs**

- Le patient a-t-il présenté une claudication vasculaire ? Non : 0 oui : 1

- Si oui dans quelles circonstances : au repos ? A la marche ?

- Le patient a-t-il un artériopathie connu ?

- Amputation ? Date ?

- A-t-il subi un geste chirurgical de revascularisation aux MI ?

**IPS :**

	<b>Gauche</b> <b>Abs :0 présent :1</b>	<b>Droit</b> <b>Abs :0 présent :1</b>
<b>Pouls tibial post</b>		
<b>Pouls pédieux</b>		
<b>Artériopathie des membres Inferieurs au doppler</b>		

➤ **Artériopathie des troncs supra-aortiques**

Le patient a-t-il fait un accident ischémique cérébral constitué ou transitoire ?

Si oui en quelle année ?

Non :0 oui : 1

Auscultation carotidienne entend un souffle : Aucun :0 à droite :1 à gauche :2 bilatéral : 3

Epreuve d'effort (si indication) :

Doppler carotidien:.....

-Indice intima/média :

**V. Traitement**

➤ **Médical**

- Régime hypophosphatémiant : oui non
- Concentration calcique du dialysat en mmol/l : oui non
- Chélateur de phosphore à base de carbonate de calcium : oui non
- Chélateur non calcique : oui non
- Alfacalcidol : oui non
- Calcimimétique : oui non

➤ **Chirurgical (PTx)**

**VI. BIOLOGIE:**

- Glycémie:
- Triglyceride:
- Cholesterol total:

- HDLc:
- LDLc:
- Albumine:
- Fibrinogène:
- CRP:
- PTH:
- Calcémie :
- Phosphorémie :
- Phosphatases alcalines :
- Magnésémie :
- FNS (hémoglobine) :
- Transaminases : SGOT :      SPGT :
- LDH :
- CPK :
- Na+ :
- K+ :

## VII. ECHOCARDIOGRAPHIE DOPPLER TRANSTHORACIQUE

Vu les variations importantes de la volémie, cet examen doit être réalisé chez un patient "sec", de préférence dans les 24 h suivant la séance de dialyse, soit à la période où le volume dernière extracellulaire est le plus proche de celui des non-dialysés. Dans tous les cas, le délai entre la séance de dialyse et l'échocardiographie doit être mentionné.

Date :.....

Nom :..... ; Prenom :.....Age :.....

### Aorte

Ø Ao(27-37mm)	OS(15-26mm)	Vmax Ao	GVG/Ao	VTi Ao	PH T	Ø Jet à l'origine (lao)

## Mitrale

ES	V max E	V max A	VTiM	GOG/VG	PHT	Surface anatomique	Surface doppler
PEF							

## OG et VG

<b>OG</b>	Ø=(19-40mm) ; surface= (9-23cm <sup>2</sup> ), vacuité=.....						
<b>VG</b>	DTD=(40-56mm),		DTS=		(25-40mm)		
	FE=(65-85%),		FR=		(≥30%)		
<b>Septum</b>	Systolique= (9-15mm)		Diastolique= (6-11mm)				
<b>P.Post</b>	Systolique= (12-18mm),diastolique = (6-11 mm),masse VG=.....						
	...						

## Calcifications (siège) :

## Flux mitral :

## **VIII. MESURE DE L'ÉPAISSEUR INTIMA-MEDIA (EIM): ECHODOPPLER CAROTIDIEN**

### **IX. INDEX DE PRESSION SYSTOLIQUE :**

- Pression systolique (mmHg),
- Pression systolique brachiale (mmHg),
- Index de pression systolique (mmHg).

### **X. SCORE DE FRAMINGHAM ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE**

### **XI. EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES**



## RESUME

L'ensemble des altérations induites par la diminution de la fonction rénale est communément désigné sous le terme d'ostéodystrophie rénale. Depuis la conférence de la Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO), on utilise le terme de Troubles du métabolisme Minéral et Osseux associés aux Maladies Rénales Chroniques (TMO-MRC). Cela englobe les anomalies du métabolisme phosphocalcique, de la parathormone (PTH) et de la vitamine D, ainsi que les perturbations du renouvellement osseux et de la minéralisation osseuse.

Ces perturbations du métabolisme phosphocalcique sont responsables, via des mécanismes complexes, d'un ensemble de troubles caractérisés par des atteintes osseuses et cardiovasculaires, qui représentent une importante cause de morbidité, de baisse de la qualité de vie, et d'augmentation de la mortalité cardiovasculaire.

La prévention de ces complications osseuses et cardiovasculaires implique la normalisation des niveaux de calcium et de phosphate, la correction de la carence en vitamine D, ainsi que le maintien d'un renouvellement osseux optimal.

L'objectif de notre étude est d'analyser les aspects cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs des troubles minéraux et osseux chez ces patients et d'estimer le pourcentage de patients qui répondent aux cibles requises par les recommandations internationales KDIGO (Kidney Disease Improval Global Outcomes). Nous avons mené une étude prospective, longitudinale descriptive et analytique sur une période de 3 ans.

L'étude a concerné 80 hémodialysés chroniques 37 hommes et 43 femmes, d'âge moyen de  $42,21 \pm 10,63$  ans. La durée moyenne de l'IRC est de  $7,48 \pm 3,70$  années et celle de l'hémodialyse est de  $7,5 \pm 3,3$  années avec une qualité de dialyse assez bonne puisque le Kt/V moyen est de  $1,2 \pm 0,1$ .

L'IRCT était de cause indéterminée dans environ 40 % des cas et seuls 7,5% des patients ont bénéficié d'un outil diagnostique qui est la biopsie rénale. L'IRC peut être totalement asymptomatique et être de découverte fortuite, c'est le cas pour 12,5% de nos patients. L'étiologie la plus fréquente est dominée par les glomérulonéphrites chroniques (GNC) observées dans 21,25% des cas.

L'atteinte cardiovasculaire était fréquente dans cette population. Déjà à l'inclusion environ 87,50% des patients sont hypertendus, environ 60% des patients présentent une HTA systolique isolée et la présence d'une HVG est notée chez plus de 80% des patients.

La majorité de nos patients (90%) étaient anémiques à l'inclusion avec une Hb moyenne de  $8,13 \pm 1,66$  g/dl. Le produit phosphocalcique était en moyenne de  $48 \pm 14$  mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>. L'élévation du produit phosphocalcique ( $p < 0,05$ ), l'hyperparathyroïdie  $> 600$  pg/ml ( $p < 0,01$ ), un âge plus avancé ( $p = 0,03$ ), le sexe masculin ( $p = 0,0002$ ) et une durée d'IRC plus longue ( $p=0,001$ ) étaient statistiquement significatifs dans la survenue des calcifications cardiovasculaires.

Notre étude a démontré que les dérégulations du métabolisme des phosphates et du calcium sont fortement associées à la mortalité et la morbidité cardiovasculaire du patient ayant une insuffisance rénale chronique.

Ce travail se veut être un procès contre des pratiques improvisées par les praticiens concernés par la gestion des patients dans le privé. Le CHU fait mieux dans le domaine de la gestion des troubles du métabolisme phosphocalcique (praticiens formés et drogues disponibles ainsi que les bilans biologiques (PTH, Vit D, Ca, P, Phosphatases alcalines...), la prise en charge du dialysé en général et des TMO en particulier n'obéit à aucune recommandation, ceux qui appliquent ces recommandations se contentent d'appliquer les recommandations KDIGO 2003. Il est donc important de tenir compte des recommandations KDIGO de bonnes pratiques cliniques pour le diagnostic, l'évaluation, la prévention et le traitement des troubles minéraux et osseux liés aux maladies rénales chroniques (TMO-MRC)

## ABSTRACT

All alterations induced by decreased kidney function are commonly referred to as renal osteodystrophy. Since the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) conference, the term Mineral and Bone Metabolic Disorders Associated with Chronic Kidney Disease (MBD-CKD) has been used. This includes abnormalities of phosphocalcic metabolism, parathormone (PTH) and vitamin D, as well as disturbances of bone turnover and bone mineralization.

These disturbances of phosphocalcic metabolism are responsible, through complex mechanisms, for a set of disorders characterized by bone and cardiovascular damage, which represent an important cause of morbidity, of decline in quality of life, and increased cardiovascular mortality.

The prevention of these bone and cardiovascular complications involves normalizing calcium and phosphate levels, correcting vitamin D deficiency, as well as maintaining optimal bone renewal.

The objective of our study is to analyze the clinical, biological, therapeutic and evolutionary aspects of mineral and bone disorders in these patients and estimate the percentage of patients who meet the targets required by the international KDIGO recommendations (Kidney Disease Improval Global Outcomes). We conducted a prospective, longitudinal descriptive and analytical study over a 3-year period.

The study involved 80 chronic hemodialysis 37 men and 43 women, with an average age of  $42.21 \pm 10.63$  years. The average duration of CRI is  $7.48 \pm 3.70$  years and that of hemodialysis is  $7.5 \pm 3.3$  years with a fairly good quality of dialysis since the average Kt/V is  $1,2 \pm 0,1$ .

CRF was undetermined in about 40% of cases and only 7.5% of patients benefited from a diagnostic tool that is kidney biopsy. CKD can be totally asymptomatic and incidental discovery, as is the case for 12.5% of our patients. The most common etiology is dominated by chronic glomerulonephritis (CGN) observed in 21.25% of cases.

Cardiovascular disease was common in this population. Already at inclusion about 87.50% of patients are hypertensive, about 60% of patients have isolated systolic high blood pressure and the presence of left ventricular hypertrophy is noted in more than 80% of patients.

The majority of our patients (90%) were anemic at inclusion with an average Hb of  $8,13 \pm 1,66$  g/dl. The average phosphocalcic was  $48 \pm 14$  mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>, phosphocalcic product elevation ( $p < 0.05$ ), hyperparathyroidism  $> 600$  pg/ml ( $p < 0.01$ ), older age ( $p = 0.03$ ), male sex ( $p = 0.0002$ ) and longer CKD duration ( $p = 0.001$ ) were statistically significant in the occurrence of cardiovascular calcifications.

Our study showed that the deregulations of phosphate and calcium metabolism are strongly associated with mortality and cardiovascular morbidity in patients with chronic kidney failure.

This work is intended to be a trial against improvised practices by practitioners concerned with patient management in the private sector. The university hospital center does better in the field of management of phosphocalcic metabolic disorders (trained practitioners and available drugs as well as biological assessments (PTH, Vit D, Ca, P, Phosphatases alkaline...), the management of dialysis in general and MBD in particular does not comply with any recommendations, those implementing these recommendations are content to implement the recommendations KDIGO 2003.

It is therefore important to take into account the KDIGO recommendations of good clinical practice for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of mineral and bone disorders related to chronic kidney disease (MBD-CKD).