REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES



Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master II

Département : Science de la nature et de la vie

Filière : Biologie

Spécialité : Biologie et pathologie cellulaire.

Préparé par :

REMANA FOUAD **MOUZAOUI OUSSAMA**

Thème :

Vitamine D et Hypertension artérielle chez les patients présent une insuffisance rénale chronique

Les jurys :	Grade / Etablissement	
Mme, DOUAOUI	MAA/Univ-Médéa	Examinatrice
Mr, BENHAFRI Nadhir	MAA/Univ-Médéa	Examinateur
Mme, ZIOUANI Lydia	MAA/Univ-Médéa	Promotrice

Année universitaire : 2021-2022

Remerciement

Tout d'abord nous tenons à remercier ALLAH pour nous avoir donné le courage, la force et la volonté pour réussir et de nous avoir éclairci le chemin tout au long de notre vie.

Nous remercions Madame **ZIOUANI LYDIA** pour nous encadrer dans ce projet de fin d'étude.

ils nous ont dirigé et accompagné de très près, à vrai dire pas à pas, jour par jour, et avec beaucoup de patience Nous tenons aussi à remercier les membres du jury pour leur précieux, temps accordé à l'étude de notre mémoire Nous tenons aussi à remercier les membres du jury pour leur précieux,

Nous remercions tous nos enseignants, collègues et personnels du département de Science de la nature et de la vie pour tout ce qu'ils nous ont apporté pour l'avancement et l'aboutissement de ce travail

Nous remercions toutes les personnes qui nous ont soutenues de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

Dédicace :

Je tiens à la fin de ce travail à remercier ALLAH le tout puissant de M'avoir donné la foi et de m'avoir permis d'en arriver là.

Je dédie ce modeste travail :

A La lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, ma cher mère.

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager, mon cher père.

A toute ma famille.

A tous ceux qui me sont chers.

A tous mes amis.

OUSSAMA

Dédicace :

Je tiens à la fin de ce travail à remercier ALLAH le tout puissant de M'avoir donné la foi et de m'avoir permis d'en arriver là.

Je dédie ce modeste travail :

A ma chère mère et mon cher père.

A mon cher frère et mes sœurs

A toute ma famille

A tous mes amis

Fouad

ملخص

الفشل الكلوي المزمن هو مرض متكرر يتم تحديده من خلال الفقد التدريجي للعديد من وظائف الغدد الصماء والكلى في الكلى ، بشكل دائم ولا رجعة فيه مما يؤدي إلى اضطراب في التمثيل الغذائي للفوسفوكالسيوم .

في حالة ارتفاع ضغط الدم ، يجب اتباع العلاج الطبي بشكل جيد من أجل منع حدوث التدمير التدريجي المحتمل للكلى. على العكس من ذلك ، في حالة الإصابة بأمراض الكلى ، لم تعد الكلى تؤدي دورها بشكل صحيح كمصنع تنقية ، ولا سيما زيادة الملح الذي يرتبط بتضييق قطر الأوعية الدموية ، مما يؤدي إلى زيادة الضغط. ضغط الدم ، بغض النظر عن مرض الكلى الأساسي.

المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي المزمن لديهم معدل وفيات يتجاوز بكثير المعدل المتوقع من قبل عوامل الخطر القلبية الوعائية التقليدية. نقص فيتامين (د) منتشر بشكل كبير في هذه الفئة من السكان.

تركز دراستنا على 69 شخصًا من بينهم 54 مريضًا يعانون من الفشل الكلوي المزمن و 15 عنصر تحكم غير مرضي تم تجنيدهم في مركز أمراض الكلى في المستشفى الجامعي ببني مسوس الجزائر. ويشمل الأشخاص كلا الجنسين وتغلب النساء بنسبة 65٪.

ينتشر نقص فيتامين (د) بشكل كبير في مرضانا (نقص 30٪ ، قصور 37٪). يصاحب ارتفاع مستويات فيتامين د زيادة في ضغط الدم الانقباضي والانبساطي.

في الختام ، من الضروري تقديم علاج لنقص فيتامين د يمكن أن يكون له تأثير إيجابي على مرونة الأوعية وثانيًا على مخاطر القلب والأوعية الدموية ، ولكن أيضًا لإبطاء تدهور وظائف الكلى.

الكلمات المفتاحية: الفشل الكلوي المزمن ، HTA، PTH ، الكالسيوم ، الفوسفور ، فيتامين د ،

Résumé

L'insuffisance rénale chronique est une pathologie fréquente définie par la perte progressive de plusieurs fonctions excrétrices et endocrines du rein, permanente et irréversible résultant un trouble dans le métabolisme phosphocalcique.

En cas d'hypertension, de bien suivre son traitement médical afin de prévenir la survenue la destruction progressive possible des reins. À l'inverse, en cas d'affection rénale, le rein n'assure plus correctement son rôle de centrale d'épuration, en particulier la surcharge du sel qui se associée à un rétrécissement du diamètre des vaisseaux, entraîne une élévation de la pression artérielle, quelle que soit la maladie initiale du rein.

Les patients insuffisants rénaux chroniques présentent une mortalité qui dépasse largement le taux prédit par les facteurs de risque cardio-vasculaire classiques. Un déficit en vitamine D, hautement prévalent dans cette population.

Notre étude est portée sur une population de 69 personnes dont 54 patients insuffisants rénaux chroniques et 15 témoins non pathologique recruter au service de néphrologie du CHU de Beni Messous Alger. La population comprend les deux sexes avec une prédominance des femmes 65%.

La déficit en vitamine D est très prévalent chez nos patients (carence 30%, insuffisance 37%). L'élévation de taux de la vit D accompagne une augmentation de la pression artérielle systolique et diastolique.

En conclusion, Il est indispensable de proposer une traitement d'une carence en vit D pourrait avoir un impact positif sur l'élasticité des vaisseaux et secondairement sur le risque cardiovasculaire, mais aussi de ralentir la péjoration de la fonction rénale.

Mots clés : Insuffisance rénale chronique, HTA, PTH, Calcium, Phosphore, vitamine D,

Abstract

Chronic renal failure is a frequent pathology defined by the progressive loss of several excretory and endocrine functions of the kidney, permanent and irreversible resulting in a disorder in the phosphocalcic metabolism.

In case of hypertension, to follow his medical treatment well in order to prevent the occurrence of the possible progressive destruction of the kidneys. Conversely, in the event of renal disease, the kidney no longer correctly fulfills its role as a purification plant, in particular the overload of salt which, associated with a narrowing of the diameter of the vessels, leads to an increase in pressure. blood pressure, regardless of the underlying kidney disease.

Patients with chronic renal insufficiency have a mortality rate that greatly exceeds the rate predicted by conventional cardiovascular risk factors. Vitamin D deficiency, highly prevalent in this population.

Our study is focused on a population of 69 people including 54 patients with chronic renal failure and 15 non-pathological controls recruited at the nephrology center of the University Hospital of Beni Messous Algiers. The population includes both sexes with a predominance of women 65%.

Vitamin D deficiency is very prevalent in our patients (deficiency 30%, insufficiency 37%). The rise in vitamin D levels accompanies an increase in systolic and diastolic blood pressure.

In conclusion, it is essential to offer a treatment for a vit D deficiency could have a positive impact on the elasticity of the vessels and secondarily on the cardiovascular risk, but also to slow down the deterioration of renal function.

Keywords: Chronic renal failure, HTA, PTH, Calcium, Phosphorus, vitamin D,

Glossaire :

1. **L'hyperparathyroïdie :** Affection caractérisée par un excès de sécrétion de parathormone (hormone augmentant le taux sanguin de calcium en favorisant l'absorption intestinale de celui-ci) par une ou plusieurs glandes parathyroïdes. L'hyperparathyroïdie peut être primaire ou secondaire.
2. **Le péritoine** : Membrane séreuse tapissant les parois de l'abdomen (péritoine pariétal)et la surface des viscères digestifs qu'il contient (péritoine viscéral)
3. **Ostéoporose :** Diminution progressive de la trame protéique de l'os, qui restecependant normalement minéralisé.
4. **Poids sec physiologique** : est le poids résultant de la fonction rénale normale, de la perméabilité vasculaire, de la concentration en protéines du sérum physiologique, etdu règlement de volume du corps.
5. **Ostéodystrophie rénale :** Ensemble des anomalies de structure osseuse liées à uneinsuffisance rénale chronique.
6. **Equilibre hydro-électrique** : est l'équilibre qui règne dans l'organisme entre l'eau et les électrolytes.
7. **La rénine :** Enzyme sécrétée par une zone du rein située près des glomérules et nomméeappareil juxtaglomérulaire.
8. **Le débit de filtration glomérulaire** (**DFG**) : est le volume de liquide filtré par le rein par unité de temps. C'est une valeur qui permet de quantifier l'activité du rein
9. **Rachitisme :** Maladie de l'enfance et de l'adolescence due le plus souvent à une carence en vitamine D et se traduisant par une minéralisation insuffisante des os.
10. **Hyperparathyroïdie primaire :** est liée au dérèglement d'une ou de plusieurs glandesparathyroïdes.
11. **Hyperparathyroïdie secondaire**:est due à une hypocalcémie et/ou à une hyperphosphatémieelle est le plus souvent une complication de l'insuffisance rénale sévère.

Listes d'abréviation :

MRC : maladie rénale chronique

DFG : Débit de filtration glomérulaire

IRA : insuffisance rénale aigue

IRC : insuffisance rénale chronique

EPO : L'érythropoïétine

PTH : hormone parathyroïdienne

IRT : insuffisance rénale terminale

FGF23 : Facteur de Croissance des Fibroblastes 23

HPT : Hyperparathyroïdie Primaire.

HPTS : Hyperparathyroïdie Secondaire.

HTA : Hypertension Artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

PAL : Phosphatase alcaline

K/DOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

Pi: Phosphore

Sommaire :

INTRODUCTION: 1
Chapitre I : Insuffisance rénale chronique 3
Généralités : 3
I.1-Le rein : 3
I.1.1-Anatomie : 3
I.1.2-Physiologie: 6
La fonction excrétrice: 6
Filtration glomérulaire : 6
 Réabsorption et sécrétion tubulaire: 7
I.2. Insuffisance rénale: 8
I.2.1- Estimation du DFG 9
I.2.1.1- Définition de la clairance 9
I.2.1.2- Les marqueurs employés 10
I.2.2- Classification de l'IRC 12
I.2.2.1- En fonction du DFG 12
I.2.2.2- Progression du DFG 12
I.3- Epidémiologie 13
 Epidémiologie de l'IRC en Algérie 13
I.4. Physiopathologie de l'IRC et ses fonctions 14
I.4.1- Physiopathologie de l'IRC 14
I.4.2- Fonctions métaboliques 14
I.4.2.1- Fonctions excrétrices 15
I.4.2.2- Fonctions endocrines 16
Chapitre II :Généralités sur la vitamine D 20
Généralités : 20
II.1- la vitamine D 20
II.1.1 Définition et structure 20
II.1.2 propriétés physico-chimiques 21
II.1.3 Origine 21
II.1.3.1 La Vitamine D_2 ou ergocalciférol 21
II.1.3.2 la vitamine D_3 ou cholécalciférol 21
II.1.4 métabolisme de la vitamine D 22
II.1.4.1 Absorption 22
II.1.4.2 Distribution et transport 22
II.1.4.3 stockage 23
II.1.4.4 Dégradation 23
II.1.4.5 Synthèse et catabolisme de la vitamine D 23

* Catabolisme 26
II.1.5 Régulation du métabolisme de la vitamine D : 26
II.1.5.1 Régulation de la synthèse 26
II.1.5.2 Régulation du catabolisme 28
II.1.6-Récepteur et mécanisme d'action de la vitamine D 28
II.1.6.1- VDR : Vitamin D Receptor 29
II.1.6.2 Mécanisme d'action 30
II.1.6.2.1 les actions génomiques de la vitamine D 30
II.1.6.2.2 Les actions non génomiques de la vitamine D 31
II.1.7 Les fonctions biologiques de la vitamine D 32
II.1.7.1 Les effets classiques de la vitamine D 32
II.1.7.1.1 Rappel sur le métabolisme phosphocalcique 32
I.1.7.1.2 Rôle de la vitamine D dans le métabolisme phosphocalciques 33
II.1.7.2 Les effets non classiques de la vitamine D 35
II.2 L'hypovitaminose D 37
II.2.1 Définition de l'hypovitaminose D 37
II.2.4 Les facteurs de risque d'hypovitaminose D 38
Chapitre III : Hypertension artérielle 40
III.1- Tension et hypertension artérielle : Etat de connaissances 40
* Facteurs de risque liés à l'HTA 41
III.2- Physiopathologie 44
III.2.1- Régulation à court terme 44
III.2.2- Régulation à moyen terme 45
III.2.3- Régulation à long terme 46
III.3-Complications associées à l'hypertension artérielle 47
Chapitre IV : Relation entre IRC, Vitamine D et HTA 49
IV.1- Rôle de la vitamine D dans la physiopathologie de l'insuffisance rénale 49
IV.1.1- Vitamine D et métabolisme phosphocalcique dans l'insuffisance rénale chronique 49
IV.1.2- Insuffisance rénale chronique et déficit en vitamine D 51
IV.1.2.1- Effets cardiovasculaires 52
IV.1.2.2- Effet antiprotéinurique 52
IV.1.2.3- Effet sur le système immunitaire 52
IV.1.2.4- Effet métabolique 53
IV.1.2.5- Autres effets 53
IV.2- L'hypertension artérielle au court de l'IRC 53
IV.2.1- Valeurs-cibles de la pression artérielle 53
IV.2.1.1- Place des inhibiteurs du système rénine angiotensine-aldostérone (sraa) 55

IV.2.1.2- Dérèglement du rythme circadien tensionnel 56
IV.2.2- Dénervation rénale et hypertension chez l'insuffisant rénal chronique 59
MATERIELS ET METHODE 62
1 Matériel 62
1.1 Type et cadre de l'étude : 62
1.2 Les objectifs 62
1.3. Population étudié 62
1.3.1. Critères d'inclusion 62
1.3.2. Critères d'exclusion 63
1.4 Recueil des donnés 63
1.5 Matériels biologiques 63
1.6 Matériels non biologiques 63
2 Méthode de Dosage des paramètres biologiques : 63
2.1 Dosage de calcium : (fiche technique de calcium : DF23A, 2016) 63
2.1.1. Principe : 64
2.1.2Conditions du test : 64
2.2. Dosage de phosphore : (fiche technique de phosphore : DF61A, 2016) 64
2.2.1.Principe : 65
2.2.2Conditions du test : 65
2.3.Dosage de PTH : (fiche technique : 11972103, 2019) 65
 Principe de test : 65
2.4.Dosage de la vitamine D : 67
 Principe : 67
2.5.Dosage de créatinine : (fiche technique de créatinine : DF33B, 2016) 68
2.5.1.Principe : 68
2.5.2.Conditions du test : 68
2.6.Dosage de l'urée (BUN) : (fiche technique de l'urée : DF21, 2015) 69
2.6.1Principe de test : 69
2.6.2.Conditions du test : 69
2.7.Dosage de LDH : 70
* Principe : 70
2.8.Dosage de CPK : 70
 Principe : 71
3 Analyse statistique : 71
4 Validité statistique : 71
Résultats Et Discussions 72
1. Etude de la population : 72
* Répartition des patients selon le sexe et la moyenne de l'âge : 72

2.Statut anthropométrique :..... 74
3.Statuts rénal :..... 76
4.Statut de la vitamine D : 77
5.Relation entre vitamine D et l'hypertension : 80
5.1.Corrélation de vitamine D et la pression artérielle systolique:..... 80
5.2. Corrélation de vitamine D et la pression artérielle diastolique :..... 81
5.3.LDH et CPK : 82
CONCLUSION : 84
Références bibliographies 85
LES ANNEXES :..... 102
Annexe 1 : données biochimiques des personnes 102
Annexe 2 : Appareillages, matériels et réactifs du dosage 103
Annexe 3 :Appareillages :..... 106
Annexe 4 :Réactifs 108

Liste des tableaux :

Tableau II. 3 Valeurs recommandées de la vitamine D selon le GRIO 38

Tableau 1 Valeurs de référence (en UI/L) 70

Listes des figures

Figure I. 1 Système urinaire chez l'Homme (Marieb et Hoehn,2014) 3
Figure I. 2 Coupe frontale du rein(Lacour,2013) 4
Figure I. 3 Vascularisation du rein(MariebetHoehn,2014) 5
Figure I. 4 Schématisation du néphron (MariebetHoehn,2014) 6
Figure I. 5 Structure d'un corpuscule de Malpighi(Rizzo,2015) 7
Figure I. 6 Fonctions du rein (Lacour,2013) 8
Figure I. 7 Formation de l'ammoniaque par la glutaminase rénale (C:Carbone, H:Hydrogène, ... 14
Figure I. 8 Le Système Rénine-Angiotensine 16
Figure I. 9 : Implication de la vitamine D dans l' hyperparathyroidie secondaire. 18

Figure II. 2 Structure chimique de la vitamine D 20
Figure II. 1 Structure chimique de la 1,25- ergocalciférol) et D_3 (ou cholécalciférol dihydroxyvitamine D ou calcitriol) 20
Figure II. 3 Biosynthèse de la vitamine D (Ernandez.2012). 24
Figure II. 4 Métabolisme de la vitamine D (Jean-François Lardeire. 2014). 25
Figure II. 5 Régulation du métabolisme de la vitamine D_3 par les hormones, les minéraux et lesrécepteurs nucléaires 28
Figure II. 6 Aperçu d'architecture 3D de deux récepteurs 29
Figure II. 7 Organisation modulaire conservée dans la superfamille des récepteurs nucléaires 30
Figure II. 8 Les effets bénéfiques de l'activation du VDR (Dusso, et al. 2011) 31
Figure II. 9 L'absorption digestive du calcium au niveau de l'entérocyte 34
Figure II. 10 Actions de la vitamine D 35
Figure II. 11 Actions non calciques ou squelettiques de la vitamine D_2 37

Figure III. 3 Classification de l' HTA selon l'OMS 41
Figure III. 4 Réduction de la PA en fonction de la réduction du poids 42
Figure III. 5 Mécanismes d'élévation de la PA au cours du stress (Nechar et Rahmouni, 2019). 43
Figure III. 6 Arc baroréflexe 44
Figure III. 7 Mécanismes d'action immédiate (Nechar et Rahmouni, 2019). 45
Figure III. 8 Système rénine-angiotensine-aldostérone 46
Figure III. 9 Mécanismes de régulation de la PA à long terme 47

Figure 1 principe de dosage de la PTH par la méthode sandwich 66

Figure VI. 1 Répartition des patients selon le sexe et la moyenne de l'âge 72
Figure VI. 2 Répartition des antécédents des patients en HTA 73
Figure VI. 3 Répartition des antécédents des patients en Diabète 74
Figure VI. 4 statut de la vitamine D chez les patients. 78
Figure VI. 5 Représentation graphique de Vit D par rapport au PA Systolique 81
Figure VI. 6 Représentation graphique de Vit D par rapport au PA Diastolique 81

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION:

Dans le monde, plus de 500 millions de personnes souffrent d'une affection rénale chronique ; parmi ceux-ci, plusieurs millions meurent chaque année de complications cardio-vasculaires ; la première cause de mortalité des patients insuffisants rénaux chroniques. **(Moonen et Warling , 2009).**

En Algérie, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique est en constante augmentation. Plus de 25000 hémodialysés 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 diabè te et l'hypertension artérielle **(Cheurfa et kaid, 2015)**.

L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardio-vasculaire et rénal majeur dont la prévalence est élevée (estimée à -30% de la population adulte) et l'incidence est à la hausse **(Hajjar 1, 2003)**. L'incidence et la prévalence de l'insuffisance rénale chronique - définie comme une évidence d'anomalies structurelles et/ou fonctionnelles rénales pendant au moins trois mois, ou un débit de filtration glomérulaire en dessous de 60 ml/min/ 1,73m2 - est également en augmentation, principalement en raison du vieillissement de la population **(Levey AS, et al.2009).** L'interaction entre hypertension artérielle et insuffisance rénale est complexe **(Weisstuch JM., 1992).**

D'une part, l'hypertension artérielle est une cause potentielle d'insuffisance rénale chronique dans la mesure où elle est responsable d'environ 30% des cas d'insuffisance rénale terminale **(Glassock RJ.2004 ; USRDS,.1998)**. D'autre part, l'hypertension artérielle est une conséquence fréquente de l'insuffisance rénale chronique: environ 80% des patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique présentent une hypertension artérielle à un moment ou à un autre de l'évolution de leur maladie rénale **(Taylor & Francis .2005)** Il faut cependant relever que seul un petit pourcentage (0,5-1,3%) de la population hypertendue développe une insuffisance rénale terminale **(CY, Mc Culloch C, et al.2005)**, suggérant que des facteurs génétiques et environnementaux modulent la susceptibilité rénale individuelle à l'hypertension artérielle. Le médecin traitant est donc de plus en plus confronté à une combinaison de ces deux problèmes.

Par ailleurs les actualités sur la vitamine D en font une hormone pléiotropie jouant un rôle global sur la santé (anti-infectieux, anti-inflammatoire, anti-tumoral, protecteur cardiovasculaire,) ce qui a conduit à la réalisation de beaucoup d'études qui ont révélé des liens directs entre l'obésité et la concentration de la vitamine D.

De nombreuses études observationnelles ont également rapporté un lien indépendant entre déficit en vitamine D et mortalité dans l'IRC **(Zoccali C et al,. 2010 ; Foley RN, .1998)**. Dans une récente méta-analyse, le risque relatif de mortalité était de 0,86 par augmentation de 25 nmol/l de 25-hydroxy-vitamine D3 (25(OH)D3). **(CDC,.2007)** De plus, une amélioration de la survie a été observée chez des patients dialysés recevant un traitement de vitamine D active. **(Appel LJ, et al. 2010 ; Peterson JC, et al.1995)** Cet effet ne s'expliquait pas uniquement par l'effet suppressif sur la sécrétion de PTH (hormone parathyroïdienne). La vitamine D est un élément central de l'hémostasie phosphocalcique et sa biosynthèse est directement altérée dans l'IRC. La vitamine D pourrait ainsi constituer le chaînon manquant entre IRC, hyperphosphatémie et excès de mortalité.

Une méta-analyse de 19 études prospectives **(Wang *et al.*, 2012)** rapporte une association forte entre une faible concentration de 25(OH)D et le risque total d'évènements cardiovasculaires : *RR* = 1,52 (1,30–1,77), de mortalité cardiovasculaire : *RR* = 1,42 (1,17–1,71), de maladie coronarienne : *RR* = 1,38 (1,21–1,57).

Lorsque la fonction rénale est profondément altérée, un traitement de suppléance devientnécessaire afin d'assurer une homéostasie suffisante pour être compatible avec la vie ; Lerecours aux techniques de suppléance de la fonction rénale s'impose lorsque la filtration glomérulaire est proche des 10 ml/min. **(Moonen et Warling, 2009).**

Le patient ayant une insuffisance rénale chronique (IRC) est exposé, quelle que soit la naturede la néphropathie initiale, à plusieurs risques : la progression de la maladie rénale pouvant aboutir au stade terminal requérant dialyse et/ou transplantation, mais aussi à un risque accrude morbi-mortalité cardiovasculaire et à des complications spécifiques. **(Belenfant *et al*., 2012).**

Notre travail est basé sur le Statut de la vitamine D et l'hypertension artérielle chez des patients souffrants d'une insuffisance rénale chronique et puis détecter le lien entre la vitamine D et la pression artérielle chez les patients.

Ce projet de fin d'études est divisé en deux parties : une partie bibliographique dans laquelle nous apportons des généralités sur la physiologie des reins, l'insuffisance rénale, puis l'hypertension artérielle et la vitamine D et en fin, la relation entre la vitamine D et la pression artérielle dans l'IRC, associés s'agissant de la deuxième partie expérimentale , elle comporte une description du matériel utilisé et le protocole suivi durant l'expérimentation, finalement une interprétation et une discussion des résultats obtenus suivi par une conclusion et des perspectives sont présentées dans ce manuscrit .

CHAPITRE I

INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

Chapitre I : Insuffisance rénale chronique

Généralités :

Les reins sont des organes responsables de l'élimination urinaire des toxines et de la régulation de plusieurs systèmes de l'organisme comme le métabolisme phosphocalcique grâce à une adaptation de l'élimination rénale du calcium et des phosphates aux apports nutritionnels. La régulation de ce dernier est sous la dépendance d'hormones dont : la forme active de la vitamine D et l'hormone parathyroïdienne. La diminution progressive de la fonction rénale telle qu'elle est observée dans la maladie rénale chronique (MRC) s'accompagne de troubles minéraux et métaboliques importants regroupés sous le terme de « troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique »**(Kamel. Et *al*.,2013).**

I.1-Le rein :

I.1.1-Anatomie :

Les reins fond partie du système urinaire. **(Frullani, 2014)**, en forme de haricot, situés dans la région lombaire supérieur, en position rétro-péritonéale. Un rein adulte pèse environ150 g, et il mesure en moyenne 11cm de longueur,6 cm de largeur et 3cm d'épaisseur.

La face latérale du rein est convexe, tandis que sa face médiale est concave est porte une fonte verticale appelée hile rénal : le hile conduit à une cavité appelée sinus rénal, les uretères, les vaisseaux sanguin rénaux, les vaisseaux lymphatiques et les nerfs gagnent chaque rein en passant par le hile **(MariebetHoehn,2014).**

Le rein filtre environ 20% du plasma, produisant ainsi 170L de filtrat glomérulaire et seulement 1,5L d'urine par jour. **(Raynere*tal*.,2016).**

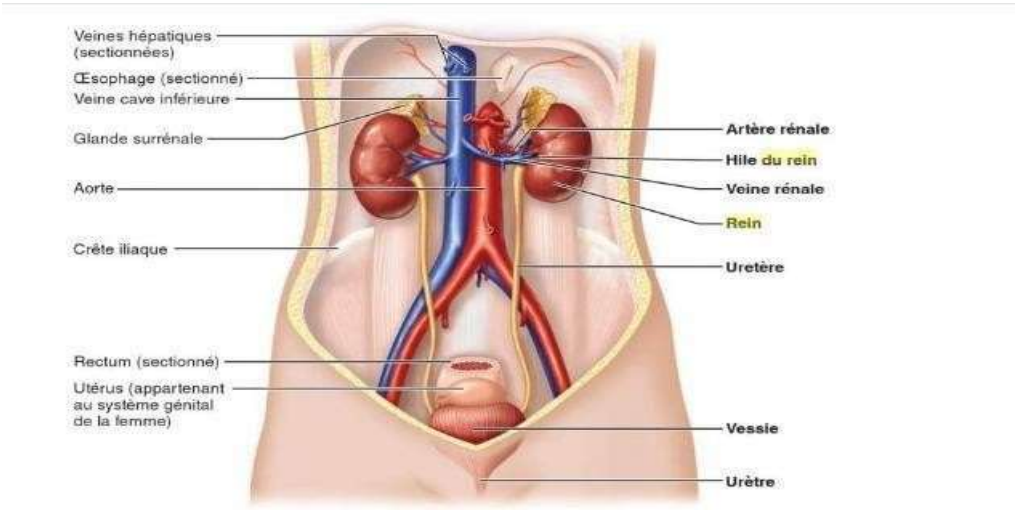


Figure I. 1 Système urinaire chez l'Homme (Marieb et Hoehn,2014)

Selon Lacour, (2013) Le parenchyme rénal, composé d'une partie corticale externe et d'une partie médullaire interne:

- La partie médullaire est formée par les pyramides de Malpighi, dont la base s'appuie sur le cortex et le sommet pénètre dans la médullaire profonde. Le sommet des pyramides forme les papilles rénales qui sont percées de 15 à 20 orifices correspondant à l'ouverture des tubes collecteurs de Bellini dans les calices sous-jacents.

- La partie corticale s'étend de la capsule rénale aux bases des pyramides et entre les pyramides où elle forme alors les colonnes de Bertin, En périphérie, on trouve les corpuscules de Malpighi au niveau des quels prennent naissance les tubes urinifères.

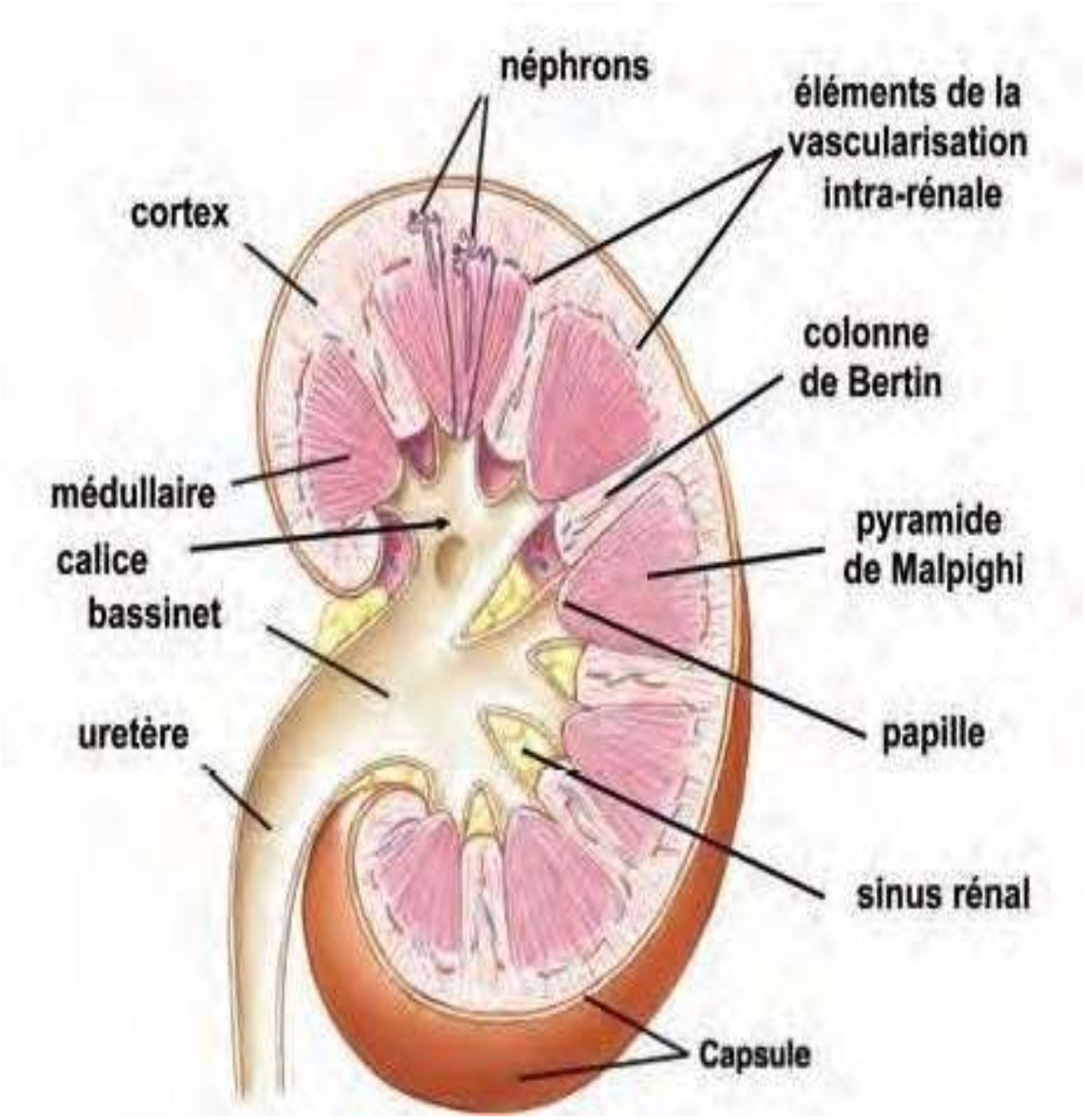


Figure I. 2 Coupe frontale du rein(Lacour,2013)

La vascularisation rénale représente 20 % du débit cardiaque. L'artère rénale donne

naissance aux artères segmentaires puis aux artères inter-lobaires. Celles-ci vont alors se diviser en artères arquées puis en artères interlobulaires qui se ramifient pour vascularisé les glomérules par l'artériole afférente. **(Gueutinet*al*.,2012).**

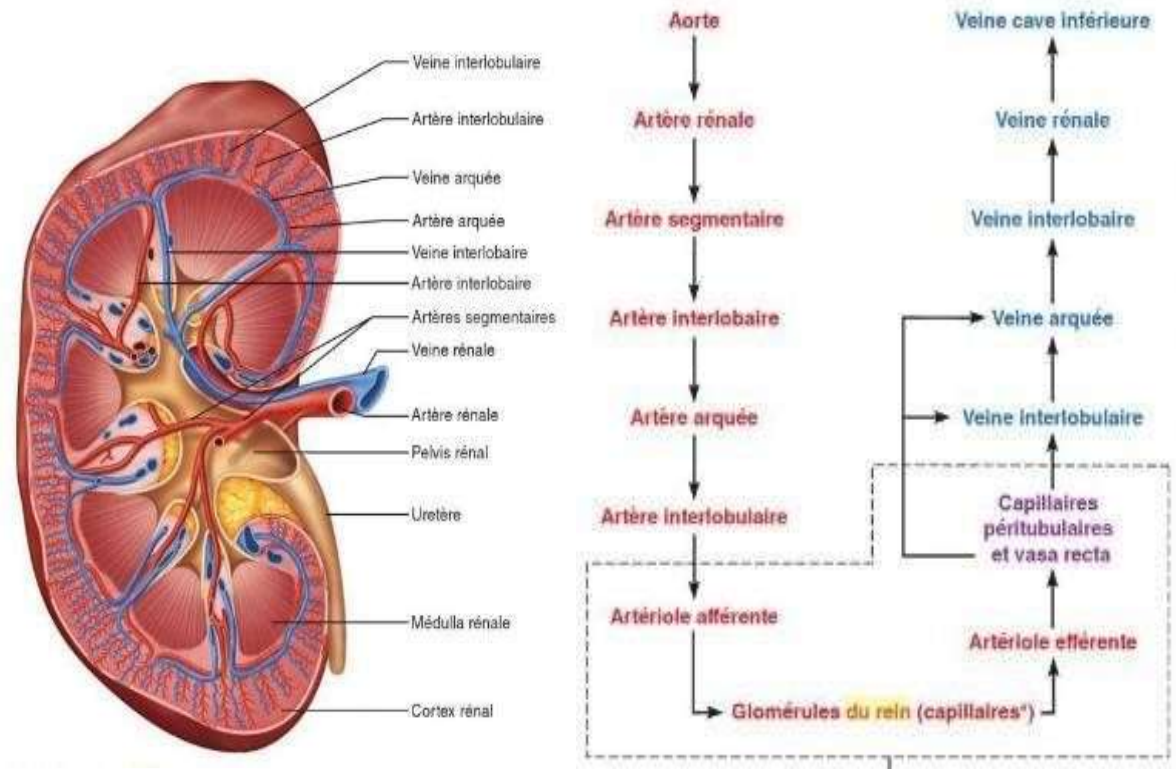


Figure I. 3 Vascularisation du rein(MariebetHoehn,2014)

Les néphrons ou unités fonctionnelles qui sont au nombre de 1 à 1,5 million dans chaque rein. Chacun de ces néphrons est composé de 2 parties, le corpuscule de Malpighi et le tubule urinaire. Le tubule fait suite au corpuscule de Malpighi et comporte différentes parties qui ne jouent pas le même rôle dans la transformation de l'urine primitive glomérulaire en urine définitive. On distingue la partie contournée proximale, l'anse de Henlé, la partie contournée distale.

Un canal collecteur ou tube de Bellini reçoit plusieurs tubules distaux. C'est le site d'acidification et de concentration de l'urine. (**Lacour,2013)**.

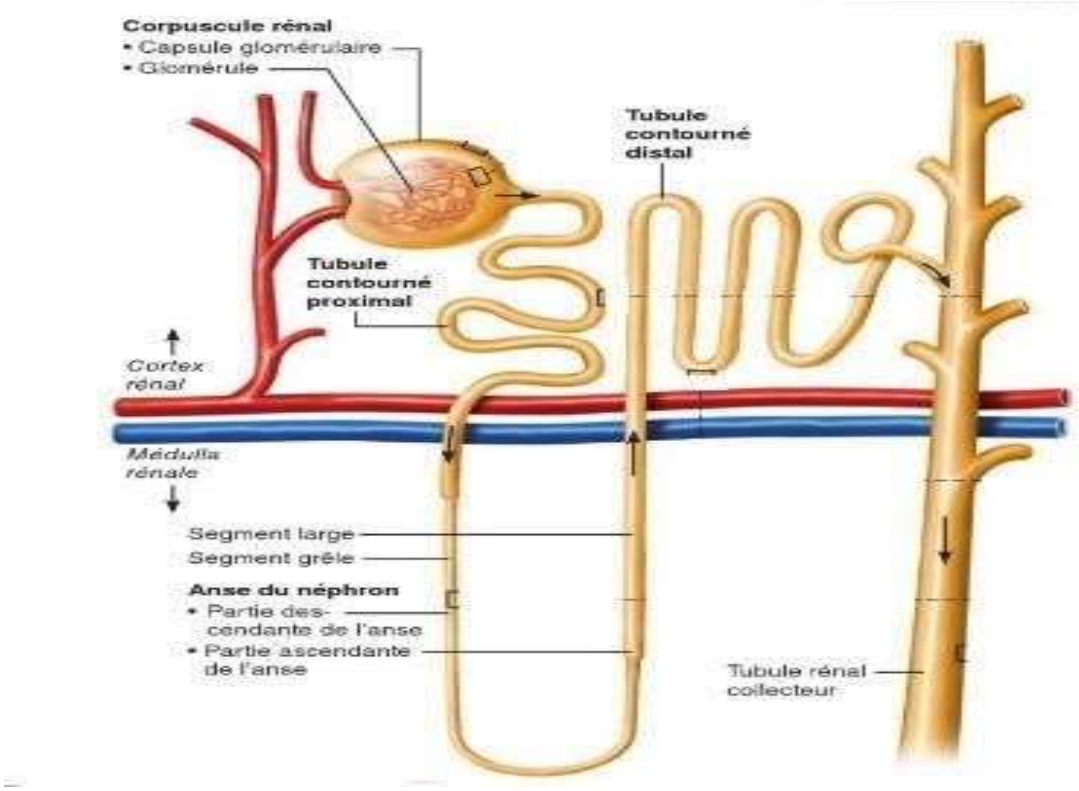


Figure I. 4 Schématisation du néphron (MariebetHoehn,2014)

I.1.2-Physiologie:

Le rein contrôle la concentration et le volume sanguin en éliminant des quantités sélectives d'eau et de solutés **(Rizzo,2015),** il intervient aussi dans la régulation de la pression artérielle et l'équilibre acido-basique, ainsi que les métabolismes minéraux et osseux, mais leur fonction principale c'est l'excrétion des déchets métaboliques dans les urines. **(Raynere*t al*.,2016).**

La fonction excrétrice:

D'après **Rizzo, (2015),** la formation d'urine se fait en trois étapes dans le néphron : Filtration glomérulaire, Réabsorption tubulaire et Sécrétion tubulaire**.**

Filtration glomérulaire :

La filtration du sang est effectuée dans chaque corpuscule de Malpighi, sphère creuse constituée par une structure épithéliale à double paroi, la capsule de Bowman, au sein de laquelle se trouve le glomérule. Ce dernier est un réseau de 4 à 6 capillaires issus de l'artériole afférente. **(Lacour,2013).**

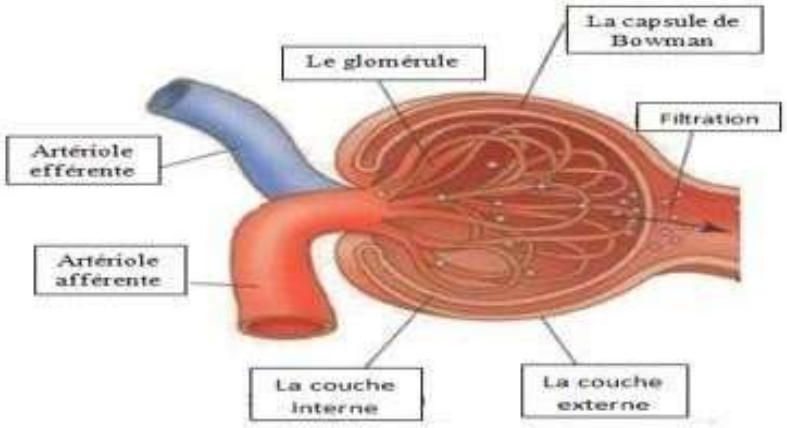


Figure I. 5 Structure d'un corpuscule de Malpighi(Rizzo,2015)

D'après **Lacour, (2013)** l'urine est formée par ultrafiltration du plasma**,** dès que le sang arrive au néphron par l'artériole afférente, il circule d'abord dans le glomérule situé à l'intérieur de la capsule de Bowman. À l'intérieur de ce réseau de capillaires, la pression hydrostatique est élevée, ce qui a pour effet d'expulser à l'extérieur de ces petits vaisseaux les molécules qui ont un faible diamètre tel- que les liquides, les éléments bénéfiques comme le glucose et les déchets comme la créatinine. Une fois expulsés, ces éléments se retrouvent dans la capsule est forment le filtrat. Les molécules de plus grande taille, comme les globules rouges et les protéines, demeurent à l'intérieur des vaisseaux et poursuivent leur cheminement dans l'artériole efférente qui constitue la sortie du glomérule.

Le processus d'ultrafiltration dépend de la structure de la membrane glomérulaire.**(Lacour, 2013)** et de la pression de filtration **(Sherwood, 2015)**. Ceci correspond à un débit de filtration glomérulaire qui est le principal paramètre utilisé en pratique clinique pour estimer la fonction rénale **(Delanaye, 2018)**, ou le débit de filtration glomérulaire (DFG) qui est estimé à 125 ml /min chez l'homme et à 115 ml / min et chez la femme soit 180 et 160litres par jour respectivement **(Shrwood, 2015)**. La créatinine est le principal bio-marqueur utilisé pour estimer le DFG **(Hougardyet*al*.,2014).**

- **Réabsorption et sécrétion tubulaire:**

La réabsorption tubulaire correspond au passage d'un soluté de l'urine vers le sang **(Lacour, 2013),** réalisée principalement dans la partie proximale du néphron **(Gueutin et *al*.,2012).**

La sécrétion correspondant au passage inverse d'un soluté du sang dans l'urine

(Lacour,2013).

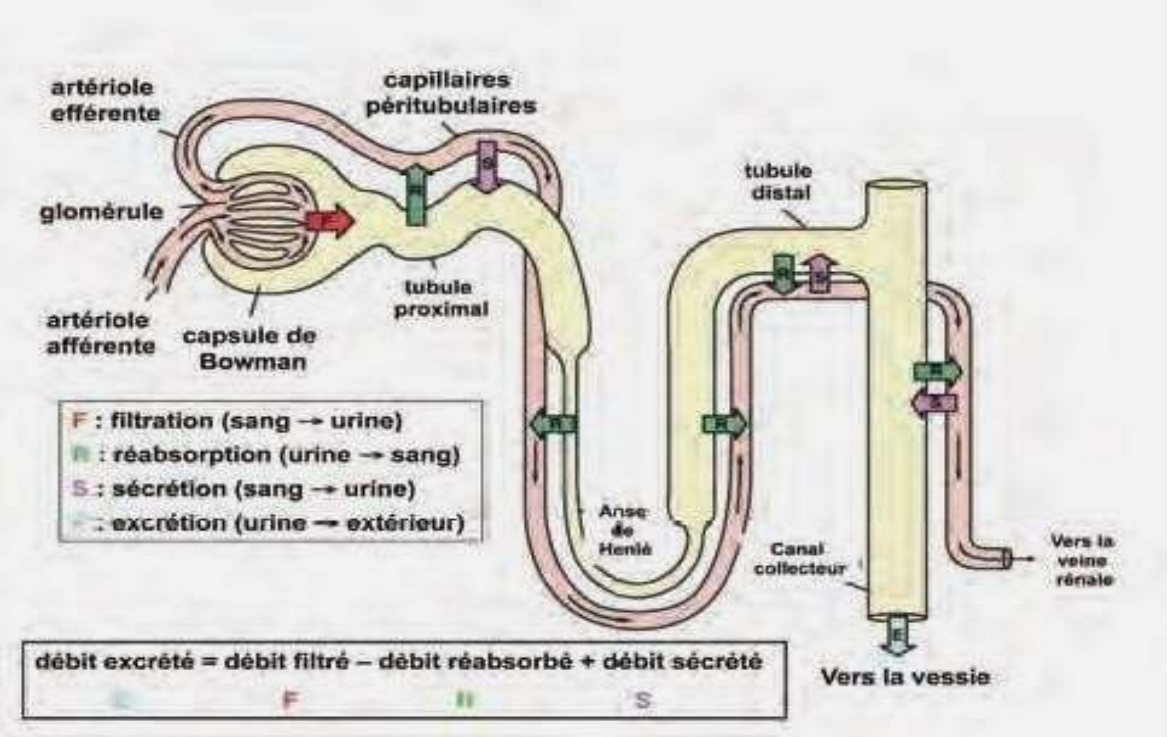


Figure I. 6 Fonctions du rein (Lacour,2013)

I.2. Insuffisance rénale:

L'insuffisance rénale correspond à l'altération des deux reins qui ne filtrent plus correctement le sang. **(RabilleretFaure,2019).**

- **L'insuffisance rénale aiguë** : L'insuffisance rénale aiguë (IRA) correspond à la perte brutale des fonctions du rein, qui se traduit par une accumulation des déchets organiques (normalement éliminés par les reins) et par des troubles de l'homéostasie hydrominérale et acido-basique. **(LacouretMassy,2013).**

- **L'insuffisance rénale chronique** : L'insuffisance rénale chronique (IRC) correspond à la perte progressive et irréversible des fonctions des reins. Elle résulte de la réduction du parenchyme rénal fonctionnel. Son diagnostic repose sur la diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG), qui se traduit par :

- Une augmentation progressive des concentrations plasmatiques de la créatinine
- Un déficit de production d'érythropoïétine(EPO) qui est responsable de l'anémie.
- Une diminution de l'absorption intestinale du calcium, qui est à l'origine d'une hypocalcémie chronique responsable d'une hypersécrétion d'hormone parathyroïdienne (PTH), d'autant plus importante qu'il existe une hyperphosphatémie, souvent, une diminution de la 25-OH-vitamine D3 associée à celle du calcitriol.

Au cours de l'IRC, les néphrons qui restent fonctionnels s'adaptent remarquablement

au sur croît de travail qui leur est demandé par l'organisme pour assurer l'excrétion des substances azotées et maintenir l'homéostasie de l'eau et des électrolytes. Mais ce surcroît de travail entraîne à terme la destruction progressive des néphrons encore fonctionnels (**LacouretMassy2013).**

I.2.1- Estimation du DFG :

Le glomérule est l'unité fonctionnelle du rein qui permet la formation de l'urine à partir de la filtration du plasma sanguin. Le DFG correspond au volume de plasma traversant la paroi capillaire du glomérule par unité de temps. Il mesure donc la capacité de filtration du rein. **(Jungers, et al. 2011; U M R. 2006).**.

Si l'on part du principe qu'une substance filtrée en totalité au niveau du glomérule n'est ni réabsorbée ni secrétée alors on la retrouvera intégralement dans les urines du patient.

La masse de la substance filtrée sera donc égale à celle présente dans l'urine définitive. **(U M R. 2006)**.

Masse de substance filtrée = Masse de substance dans l'urine définitive
[Substance]plasmatique x DFG = [Substance] Urinaire x Diurèse des 24 H
DFG = ([Substance]Urinaire x Diurèse des 24 H) / [Substance] Plasmatique.

Les techniques basées sur cette méthode sont complexes à mettre en œuvre puisqu'il faut recueillir les urines du patient sur 24H **(U M R. 2006).**

I.2.1.1- Définition de la clairance :

La clairance (Cl) rénale d'une substance est le volume de sang totalement épure de cette substance lors de son passage par le rein. Elle est généralement traduite en mL/mn. **(HAS.2014 ; U M R. 2006)**.

$$Cl\ (mL/min) = (U \times V) / P$$

Avec :
U : Concentration de la substance éliminée dans l'urine (mmol/mL)
V : Débit urinaire (mL/min)
P : Concentration de la substance dans le plasma (mmol/mL)

Selon le marqueur utilise, la clairance rénale de la substance peut refléter directement le débit de filtration glomérulaire.

Pour estimer au mieux le DFG, le marqueur idéal doit être :

– Non toxique, endogène si possible

– Complètement filtre par le glomérule, ni réabsorbe, ni secrète.

– Non métabolisable

– Non lie aux protéines

– Facile à doser.

En pratique, aucun marqueur ne possède toutes ses propriétés. Un compromis est notamment nécessaire lors de l'utilisation de marqueurs endogènes.

I.2.1.2- Les marqueurs employés :

A- Mesure par marqueurs exogènes :

Les traceurs les plus utilises sont l'inuline et l'iohexol. Ils ont la caractéristique de n'être ni réabsorbes ni secrètes ni métabolises, ce qui permet de considérer leur clairance comme étant égale au DFG. Ceci en fait d'excellents marqueurs pour l'étude de la fonction rénale. Cependant ces techniques nécessitent des produits onéreux et des recueils volumineux Il s'agit de méthodes de référence, mais elles restent invasives et couteuses pour leur utilisation en routine. Elles ne sont utilisées qu'en cas d'altération de la production de créatinine comme dans les dénutritions, l'obésité, les pathologies neuromusculaires, et chez les amputes et les insuffisances hépatocellulaires sévères. **(HAS. 2011).**

B- Mesure par marqueurs endogènes :

La créatinine provient de la dégradation musculaire du phosphate de créatine. La créatinine est une molécule endogène éliminée totalement par le rein qui la secrète très peu et ne la réabsorbe pas. Ainsi la mesure de sa concentration sanguine et urinaire peut permettre d'estimer la fonction rénale.

Afin de pallier aux problématiques de recueil urinaire sur 24h, souvent incomplet et long à réaliser, plusieurs méthodes ont été développées pour estimer la fonction rénale uniquement à partir de paramètres cliniques et de dosages sanguins. Il en existe deux principalement utilisées, l'équation de Cockcroft et Gault (CG) et la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

C- Formule de Cockcroft et Gault :

Cockcroft et Gault ont instauré une formule (Figure 3) en 1976, à partir de 249 patients. Cette formule tient compte de l'âge, du poids, et du sexe du patient pour fournir une valeur estimant la clairance de la créatinine, approximation du DFG. L'existence d'un facteur d'ajustement pour les femmes repose sur une masse 15% plus basse comparée à celle des hommes. **(Cockcroft, et al. 1976).**.

$$\text{Clairance (mL/mn)} = \frac{(140-\text{âge}) \times \text{poids (Kg)}}{P_{Cr}\ (\mu\text{mol/L})} \times K$$

Avec :
K= 1,23 chez l'homme et 1,04 chez les femmes
Age en Années

Pcr : Créatininémie.

Fig 3 : Calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockroft et Gault

La formule présente le désavantage de sous-estimer la fonction rénale chez le sujet maigre, et la personne âgée et au contraire de la surestimer chez les patients jeunes et les obeses. De plus la formule ne normalise pas la clairance par rapport à la surface corporelle, ce qui nécessite des corrections supplémentaires pour pouvoir déterminer le stade de MRC **(Jungers, et al. 2011 ; CUEN. 2013)**.

D- Formule MDRD :

L'équation de l'étude MDRD déterminée par Levey et al. En1999, **(Levey, *et al.*1999).** a été obtenue a partir de 1 628 patients, et fournit directement une estimation du DFG normalise par rapport à une surface corporelle moyenne de 1,73m^2. Plusieurs valeurs biologiques ont été étudiées et ont permis d'établir une équation simplifiée, présentée à la figure 4. Celle-ci ne nécessite que la créatininémie, l'âge du sujet, ainsi que l'application de facteurs de correction pour le sexe et l'origine ethnique. **(Jungers, et al. 2011; U M R. 2006).**

$DFG = 175 \times \text{créatinine}_{SER}^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742$ (si Femme) $\times 1,212$ (si origine Africaine)

Avec :

Créatinine_{SER} en mg/dL

Age en Années

Fig 4 : Calcul de la clairance de la créatinine selon la formule MDRD

La méthode MDRD est plus fiable que CG chez les patients âges, ainsi qu'en cas de valeur du DFG inferieure a 60 mL/min/1,73m^2. Elle a tendance à sous-estimer le DFG chez les femmes européennes de près de 10% et a l'inverse le surestimer en cas de DFG>60mL/min/m^2. **(Jungers, et al. 2011).**

E- Autres méthodes :

Il y a quelques années, sont apparues de nouvelles méthodes comme l'équation CKDEPI en 2009, dans le but de diminuer la baisse de fiabilité de la formule MDRD pour des DFG

supérieurs a 60mL/min/1,73m^2. Cela représente surtout un intérêt épidémiologique en l'absence de thérapeutique spécifique des stades précoces de la MRC. Cette nouvelle formule est robuste car élaborée à partir de 8 254 patients puis vérifiée secondairement par une étude menée sur 3 896 patients **(Jungers, et al. 2011 ; U M R. 2006 ; Levey, *et al.* 2009).**

En France, la méthode la plus utilisée dans le monde médical pour le dépistage et le suivi de la MRC est la formule MDRD. Elle est d'ailleurs celle conseillée actuellement par la société Française de Néphrologie **(Jungers, et al. 2011 ; S F N .2009)**. L'HAS recommande quant à elle la mesure par CKD-EPI ou MDRD avec une préférence pour la première **(HAS.a. 2012).** Depuis 2013, les KDIGO Américaines recommandent désormais la formule CKD-EPI. **(KDIGO 2012. 2013).**

I.2.2- Classification de l'IRC :

I.2.2.1- En fonction du DFG :

L'évolution de la MRC peut se classer en différents stades. Cette classification repose essentiellement sur le DFG ainsi que sur la présence d'atteinte rénale et de certaines irrégularités biologiques (albuminurie, hématurie...) et histologiques (dysfonction tubulaire, taille anormale du rein). Il n'y a cependant aucun consensus mondial. A l'heure actuelle, les recommandations françaises mises en place par l'HAS en 2012, remplaçant les anciennes de l'ANAES 2002, reprennent les grands principes proposes par les KDOQI 2002 qui définissent5 grands stades de maladie rénale chronique. **(HAS. b. 2012; KDOQI. 2002).**

L'HAS définit le stade de maladie rénale chronique à partir d'un DFG < 60 mL/min/1,73m^2 ou par des perturbations d'atteintes rénales biologiques présentent durant au moins 3 mois. L'insuffisance rénale terminale (IRT) est caractérisée par un DFG inferieur a 15mL/min/1,73m^2. **(HAS. b. 2012)**.

D'autres classifications, plus complètes, pourraient dans l'avenir les remplacer. Parmi elles celle des KDIGO 2012, ajoute en plus de la classification selon le DFG, une catégorisation du pronostic clinique base sur le rapport albuminurie/créatininurie **(KDIGO 2012. 2013).**

I.2.2.2- Progression du DFG :

La mesure isolée du DFG définit le stade d'insuffisance rénale a un moment précis.

Cependant, il ne caractérise en aucun cas sa progression dans le temps, paramètre pourtant indispensable pour établir l'évolution vers l'IRT. Il est donc important d'associer la mesure du DFG à sa diminution annuelle. Son calcul est assez facile à mettre en place et permet de

différencier les évolutions en 3 groupes. Une valeur inferieure a 1 mL/min/1,73m^2 correspond à une perte très lente. Si elle est comprise entre 1 et 5 mL/min/1,73m^{2}elle indiquera une perte modérée. Par contre une valeur au-dessus de 5 ml/min/1,73m^2 expose à un risque d'évolution vers l'IRT important **(Jungers, et al. 2011 ; HAS. b. 2012).**

ΔDFG = (DFG d'arrive – DFG de départ) / DFG de départ.

Fig 5: Calcul de la progression du DFG

De nombreuses études ont montré que la présence d'une albuminurie, notamment une macroalbuminurie avec des valeurs supérieures à 300 mg par gramme de créatinine, ainsi qu'une protéinurie supérieure ou égale 0,5 g/24 h étaient des facteurs prédictifs de l'évolution vers l'IRT et de maladies cardiovasculaires secondaires **(Jungers, et al. 2011).**

I.3- Epidémiologie:

Ces dernières années il est constaté une hausse du nombre de personnes atteintes de l'IRC dans le monde. Cette augmentation peut s'expliquer par le vieillissement global de la population ainsi que par l'augmentation des pathologies vasculaires et du diabète dans les pays développés. Comme l'IRC est, la plupart du temps, silencieuse et que les symptômes apparaissent au stade terminal, il est compliqué de connaitre les valeurs de la prévalence et de son incidence a tous les stades de la maladie **(Jungers, et al. 2011 ; Stengel, et al. 2007).**

En Algérie insuffisance rénale chronique, IRC) est une pathologie fréquente, 90- 110 patients IRCT/an/million d'habitants.

- **Epidémiologie de l'IRC en Algérie :**

les 22.667 hémodialysés, l'Algérie compte 860 insuffisants rénaux chroniques, traités par dialyse péritonéale, alors que le nombre d'enfants dialysés est, quant à lui, estimé à 1500 cas, a indiqué le Pr Rayan à l'APS, en marge du 26e Congrès national de néphrologie, organisé par la Société algérienne de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (SANDT).

1,5 millions d'algériens sont touchés par l'insuffisance rénale chronique (IRC). dans 29% les cas, l'IRC est due à le néphropathie et au diabète dans 25% les cas. 800 à 1.000 patients par an débutent un traitement de suppléance. le bilen de 2016 fait état de près de 23.957 patients traités par épuration extrarénale et greffe rénale en algérie. 91,8% par dialyse, 2,5% par dialyse péritonéale et 5,6% par greffe rénale. le prévalence de l'irc traitée est de 556 patients par million d'habitants. Quant à l'incidence de l'IRC terminale, elle est de 104 patients par an par million d'habitants.

https://www.algerie360.com/insuffisance-renale-chronique-1.5-million-dalgeriens-touches-par-cette-maladie/

En Algérie on estime qu'elle touche près de 13000 personnes, soit une prévalence d'environ 374 par mille habitants. C'est un évènement relativement rare, mais la mortalité très élevée, la baisse de la qualité de vie des patients et le cout des traitements font qu'elle constitue une charge lourde à l'échelon individuel et de la société. Au niveau de la wilaya de Constantine, le nombre total des dialyses en 2019 est de 684 patients. Sur une période de trois ans (janvier 2016 et décembre 2019), le nombre total des insuffisants rénaux connus et suivis était de 1084 patients, 26,1% présentaient une néphropathie vasculaire et 35,1% avaient une néphropathie diabétique [Sari-Hamidou et al., 2011]. Il est à signaler que, dans le monde, il existe une importante variation du profil épidémio-clinique de l'insuffisance rénale chronique [Amekoudi, 2012].

I.4. Physiopathologie de l'IRC et ses fonctions:

I.4.1- Physiopathologie de l'IRC:

L'ensemble des données épidémiologiques exposées montrent que l'IRC est une maladie fréquente. L'optimisation de sa prise en charge apparait donc comme une priorité de sante publique reconnue. Les atteintes lors d'une IRC interviennent sur les 3 fonctions essentielles du rein, c'est-à-dire, les fonctions métaboliques, excrétrices et endocrines. La connaissance de ces perturbations physiopathologiques est indispensable à l'optimisation thérapeutique des nombreux patients atteint de MRC.

I.4.2- Fonctions métaboliques :

Le rein est indispensable dans la formation de l'ammoniaque à partir de la glutamine. Le rein possède une enzyme, appelée la glutaminase, qui a pour rôle de convertir la glutamine en acide glutamique libérant ainsi l'ammoniaque. Cette ammoniaque se complexe ensuite avec un proton (H+) afin de former l'ion ammonium et ainsi éliminer une charge acide **(Martin, et al. 2006 ; Dequiedt. 2011).**

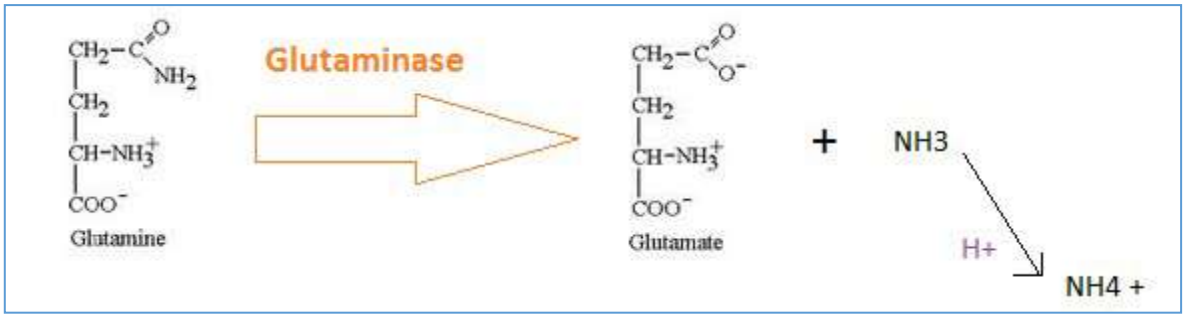


Figure I. 7 Formation de l'ammoniaque par la glutaminase rénale (C:Carbone, H:Hydrogène,

O:Oxygène, N : Azote)

En cas d'insuffisance rénale, le défaut d'élimination de cette charge acide est a l'origine d'une baisse de l'élimination des bicarbonates ce qui engendre une réduction du pH sanguin favorisant l'acidose métabolique. Les cellules répondent par une sortie du potassium intracellulaire, contribuant ainsi au risque d'hyperkaliémie, pouvant engendrer des troubles du rythme cardiaque. **(Dequiedt. 2011 ; Somrani. 2010).**

Le cortex du rein participe également a la néoglucogenèse bien que, de façon moins importante qu'au niveau du foie. Il favorise ainsi la synthèse du glucose à partir de compose non glucidique comme le pyruvate. Dans l'IRC, l'ensemble des patients, qu'ils aient des antécédents de diabète ou non, montrent des anomalies de l'homéostasie du glucose. Parmi elles, une baisse de l'ordre de 30% de la néoglucogenèse totale en moyenne. **(Dequiedt. 2011 ; Berwert, et al. 2007).**

I.4.2.1- Fonctions excrétrices:

Le rein permet le contrôle d'un certain nombre d'équilibres physiologiques par un système d'excrétion adapte aux besoins. En cas d'IRC, l'équilibre hydro-électrolytique est alors perturbe avec notamment une accumulation de sodium qui a pour conséquence une augmentation de la pression artérielle. Traiter précocement toute HTA en cas d'IRC est une priorité pour éviter la progression de la maladie. On pourra aussi retrouver comme nous l'avons vu précédemment des acidoses métaboliques liées a une altération de l'équilibre acido-basique rénal **(Godin. 2011 ; L.I.E.N. 2007).** L'IRC est également responsable d'une réduction de l'élimination rénale du phosphate par diminution du DFG, a l'origine de nombreuses perturbations vasculaires et cardiaques, entrainant une augmentation de la mortalite des patients atteints d'IRC **(Kestenbaum, *et al.* 2005).**

De façon physiologique le rein élimine également plusieurs types de substances organiques protéiques ou non. Par élimination urinaire insuffisante, ces substances s'accumulent dans le corps des patients atteints d'IRC. Lorsqu'elles sont responsables d'une action biologique néfaste, ces substances sont appelées toxines urémiques. Ces toxines sont notamment responsables de troubles inflammatoires et cardiovasculaires, regroupes sous le terme de syndrome urémique **L.I.E.N. 2007).**

Les toxines urémiques se divisent en trois groupes **(Vanholder. 2003; Duranton. *et al.*2012).**

– Les petites molécules hydrosolubles comme l'urée.

– Les molécules de taille moyenne, de poids moléculaire supérieur à 500 Daltons, comme la leptine.

– Les molécules liées aux protéines comme le P-crésyl sulfate.

I.4.2.2- Fonctions endocrines :

Le rein est à l'origine de la synthèse de différentes hormones. Il synthétise notamment l'Érythropoïétine (EPO), qui est le facteur de croissance permettant de stimuler l'érythropoïèse. Dans l'IRC, a la fois le rein ne produit pas assez d'EPO, et à la fois une résistance périphérique à l'EPO s'installe. Les précurseurs érythrocytaires sont alors moins stimulés pour se différencier en Erythrocytes. Il va en découler une anémie, avec baisse de l'hémoglobinémie (**Sim. *et al*2011)**.

Le rein produit également la rénine, enzyme participant au système Rénine- Angiotensine, implique dans le contrôle de la pression artérielle (Figure 7). Une association existe entre élévation de la concentration plasmatique de rénine et l'évolution de l'IRC, cependant, la cause de cette augmentation n'est pas encore totalement élucidée **(Lafage. a.2012).**

Cette augmentation de la sécrétion de rénine entraine une élévation de la conversion de l'Angiotensinogène en Angiotensine I. L'Angiotensine II, qui découle de ce système, active ainsi plus de récepteurs AT1. Il s'observe donc, entre autre, une augmentation de la vasoconstriction et de la rétention hydro-sodée qui sont, en partie, a l'origine de l'hypertension artérielle et de la progression des dommages rénaux retrouvées chez l'IRC **(Lafage. b.2012).**

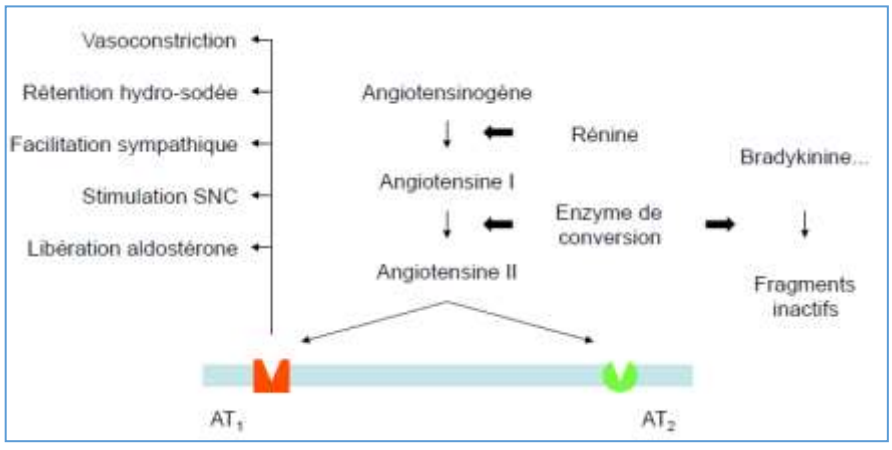


Figure I. 8 Le Système Rénine-Angiotensine

L'angiotensinogène d'origine hépatique est convertie en Angiotensine I par la Rénine provenant des reins. L'angiotensine I est transformée à son tour en Angiotensine II via l'enzyme de conversion.

L'angiotensine II formée se fixe sur les récepteurs AT1 entrainant alors une vasoconstriction, une rétention hydro-sodée et une libération d'aldostérone.

La réduction progressive de la fonction rénale dans la MRC s'accompagne de troubles minéraux et métaboliques, importants et nombreux, regroupes sous le terme de troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC).

L'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) est l'une des pathologies les plus marquantes des TMO-MRC. Pour compenser la rétention fonctionnelle de phosphates, les chondrocytes libèrent du FGF-23 (Fibroblast Growth Factor-23), une hormone phosphaturiante. En effet, leFGF-23 réduit l'absorption tubulaire du phosphate et il diminue également la formation de la1,25(OH)2D. Au cours de l'évolution de l'IRC, la dysfonction rénale finit par dépasser ce mécanisme compensateur, et une hyperphosphatémie s'installe progressivement. Celle-ci favorise au niveau vasculaire la précipitation passive et la calcification active du phosphate et du calcium sous forme de cristaux de phosphate tricalcique. Sous l'action des différents stimulais, comprenant l'hyperphosphatémie, la tendance à l'hypocalcémie et le déficit global en vitamine D, la sécrétion de parathormone (PTH) par les glandes parathyroïdes augmente. La sécrétion de la PTH est notamment sous la dépendance du récepteur sensible au calcium (CaSR) qui est un récepteur couple a une protéine G, capable de détecter le calcium extracellulaire. Or, l'expression du CaSR parathyroïdien diminue aussi dans l'IRC en lien avec un effet des toxines urémiques et du déficit en vitamine D. La sécrétion accrue de FGF 23devrait permettre une diminution de la sécrétion de PTH. Cependant, ce rétrocontrôle négatif tend a disparaitre du fait de la diminution du récepteur FGFR1 au niveau de la glande parathyroïde. L'augmentation de la PTH entraine une réduction de l'excrétion du calciumrénale, mais également une augmentation limitée de celle du phosphate a cause de la dysfonction excrétrice. Au niveau osseux, elle favorise la résorption pour permettre une libération de calcium dans le sang **(Figure 8)(Jungers, et al. 2011 ; Lafage. a.b 2012).**

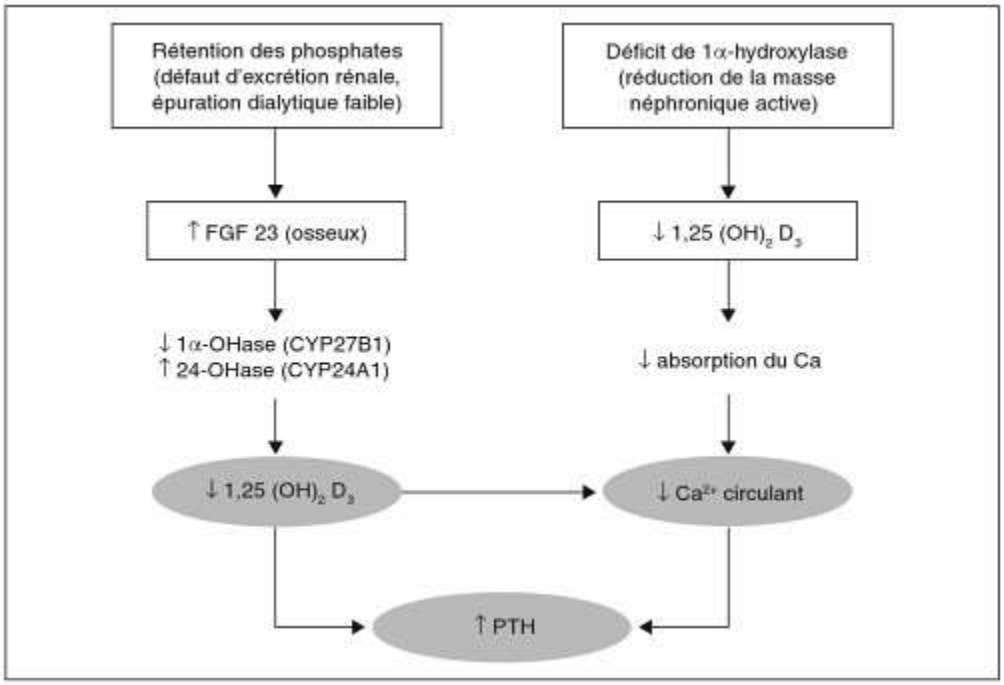


Figure I. 9 : Implication de la vitamine D dans l' hyperparathyroidie secondaire.

Pour compenser la rétention du phosphate, les chondrocytes libèrent du FGF-23. Ce facteur est à l'origine d'une diminution de la synthèse de 1,25(OH)2D, par diminution de la 1-alpha hydroxylase et par l'augmentation de la 24-OH hydroxylase. Cette diminution est favorisée par la réduction de la masse néphronique. Cette réduction globale de la forme active de la vitamine D est responsable d'une réduction de l'absorption du calcium, provoquant une baisse du calcium circulant. Associé à d'autres stimulis (toxines urémiques), hypocalcémie et déficit en vitamine D, la sécrétion de parathormone(PTH) par les glandes parathyroïdes augmente. L'hyperparathyroidie secondaire se met alors progressivement en place.

Les troubles du métabolisme phosphocalcique consécutifs à l'IRC sont ainsi à l'origine de trois grands types d'altérations osseuses : L'ostéite fibreuse, l'ostéopathie adynamique et l'ostéomalacie. **(Oprisiu, R. et al.2000)**

– L'ostéite fibreuse : Il s'agit de la forme la plus souvent rencontrée dans l'IRC. Elle est la conséquence du remodelage osseux accélère de l'HPTS. Elle s'observe en effet lorsque la concentration en PTH est élevée, généralement supérieure à 10 fois la normale. Elle se traduit par des fibroses médullaires, entrainant des douleurs osseuses surtout localisées au niveau du genou et de l'épaule, ainsi qu'une faiblesse musculaire globale. **(Jungers, et al. 2011 ; Lafage. a.2012 ; Oprisiu. *et al.* 2000).**.

– L'ostéopathie adynamique : Elle ne cesse d'augmenter depuis plus de 10 ans. Elle est caractérisée par un bas niveau de remodelage osseux, c'est à dire une baisse de l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes. Elle est associée une augmentation du risque de fracture et de

calcification au niveau vasculaire. Elle est la conséquence directe des toxines urémiques sur l'os qui diminuent le remodelage osseux.

Cliniquement, cette pathologie est le plus souvent révélée par la suppression excessive des taux de PTH par les dérivés actif de la vitamine D ou du turnover osseux par les biphosphonates. (**Lafage. a.2012 ; Oprisiu. *et al.* 2000)**.

– L'ostéomalacie: Il s'agit d'une lésion plus rarement rencontrée chez l'IRC. Son origine n'est pas entièrement connue et serait liée a des concentrations insuffisantes de vitamine D native, mais également a une baisse de la calcémie et a l'acidose. Elle se caractérise par une décalcification osseuse par défaut de minéralisation au niveau de la trame protéique **Lafage. a.2012 ; Oprisiu. *et al.* 2000 ; Guilland. 2015).**

Parmi les nombreuses perturbations physiopathologiques de l'IRC, nous nous sommes particulièrement attaches dans cette thèse à étudier les déficits en vitamine D chez les patients atteints de MRC, ainsi qu'à suivre le bon usage des supplémentassions vitaminiques dans un centre de néphrologie.

Chapitre II

LA VITAMINE D

Chapitre II :Généralités sur la vitamine D

Généralités :

Le terme « vitamine » désigne un produit « vital » que l'organisme ne peut pas le produire, il est très largement utilisé pour désigner la vitamine D (vit D) alors qu'elle doit être plutôt considérée comme une prohormone **(Holick. 2007 ; Audran.2010).**

La vitamine D ou vitamine antirachitique fut découverte en 1919 par Sir Edward Mellanby et Mc Collum ; en 1922 Goldblatt et Soames identifièrent un précurseur de la vit D dans la peau lorsqu'elle est irradiée par le soleil ou les rayons UVB **(Bernard, et *al.* 2012).**

II.1- la vitamine D

II.1.1 Définition et structure

La vitamine D ou calciférol, est une prohormone stéroïdiennes liposoluble, essentielle au maintien de l'équilibre phosphocalcique de l'organisme.

Elle recouvre deux composés sécostéroide (stéroïdes dans la liaison 9,10 du cycle B est rompue **(Guilland. 2015.**): vit D_2, l'ergocalciférol et vit D_3, cholécalciférol, qui sont toutes deux converties en métabolite actif : la 1,25-dihydroxyvitamine D ($1,25\ (OH)_2D$) ou Calcitriol (figure 1 et 2) **(Souidi et *al.* 2006 ;Khennaf Belkaddar. 2010 ;Tonson la Tour, et *al.* 2012).**

L'ergocalciférol et le cholécalciférol sont des molécules soeurs qui diffèrent par la présence d'un groupe méthyl et d'une double liaison. (Figure1) **(Holick. 2007).**

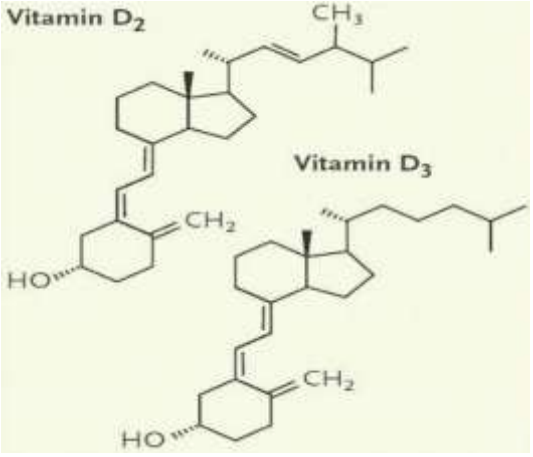


Figure II. 2 Structure chimique de la vitamine D

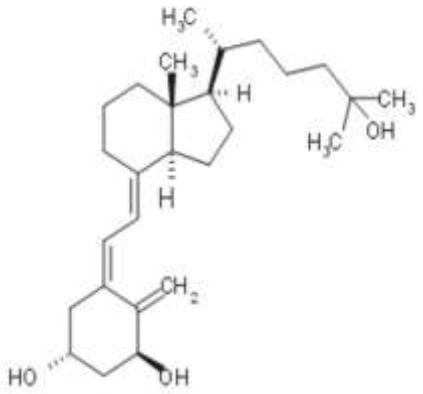


Figure II. 1 Structure chimique de la 1,25-ergocalciférol) et D_3 (ou cholécalciférol dihydroxyvitamine D ou calcitriol)

II.1.2 propriétés physico-chimiques

La vit D_2 ($C_{28}H_{44}O$), Mm= 396,7g/mol, et la vit D_3 ($C_{27}H_{44}O$), Mm= 384,6g/mol,

Se présentent sous forme de poudres cristallines blanches à jaunâtres. Les deux formes de la vit D sont insolubles dans l'eau. Elles sont très solubles dans l'éthanol, l'éther… et moins solubles dans les huiles et les graisses.

Ces deux vitamines sont assez stables à la chaleur mais dégradées relativement rapidement ,par la lumière (principalement les rayons UVB) et à un moindre degré par l'oxygène et les acides **(Guilland. 2015).**

II.1.3 Origine

Contrairement aux autres vitamines qui sont exclusivement apportées par l'alimentation, la vit D présente une double origine : exogène, qui correspond à l'apport alimentaire mais aussi endogène, résultant d'une néosynthèse intervenant au niveau de l'épiderme (**Holick. 2007).**

II.1.3.1 La Vitamine D_2 ou ergocalciférol

La vit D_2 est la forme végétale de la vit D. Elle est d'origine exogène uniquement et elle

est présente surtout dans les aliments comme les levures, les champignons et les céréales, et en petite quantité dans tous les végétaux (tableau 1)**(Souberbielle.2012).** Son précurseur, la provitamine D_2 ou ergostérol, est un drivé du cholestérol. Sous l'action des UV, le cycle B de l'ergostérol s'ouvre et ensuite, sous l'effet de la température, survient une isomérisation : une double liaison se déplace donnant l'ergocalciférol **(Guilland. 2015).**

II.1.3.2 la vitamine D_3 ou cholécalciférol

La vit D_3 possède deux origines exogène et endogène.

- **Origine exogène**

Elle est retrouvée dans les rares sources alimentaires animales telles que les poissons gras

(hareng, saumon, sardine, anchois, maquereau) et les jaunes d'oeufs, les abats comme le foieet quelque type des champignons (tableau 1) **(Guilland. 2015).**

- **Origine endogène**

La principale source de la vit D_3 est cutanée, elle synthétisée à partir du 7-DHC (7-

dihydrocholestérole) sous l'action des rayonnement UVB **(Bernard, et *al*. 2012).**

Tableau 1 : Principales sources alimentaires de vitamine D [15].

Vitamine D_2	Les sources alimentaires de vitamine D2 sont très peu nombreuses. Les seules significatives sont les champignons séchés au soleil. Le "champion du monde" est le champignon Shitake séché qui apporte environ 20 à 25 µg (800-1000 UI) pour 100 g.
Vitamine D3	– Huile de foie de morue : environ 500 µg (20 000 UI) pour 100 ml – Saumon, hareng ou thon sauvage : 15 à 25 µg (600-1 000 UI) pour 100 g – Saumon d'élevage : 7 à 10 µg (280-400 UI) pour 100 g – Sardines à l'huile en boîte : environ 7,5 µg (300 UI) pour 100 g – Huitres : environ 10 µg (400 UI) pour 100 g – Truite : environ 5 µg (200 UI) pour 100 g – Sole : environ 2 µg (80 UI) pour 100 g – Brochet : environ 2 µg (80 UI) pour 100 g – Jaune d'œuf : environ 2 à 3 µg (80-120 UI) pour 100 g – Foie de veau : environ 0,5 µg (20 UI) pour 100 g – Laitages ou céréales enrichis en vitamine D : 1,25 µg (50 UI) pour 100 g ou 100 ml

II.1.4 métabolisme de la vitamine D

II.1.4.1 Absorption

La vitamine D (D_3 et D_2) d'origine alimentaire est absorbée dans la partie proximale de l'intestin grêle au sein de micelles faites de sels biliaires et de monoglycérides. Elle diffuse ensuite par voie lymphatique associée aux chylomicrons puis rejoint la circulation générale **(Reboul, et *al.* 2011)**. Cette absorption s'effectue par un mécanisme de diffusion passive. Elle est non saturable et lente **(Guilland. 2015).**

II.1.4.2 Distribution et transport

Que son origine soit exogène ou endogène, la vit D (D_2 ou D_3) est transportée à travers l'organisme par voie veineuse.

Après sa synthèse dans l'épiderme ou son absorption par l'intestin, la vitamine D se retrouve dans la circulation sanguine. Elle y est à 99 % liée, notamment à la vitamin D Binding Protein (DBP) ainsi qu'à d'autres protéines comme l'albumine, ce sont des protéines de transport appartenant à la famille des α-globulines **(Duson, et *al.*2005).**

La vit D est sous sa forme inactive « calciférol » et pour devenir active, elle doit subir deux hydroxylations. La première s'effectue dans le foie, et la deuxième a lieu principalement dans le rein (figure 3)**(Eric Mallet.2013).**

II.1.4.3 stockage

La vit D est liposoluble. Ainsi, environ les deux tiers de la vit D_3 sont stockés dans le tissu adipeux **(Abboud, et *al.* 2015).** La vit D est stockée sous deux formes : à environ 65% sous forme de calciférol et 35 % sous forme de calcidiol.

La vit D non hydroxylée est contenue principalement dans le tissu adipeux, La 25(OH) vit D en revanche est fortement présente dans le sérum, liée à la DBP et avec une demi-vie de 45jours. On y trouve 30 % de sa teneur totale dans l'organisme, 35 % sont contenus dans lesadipocytes, 20 % dans le muscle et 15 % dans les autres tissus, notamment le foie **(Guilland. 2015).**

II.1.4.4 Dégradation

L'excrétion de la vit D se fait principalement par voie fécale. La dégradation de la vit D donne l'acide calcitroique qui est excrété dans les selles par voie biliaire **(Jones, et *al.* 1998).**

II.1.4.5 Synthèse et catabolisme de la vitamine D

A- Biosynthèse de la vitamine D

La vit D provient à 80–90% de la biosynthèse cutanée sous l'effet du rayonnement ultraviolet. Seuls 10 à 20% de la vitamine D proviennent d'une source exogène, via l'absorption d'aliments riches en vitamine D.**(Tonson la Tour, et *al.* 2012).**

C'est dans la peau que s'effectue la première étape de la synthèse de la vit D dans notre organisme. On trouve dans les membranes des kératinocytes, du derme et de l'épiderme, du 7-DHC, un dérivé du cholestérol, également appelé provitamine D_3.

Sous l'action des UVB fournis par l'ensoleillement, le 7-DHC est transformé en pré-vitamine D_3. C'est une réaction réversible, dont l'énergie nécessaire est fournie par les UVB arrivant à la surface de la peau avec une longueur d'onde comprise entre 290 et 315 nm. Leur action provoque l'ouverture du cycle B du 7-DHC par rupture de la liaison 9-10, suivie de la rotation à 180° du cycle A. Environ deux heures plus tard, sous l'effet non plus des rayonnements ultraviolets, mais sous celui de la chaleur, la pré-vitamine D_3 est isomérisée en vit D_3

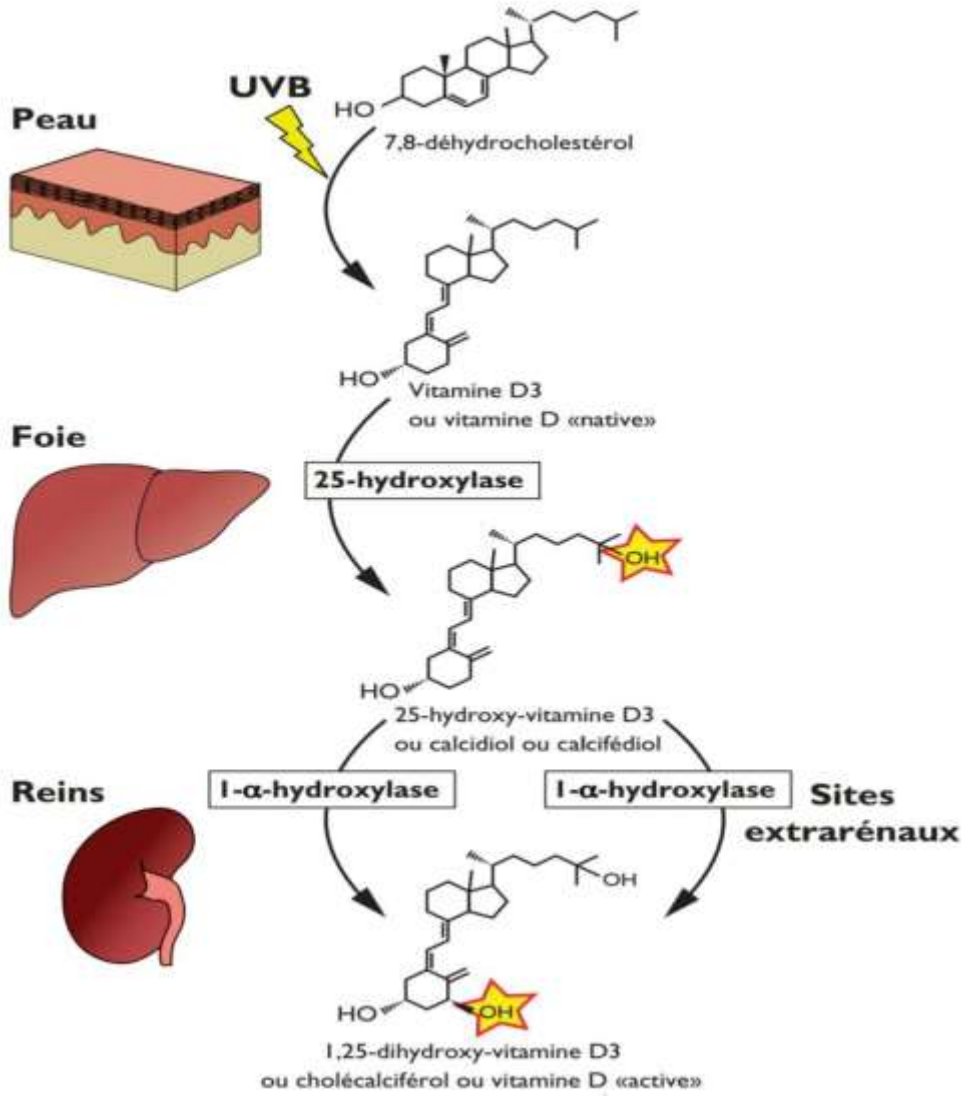


Figure II. 3 Biosynthèse de la vitamine D (Ernandez.2012).

B-Hydroxylation hépatique

Au niveau du foie, la vit D va subir sa première transformation. Les enzymes responsables de cette réaction sont des hydroxylases, enzymes à cytochrome P450 (CYP450), principalement le CYP2R1, **(Bouillon, et *al.* 2008)**et plus faiblement le CYP27A1, le CYP3A4 et le CYP2J2.

Le calciférol subit une hydroxylation en position 25, on obtient le calcidiol ou 25-hydroxy cholécalciférol 25(OH) vit D **(Schuster. 2011).** Cette étape semble être très peu régulée **(Girgis, et *al.* 2013).** La forme hydroxylée obtenue regagne la circulation générale. Complexée à la DBP pour laquelle elle possède une forte affinité, le calcidiol a une demi-vie d'environ 3 semaines dans le plasma. Il représente bien les réserves en vitamine D, ce qui fait

de lui le marqueur sérique du statut en vitamine D de l'organisme, mesuré lors des dosages sanguins (figure 4) **(Duson, et *al*.2005 ; Schuster. 2011).**

C- Hydroxylation rénale

La 25(OH) vit D est ensuite soit réexcrétée dans la circulation sanguine, soit transloquée à la mitochondrie pour subir la deuxième hydroxylation en position 1, aboutissant ainsi à la synthèse du 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)$_2$ vit D) ou calcitriol, considérée comme la principale forme active de la vit D **(Duson, et *al*.2005).** Cette hydroxylation en position 1 est assurée par le cytochrome P450 27B1 (CYP27B1), fortement exprimée au niveau du rein **(Schuster. 2011)**. L'activité du CYP27B1 est très étroitement régulée par différents paramètres du métabolisme phosphocalcique (figure 4). Elle est principalement stimulée par la parathormone (PTH) et une calcémie basse, tandis qu'elle est inhibée par le Fibroblast growth factor23 (FGF23) et la concentration circulante de 1,25(OH)$_2$ vit D, selon un mécanisme classique de rétrocontrôle négatif. La demi-vie de la 1,25(OH)$_2$ vit D est très courte (environ 4 h) et sa concentration est mille fois inférieure à celle de la 25(OH) vit D **(Duson, et *al*.2005).**

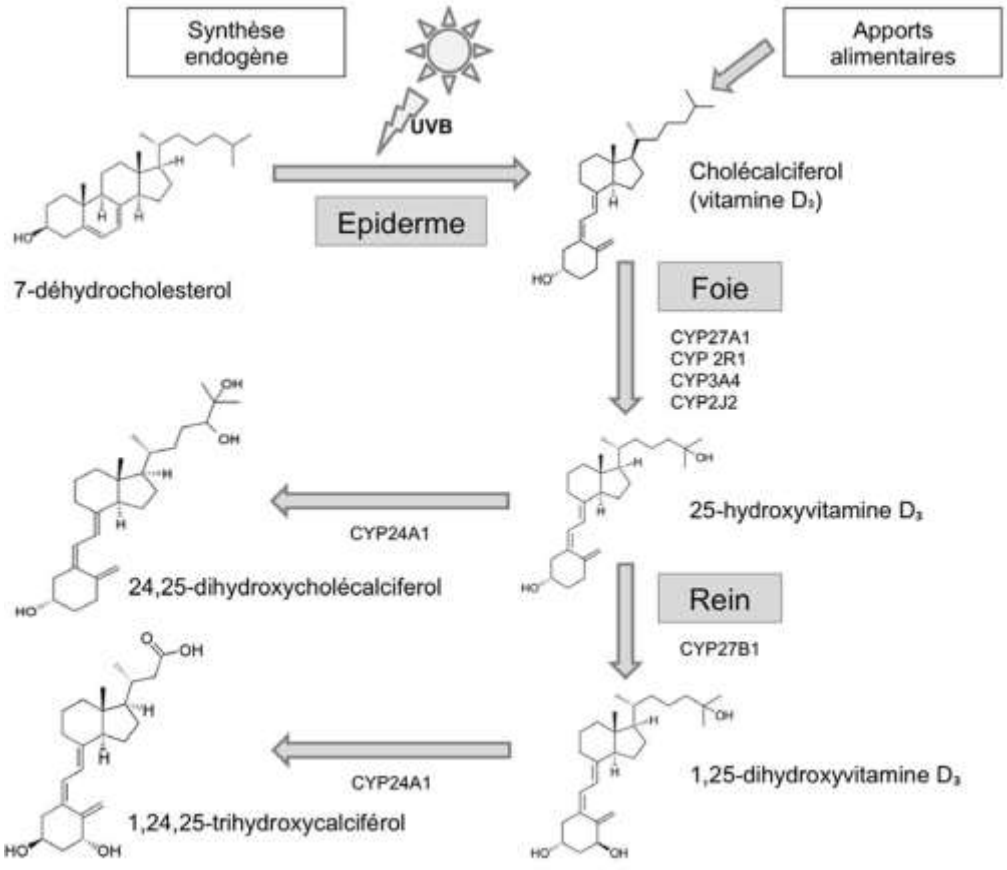


Figure II. 4 Métabolisme de la vitamine D (Jean-François Lardeire. 2014).

D- Hydroxylation extra-rénale

D'autres organes autre que le rein sont capables d'hydroxyler la 25(OH) vit D en position 1 car la CYP27B1 est présente dans d'autres cellules, telles que : les kératinocytes, les adipocytes, les lymphocytes, les macrophages, les cellules β du pancréas, les cellules parathyroïdiennes. Cette synthèse se fait davantage dans certaines conditions, comme la grossesse, l'insuffisance rénale chronique, la granulomatose ou encore la polyarthrite rhumatoïde. Quand l'hormone est synthétisée dans des tissus extrarénaux, elle a une activité autocrine ou paracrine **(Bouillon, et *al.* 2008).**

Contrairement à la synthèse rénale, la synthèse extra-rénale de la $1,25(OH)_2$ vit D ne semble pas être régulée par la PTH ou la calcémie **(Girgis, et *al.* 2013).**

*** Catabolisme**

Le métabolisme de la vit D est autorégulé via une voie d'inactivation **(Schuster. 2011).** En effet, le calcitriol induit l'expression de la 24-hydroxylase (CYP24A1) qui convertit la 25(OH) vit D_3 et la $1,25(OH)_2$ vit D_3 en métabolites inactifs ($24,25\ (OH)_2$ vit D et $1,24,25(OH)_3$ vit D) transformés ensuite en acide calcitroique inactif, ce dernier se retrouve excrété dans les selles par voie biliaire (**Holick. 2007).** D'autres enzymes de la famille des cytochromes P450 comme le CYP3A4 peuvent également dégrader le calcitriol dans le foie et l'intestin (figure 4) **(Zhou, et *al.* 2006).**

II.1.5 Régulation du métabolisme de la vitamine D :

II.1.5.1 Régulation de la synthèse

A- La régulation hépatique

Au niveau du foie, La concentration de la 25 (OH) vit D_3 est peu régulée ; la production de25 (OH) vit D_3 est proportionnelle à la quantité de vit D ingérée ou synthétisée dans la peau **(Guilland. 2015).** Ce phénomène pourrait s'expliquer par l'existence de différentes formes de 25- hydroxylase : le CYP2R1, le CYP27A1, le CYP3A4 et le CYP2J2 **(Souberbielle, M. 2013).**

La CYP27A1, impliquée dans la formation de la 25 (OH) vit D_3, est régulée par PPAR α et γ (peroxisome proliferator activated receptor) **(Post et *al.*2001;Quinn et *al.* 2005)**, HNF4α (hepatocyte nuclear factor) **(Chen. 2003)**, LXR (liver X receptor) **(Crestani et *al.* 2004)**, et SHP (small heterodimeric partner) qui a une activité de répression transcriptionnelle **(Eloranta. 2005).** (figure 5).

B. La régulation rénale

Dans les reins, l'activité du CYP 27B responsable de la production de 1,25 $(OH)_2$ vit D_3 est étroitement régulée. Elle est principalement stimulée par : le calcium, le phosphore, la PTH, le FGF23 **(Guilland. 2015),** et la vit D elle-même par un rétrocontrôle négatif pour limiter les risques de toxicité [33] (figure 5).

- **La parathormone** : est le principal régulateur positif de la production de 1,25 $(OH)_2$ vit D_3 au niveau du rien, elle intervient en augmentant l'activité du promoteur de la CYP27B1 **(Guilland. 2015)**. La vit D exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de la PTH en inhibant la synthèse par les glandes parathyroïdes.
- **Le calcium et le phosphore** : l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie stimulent l'expression de la 1α hydroxylase. A l'inverse l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie l'inhibe **(ALLAIRE, 2013).**
- **Le FGF23** : est une hormone présente dans les cellules tubulaires du rien qui régule l'équilibre phosphocalcique, il effectue un rétrocontrôle négatif sur la 1α-hydroxylase et stimule la synthèse de la 24-hydroxylase (24 (OH)ase). Lorsque la concentration plasmatique en phosphate est élevée, il diminue sa réabsorption rénale**(Pekkinen, 2015; Shimada, et *al.* 2004).**
- **La vitamine D** : le taux de 1,25 $(OH)_2$ vit D circulant s'autorégule lui-même. En effet un excès inhibe la production et l'activité de la 1 α-hydroxylase (1 α (OH)ase) et stimule la 24-hydroxylase ce qui permet de réduire sa propre concentration. C'est un mécanisme de rétrocontrôle négatif qui permet d'éviter l'intoxication par la vitamine D **(Duson, et *al.*2005 ; Vidailhet, et *al*. 2012).**
- De nombreux autres facteurs interviennent également dans la régulation de la CYP27B1 comme l'IGF-1 (insulin-like growth factor 1), l'insuline ou la calcitonine **(Souidi et *al.* 2006).**

C. La régulation extra-rénale

Il est à noter cependant, que l'activité de la 1α hydroxylase extra-rénale n'est pas régulée, ni par la PTH, ni par le calcium et très peu par la 1,25 $(OH)_2$ vit D_3 contrairement à la 1α hydroxylase rénale, ainsi que des facteurs locaux telle que les cytokines ou les facteurs de croissance : le Tumor Necrosis Factor-alpha (TNFα) et l'interféron gamma (IFNγ) y stimulent la production de la 1,25$(OH)_2$ vit D **(Olmos-Ortiz, *et al.* 2015).**

II.1.5.2 Régulation du catabolisme

La dégradation de la vit D a lieu essentiellement dans le rien, elle dépend de la régulation de la CYP24A1. Cette dernière est régulée également par les apports phosphatés et par la PTH, qui inhibe l'expression de l'enzyme. Au contraire, la calcitonine et le récepteur nucléaire PXR (pregnane X receptor) induisent son expression. (Figure 5) **(Souidi et *al.* 2006).**

- **Le VDR** : est un facteur de transcription impliqué dans la régulation des gènes codant pour les enzymes influençant le taux de 1,25 $(OH)_2$ vit D : il stimule la transcription du gène codant pour la 24 (OH)ase et inhibe l'expression de la 1α (OH)ase et d'autre récepteur nucléaire le PXR **(Schlingmann KP, et *al*. 2011).**
- **Des acteurs du métabolisme phosphocalcique :** le FGF23, la calcitonine, les phosphates et la 1,25 $(OH)_2$ vit D stimuleraient l'expression du gène codant pour la24(OH)ase. A l'inverse, l'hypophosphatémie diminue la transcription du gène de la 24(OH)ase ainsi que l'hypercalcémie et la PTH **(Souidi et *al.* 2006).**

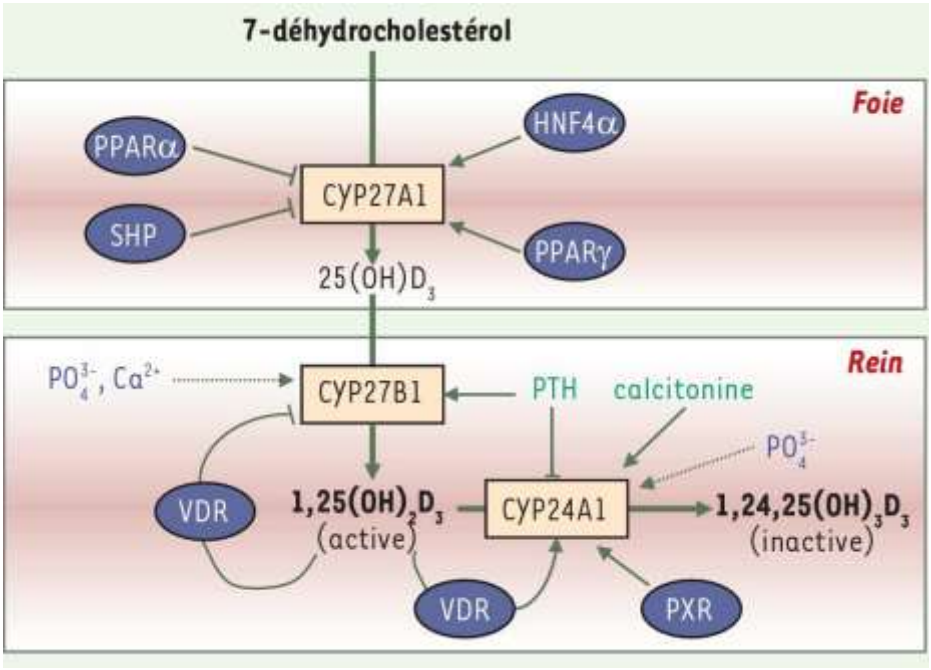


Figure II. 5 Régulation du métabolisme de la vitamine D3 par les hormones, les minéraux et lesrécepteurs nucléaires

(Souidi et *al.* 2006).

II.1.6-Récepteur et mécanisme d'action de la vitamine D

La 1,25 $(OH)_2$ vit D exerce des effets génomiques et non génomiques par un couplage avec son récepteur spécifique qui est le VDR **(Carlberg. 2009).**

II.1.6.1- VDR : Vitamin D Receptor

Le VDR appartient à la superfamille des récepteurs hormonaux nucléaires activables par la fixation d'un ligand. Le calcitriol est le ligand naturel du VDR (figure 6) **(Norman. 2008).**

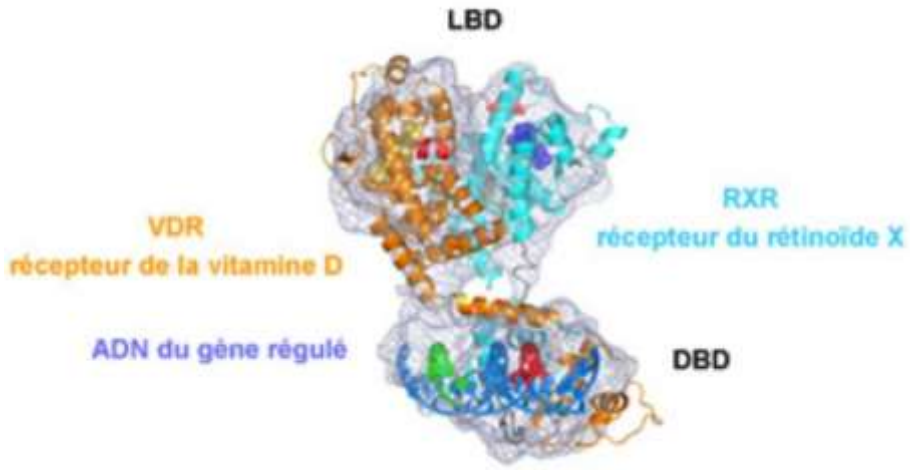


Figure II. 6 Aperçu d'architecture 3D de deux récepteurs

L'Aperçu d'architecture 3D de deux récepteurs, le VDR (récepteur de la vitamine D) et son partenaire RXR (récepteur du rétinoïde X, un dérivé de la vitamine A), après reconstruction 3D à partir des images des particules individuelles. Le filet mauve représente la carte 3D expérimentale obtenue par cryo-ME. Les sites de liaison spécifiques sur le fragment d'ADN (ou DNA en anglais) sont indiqués en vert et rouge, les domaines de liaison de l'ADN (DBD) et de liaison du ligand (LBD) sont indiqués **(Orlov, et al. 2012).**

- Le VDR comme tous les récepteurs nucléaires, présente une organisation modulaire. Il comporte entre autres cinq domaines (figure 6 et 7) :

Le domaine N-terminale A/B dépourvu de la fonction de transactivation **(Tiphaine HUET. 2010).**

- Le domaine C liant l'ADN, DBD (DNA Binding Domain), permet la reconnaissance entre VDR et éléments régulateurs de l'ADN. Domaine nécessaire à la translocation du VDR dans le noyau **(Velayoudom. 2012).**
- Le domaine D ou la région charnière, permet l'orientation relative du domaine C par rapport au demain E **(Tiphaine HUET. 2010).**
- Le domaine E liant le ligand, LBD (Ligand Binding Domain) responsable de l'affinité de liaison au ligand et dans lequel se localise la zone de liaison sélective au RXR.

Malgré le fait que le calcitriol puisse adopter un certain nombre de conformations, un VDR putatif donné n'acceptera qu'une conformation unique dans sa poche LBD **(Velayoudom-Cephise FL. 2012).**

- Le domaine F est absent du VDR **(Tiphaine HUET. 2010).**

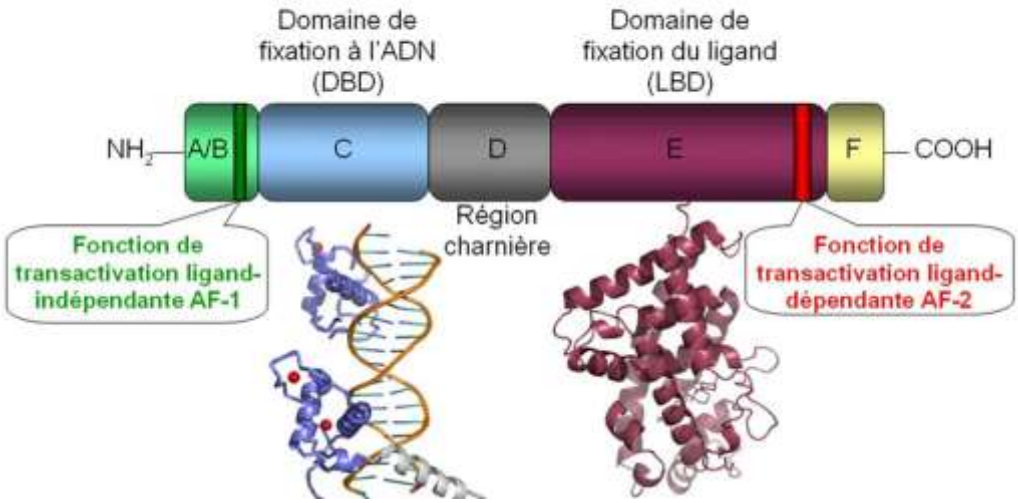


Figure II. 7 Organisation modulaire conservée dans la superfamille des récepteurs nucléaires

Les différents modules sont représentés par des rectangles. Les structures cristallographiques du DBD (dimère des DBDs de VDR et RXR en présence d'ADN), de la région charnière et du LBD du VDR sont également représentées dans le même code couleur (PDB 1YNW et 1DB1). Les atomes de zinc sont indiqués par des sphères rouges **(Tiphaine HUET. 2010).**

Ce VDR est exprimé dans la plupart des types cellulaires donc il est exprimé dans tous les tissus principalement l'os, l'intestin, les reins, les glandes parathyroïdes, ce qui signifie que toutes les cellules ou presque sont des cibles potentielles du calcitriol. La distribution ubiquitaire du VDR permet d'expliquer le grand nombre de gènes dont la régulation est sous la dépendance directe ou indirecte de la 1,25$(OH)_2$ vit D **(Bouillon, et *al.* 2008).**

II.1.6.2 Mécanisme d'action

Il y a deux types d'action de calcitriol : des actions génomiques et des actions non génomiques.

II.1.6.2.1 les actions génomiques de la vitamine D

La fixation de la 1,25 $(OH)_2$ vit D au VDR entraine un changement de conformation de ce dernier. Le couple VDR-vit D est transporté vers le noyau de la cellule où il s'hétérodimérise avec le récepteur X aux rétinoïdes RXR (retinoid X receptor), cet hétérodimère va se fixer par le DBD du VDR à l'ADN au niveau des sites appelés Eléments de réponse de la vit D (VDRE) contenus dans les régions promotrices de gènes cibles et régule ainsi la transcription de leur ARN messager (figure 8) **(Rodríguez-Ortiz, et *al*. 2014).**

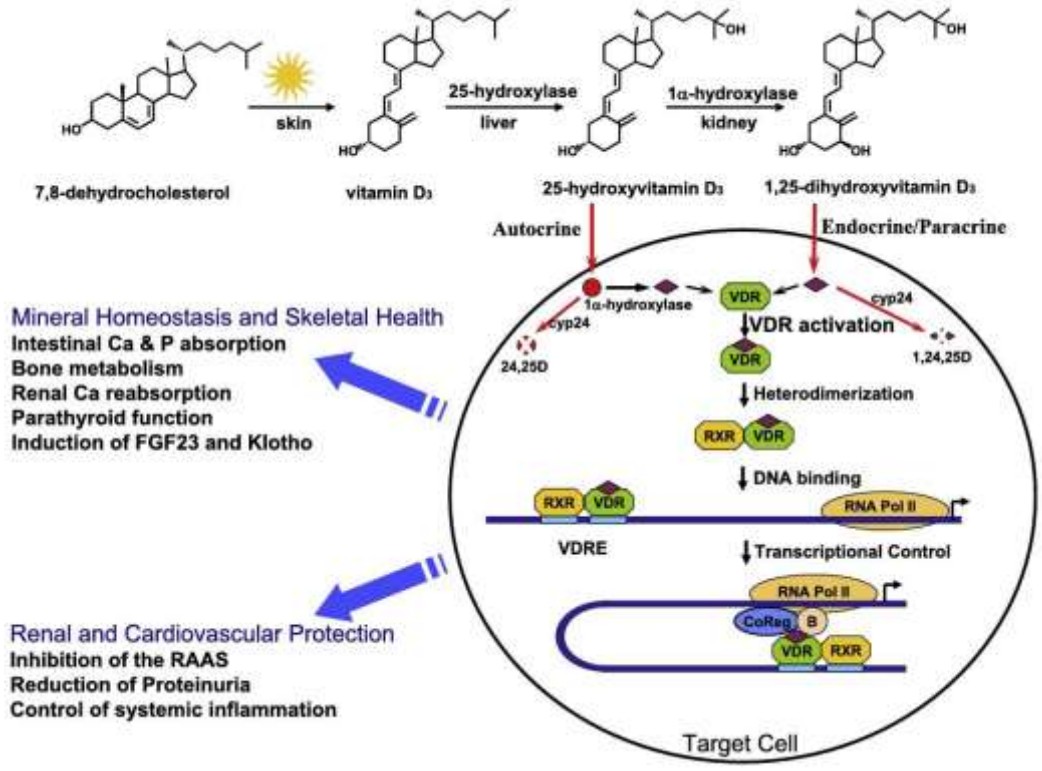


Figure II. 8 Les effets bénéfiques de l'activation du VDR (Dusso, et al. 2011)

II.1.6.2.2 Les actions non génomiques de la vitamine D

La vit D peut également avoir une action non génomique, Dans ce cas, la 1,25 $(OH)_2$ vit D se lie à une protéine de liaison présente dans la membrane des cellules : la Protein disulfide isomerase Family A member 3 (Pdia3), également appelée : ERp57, Glucose-Regulated Protein 58 (GRP58) ou Membrane Association Rapid Response Steroid binding protein (1,25D3-MARRS). La liaison du calcitriol à ces récepteurs membranaires induit une augmentation rapide de l'absorption du calcium dans l'entérocyte **(Nemere, et al. 2010).**

En effet, lorsque la 1,25 $(OH)_2$ vit D se fixe au récepteur Pdia3 et l'active, elle stimule la Protéine Kinase C (PKC) et la Mitogen-Activated Protein kinase (MAP kinase), les

phospholipases A2 et C, ainsi que l'ouverture de canaux calciques, à l'origine de cette réponse rapide **(Lardeire. 2014).**

II.1.7 Les fonctions biologiques de la vitamine D

On distinguera les actions dites classiques (essentiellement réalisées par la voie endocrine), concernant le métabolisme osseux, et des actions non classiques (voie autocrine et paracrine) **(Cavalier. 2009).**

II.1.7.1 Les effets classiques de la vitamine D

Le rôle principal de la vitamine D est de maintenir l'homéostasie phospho-calcique, entraînant une augmentation de la calcémie et de la phosphatémie **(Cavalier. 2009).**

II.1.7.1.1 Rappel sur le métabolisme phosphocalcique

La régulation du métabolisme phospho-calcique est sous la dépendance d'un double système hormonal composé d'une part de la parathormone et d'autre part de la vit D. Ces deux systèmes assurent l'homéostasie calcique en jouant sur l'absorption du calcium digestif, sur l'excrétion urinaire du calcium et sur la mobilisation du calcium osseuse. Les métabolismes du phosphore et du calcium sont étroitement liés et régulés par les mêmes hormones. 99 % du calcium et du phosphore se trouvent dans le squelette (et les dents) sous forme d'hydroxyapatite phosphocalcique et 1 % dans le milieu intérieur dont 0,9 % dans les cellules**(Pierre. 2000 ; Souberbielle. 2009).**

Dans le plasma, le calcium existe sous trois formes : lié eux protéines principalement l'albumine, complexée au citrate et au phosphate et le calcium libre, cette dernière forme est la forme active du calcium.

Les modifications de la concentration plasmatique de l'albumine (Alb) affectent la concentration totale du calcium, différentes formules ont été proposées pour calculer la concentration attendue en calcium total, par rapport à une concentration en albumine supposée normale.

L'une de ces formules les plus utilisée est :

Calcule de la calcémie « corrigé »

Si la concentration plasmatique de l'albumine est [Alb] g/l et le calcium total mesuré [Ca] mmol/l.

Pour [Alb]< 40, calcémie corrigée = [Ca]+0.02*{40-[Alb]} mmol/l.

Pour [Alb]> 45, calcémie corrigée = [Ca]-0.02*{[Alb-45]} mmol/l. **(William. 2005).**

La vit D circule liée à des protéines de transport (albumine et VDBP) et sous une forme libre. Des études récentes ont montré que la 25 (OH) vit D libre ou biodisponible pourrait être un paramètre intéressant pour le métabolisme phosphocalcique. Ces études se basent sur des formules utilisant la VDBP, l'albumine, et des constantes d'affinité **(Cavalier, et *al.* 2014).**

Les phosphatases alcalines (PAL) sont des métallo glycoprotéines liées aux membranes cellulaires qui catalysent à pH alcalin l'hydrolyse d'esters monophosporés.

Les PAL sont le reflet de l'activité des ostéoblastes. Les étiologies osseuses sont multiples :

rachitismes carentiels/ vitaminorésistants /hypophosphatémies, ostéogénèse imparfaite, tumeurs osseuses primitives ou secondaires **(Lienhardt. 2012).**

I.1.7.1.2 Rôle de la vitamine D dans le métabolisme phosphocalciques

La vit D agit principalement à trois niveaux du métabolisme phosphocalcique qui sont l'intestin (absorption), le rein (excrétion) et l'os (stockage) auxquels il faut ajouter une action au niveau des glandes parathyroïdiennes **(Holick. 2007 ; Esterle L. 2010).**

Au niveau de l'intestin : Dans la cellule intestinale, la $1,25(OH)_2$ vit D_3 induit la synthèse d'une protéine : la trasient receptor potential cation channel, family V, member 6 (TRPV6). Cette dernière crée un canal calcique au niveau de la bordure en brosse apicale de l'entérocyte permettant l'entrée du calcium dans la cellule. L'entrée du phosphore est quant à elle favorisée par une protéine : la NPT2b, qui est un cotransporteur sodium-phosphate dont la synthèse est également favorisée par le calcitriol et agissant de la même manière que la TRPV6 (figure 9)**(Christakos, et *al.* 2014 ; Mallet. 2014).**

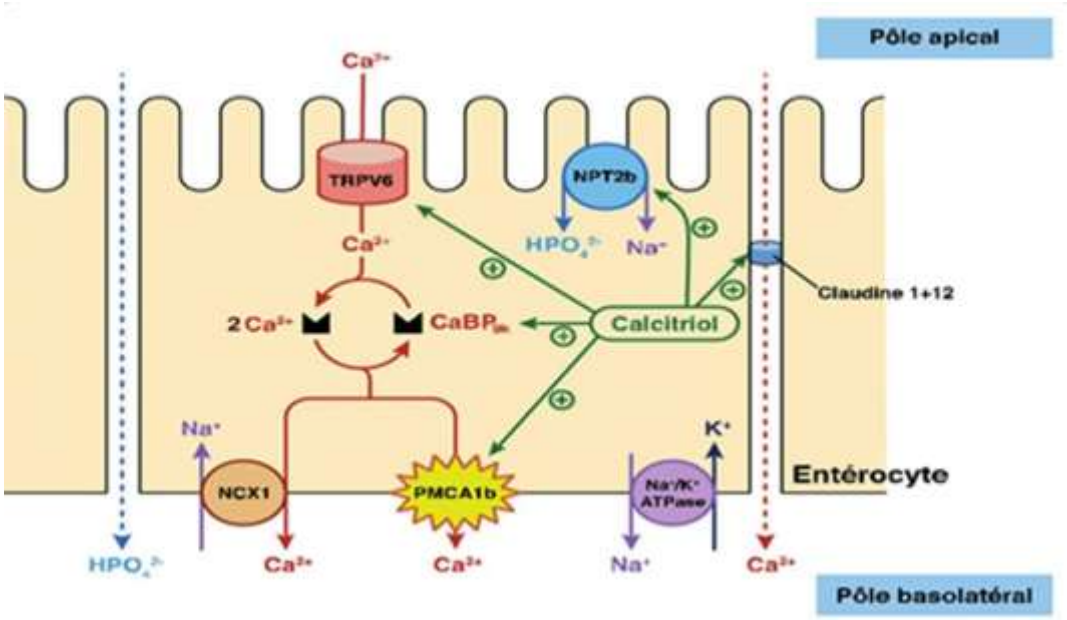


Figure II. 9 L'absorption digestive du calcium au niveau de l'entérocyte

(Courbebaisse. 2011).

- **Au niveau de l'os :** La vit D active de façon directe la résorption osseuse en favorisant la différentiation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes **(Covili, L. Jacob .2002).** Le calcitriol est un puissant régulateur de la production et de la concentration plasmatique de FGF23 (figure 10) **(Prie, et *al.* 2009).**
- **Au niveau du rein** : le calcitriol participe à sa propre régulation (inhibe la 1α-hydroxylase et stimule la 24-hydroxylase) et augmente la réabsorption du calcium et des phosphates. La 1,25 $(OH)_2$ vit D augmente la réabsorption du calcium au niveau du tube contourné distal, par stimulation de la TRPV5 qui permettant la réabsorption de calcium par la cellule rénale, ainsi que l'expression des calbindine facilitant son transport intracellulaire. La réabsorption du phosphore au niveau proximale se fait en partie grâce à des co-transporteurs sodium/phosphates (NPT2a et NPT2c) exprimés au pôle apical des cellules tubulaires. Leur expression est stimulée par le calcitriol et réduite par la PTH et le FGF23 (figure 10)**(Duson, et *al.*2005 ;Courbebaisse. 2011;Briot, et *a*l. 2009).**
- **Au niveau des glandes des glandes parathyroïdes :** La 1,25 $(OH)_2$ vit D exerce un rétrocontrôle négatif sur les glandes parathyroïdes en inhibant la synthèse et la sécrétion de PTH par les parathyroïdes. Elle exerce également un rétrocontrôle sur la croissance des cellules parathyroïdes (figure 10) **(Tonson la Tour, et *al.* 2012).**

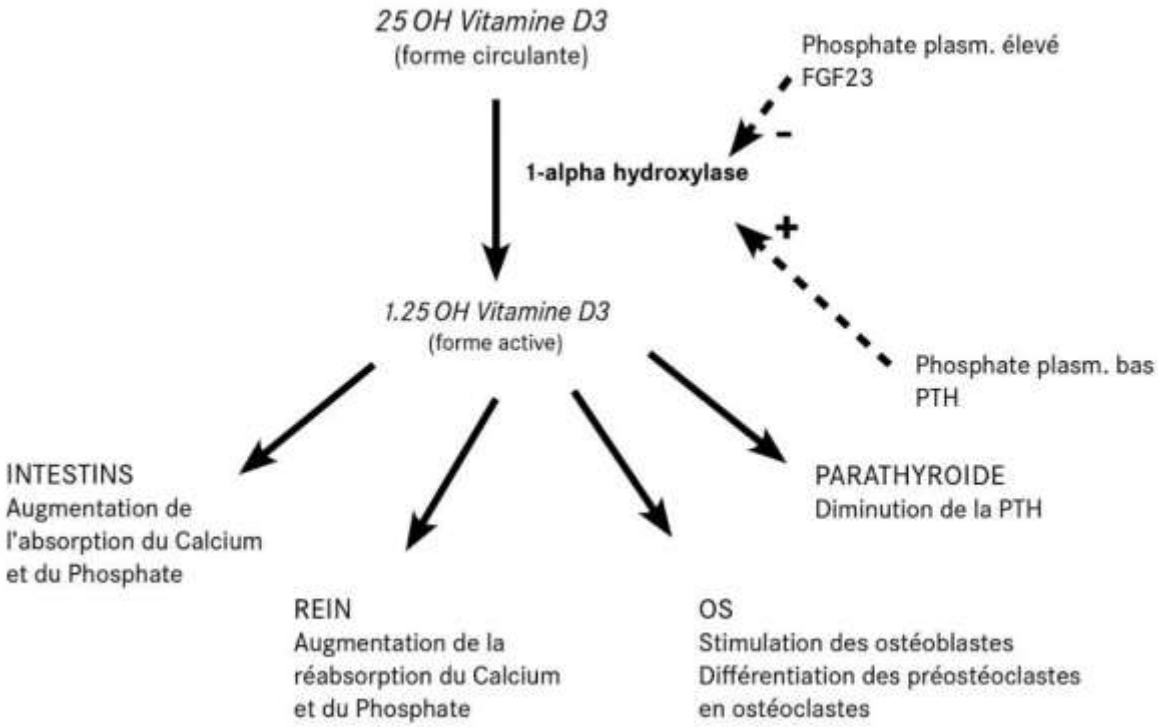


Figure II. 10 Actions de la vitamine D

(Tonson la Tour, et al. 2012).

II.1.7.2 Les effets non classiques de la vitamine D

A côté de son rôle bien établi dans la régulation de l'homéostasie phosphocalcique, la vitamine D possède d'autres fonctions physiologiques (figure11).

- **Vitamine D et douleurs musculaires** :

Il est bien connu que le rachitisme/ostéomalacie s'accompagne de douleurs et de faiblesse musculaire **(Zhu, et *al.* 2006).**

Une étude transversale, réalisée chez 4 100 patients ambulatoires âgés de plus de 60 ans, objective une diminution de la fonction musculaire chez les sujets dont le taux sérique de vit D est inférieur à 40 ng/ml **(Briot, et *a*l. 2009).**

Les effets musculaires de la vit D sont liés à la présence de VDR dans les cellules musculaires, sur lesquelles la 1,25 $(OH)_2$ vit D peut avoir un effet direct d'une part sur l'augmentation de la surface des fibres musculaire de type II, et d'autre part à une activation de la PKC qui favorise l'augmentation du pool calcique intracellulaire nécessaire à la contraction musculaire **(Cavalier. 2009).**

- **Vitamine D et maladie cardiovasculaire**

Une carence en vitamine D peut altérer le système cardiovasculaire. Le VDR serait exprimé également par les cellules endothéliales des vaisseaux et dans les cardiomyocytes.

Un effet de la vitamine D sur la pression artérielle a également été établi. La $1,25(OH)_2$ D_3 contrôle l'expression du gène de la rénine, et lorsque le gène du VDR est invalidé, il s'en suit une hypertension artérielle avec rénine élevée **(Tagliabue, et al. 2015).**

- **Vitamine d et diabète**

Des études expérimentales in vitro et in vivo ont montré chez les animaux (souris et rats) que l'administration de vit D semble empêcher le développement du diabète de type I **(Bernard, et *al.* 2012).**

L'effet de la vitamine D sur l'activité des cellules β du pancréas a été montré in vitro. La vit D stimule la sécrétion d'insuline. Une diminution de la vit D s'accompagne d'une augmentation de la glycémie et d'une diminution de la sécrétion d'insuline associée à une insulinorésistance **(Briot, et *a*l. 2009).**

On retrouve, d'autre part de nombreuses relations entre vitamine D et diabète :

- La vit D stimule l'expression du récepteur de l'insuline et le transport de glucose en réponse à l'insuline. Ces résultats fournissent la preuve que la vit D_3 agit comme stimulateur génomique de la réponse insulinique dans le contrôle du transport du glucose.
- La vit D_3 active directement le peroxisome proliferator receptor δ (PPARδ) dans les muscles et le tissu adipeux régulant ainsi les sources énergétiques d'origines lipidique et glucidique.
- La vit D_3 maintient l'homéostasie calcique essentielle dans le processus cellulaire de réponse à l'insuline, dans le muscle squelettique et le tissu adipeux. Deux études ont montré que la vit D_3 améliore la sensibilité post prandiale à l'insuline chez les sujets susceptibles de présenter une insulinorésistance **(Bernard, et *al.* 2012.)**

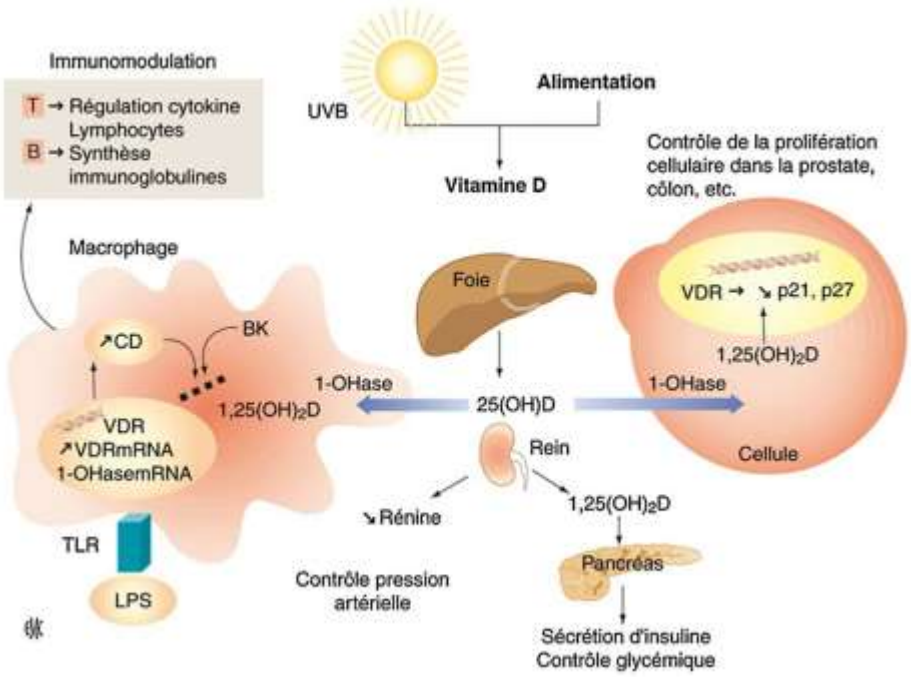


Figure II. 11 Actions non calciques ou squelettiques de la vitamine D_2

et mise en évidence de la synthèse autocrine de 1,25(OH) vit D. BK : bacille de Koch; VDR : récepteur vitaminique D; CD : cathélicidine ;TLR : toll like receptor ; LPS : lipopolysaccharide ; mRNA : messenger Ribonucleic acid **(Mallet. 2014).**

II.2 L'hypovitaminose D

L'hypovitaminose ou déficit en vit D est un désordre fréquent dont le principal tableau clinique est représenté par des manifestations osseuses, il toucherait environ un milliard de personnes dans le monde, **(Vincent. 2011 ; Khalid et *al.* 2013).**affectant tous les tranches d'âge **(Virginie, et al . 2013).**

II.2.1 Définition de l'hypovitaminose D

Le taux de 25 (OH) vit D sérique est le paramètre biologique qui définit le statut vitaminique D et non pas la 1,25 $(OH)_2$ vit D qui est une hormone. Dans une carence vitaminique D, la 1,25 $(OH)_2$ vit D_2 sérique peut être normale, basse ou élevée dépendant de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne et du FGF 23**(Bernard, et *al.* 2012 ;Jean-Claude Souberbielle. 2014).**

Le taux sanguin optimal de vit D est supérieur à 30 ng/ml. Lorsque qu'un déficit est observé, on parlera soit d'une carence sévère, soit de déficience, soit d'insuffisance selon la gravité du déficit (tableau 2) **(Kennel KA, et al. 2010; Yang, et *al.* 2018)**. Selon le GRIO (groupe de recherche et d'information sur l'ostéoporose) les valeurs recommandées sont représentées dans le tableau ci-dessous : (**Yang, et *al.* 2018).**

Tableau II. 1 Valeurs recommandées de la vitamine D selon le GRIO

Statut en 25(OH) vit D Concentration (ng/ml)	Carence sévère <10
Déficit 10 à 20	Insuffisance 20 à 30
Suffisance >30	
Statut en 25(OH) vit D Concentration (ng/ml)	Carence sévère <10
Déficit 10 à 20	Insuffisance 20 à 30

- **La déficience en vitamine D :** est définie par certains experts comme un taux sérique de 25 (OH) vit D entre 10 à 20 ng/ml **(Jean-Claude Souberbielle.2012)**, lorsqu'elle est sévère et prolongée, elle a induit un défaut de minéralisation osseuse, lui-même responsable de rachitisme chez l'enfant et d'ostéomalacie chez l'adulte **(Kennel KA, et al. 2010; Pearce. 2010).**
- **L'insuffisance en vitamine D :** a été définie comme étant un taux de vit D au-dessous duquel il existe des effets délétères pour la santé, et en particulier pour l'os, un taux sérique de 25 (OH) vit D entre 20 et 30 mg/ml **(Jean-Claude Souberbielle.2012 ;(Cormier.2006).**

II.2.4 Les facteurs de risque d'hypovitaminose D

Actuellement de nombreux facteurs de risque de l'insuffisance en vit D ont été identifiés.

A. Phototype : La mélanine, responsable de la pigmentation cutanée et du phototype, absorbe une grande partie des rayons UVB, donc plus la peau est foncée, plus la photosynthèse est difficile.

Donc les personnes avec un phototype noir ont un taux de vit D plus bas que ceux ayant un phototype blanc cette association est montrée dans une étude de Harris et al**(Bischoff, et *al.* 2004 ; Harris SS. 2006).**

B. L'âge : Les personnes âgées ont une capacité plus faible à réaliser la photosynthèse cutanée de la vit D, leur concentration en provitamine D_3 au niveau cutané est plus faible que les personnes jeunes **(Holick. 2008).**Ces difficultés à synthétiser la vit D lorsque la peau vieillit, ont été confirmées par de nombreux auteurs parmi eux une étude de Holick et al.

C. Le sexe : La grossesse, la multiparité et l'allaitement entrainent des sur consommations de vit D pour assurer la calcification du squelette du bébé, ces derniers sont considérés comme des facteurs de risques supplémentaires d'hypovitaminose D **(Holick. 2008).**

D. Obésité : L'obésité va entrainer une séquestration de la vit D au niveau du tissu adipeux, diminuant ainsi sa biodisponibilité **(Holick. 2007 ; Florez, et *al*. 2007).** Des études montrent que les concentrations de 25(OH) vit D les plus basses sont significativement associées à un IMC (Indice de Masse Corporelle) plus élevé **(Holick. 2007).**

E. La géographie et la saison : La quantité d'UV qui arrive à la surface de la terre, dépend de la situation sur le globe (de la latitude, de la saison), de l'heure de la journée et de la pollution. Le taux de vit D est significativement corrélé avec la latitude : plus on se rapproche de l'équateur (plus la latitude est basse) et plus le taux de vit D est haut **(Holick. 2007 ; Carnevale, et *al*. 2001).**

De nombreuses études ont mis en lumière la variabilité du taux de 25 (OH) vit D en fonction de la saison : maximum en été et minimum en hiver**(Vieth et *al*. 2001).**

F. Mode de vie : le mode de vie : les habitudes vestimentaires, religieuses ou culturelles, celles de protection vis-à-vis du soleil ainsi que l'absence de pratique d'une activité physique ou sportive sont autant de facteurs de risque d'hypovitaminose D, y compris dans les régions fortement ensoleillées ; ces facteurs sont confirmés par l'IOF en 2009**(Virginie, et al . 2013).**

G. L'exposition solaire : en 2009 l'IOF montre que les activités en extérieur permettent une exposition plus régulière et prolongée et donc un meilleur statut vitaminique D [70].

CHAPITRE III

HYPERTENSION ARTERIELLE

Chapitre III : Hypertension artérielle

III.1- Tension et hypertension artérielle : Etat de connaissances

La pression artérielle normale de l'adulte est définie comme une pression systolique égale ou inférieure à 120 millimètres de mercure (mm Hg) et une pression diastolique inférieure ou égale à 80 mm Hg **(Ouologuem, 2005).** Toutefois, sur le plan cardio-vasculaire on considère comme normales des valeurs pouvant descendre jusqu'à 105mmHg pour la pression systolique et 60 mm Hg pour la pression diastolique **(O.M.S., 2013).**

Les causes les plus directes de l'HTA sont des causes surrénales ; phéochromocytome, hyperaldostéronisme primaire, syndrome de Cushing, ... On note également des causes iatrogènes et toxiques (les corticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens) et des causes rénales (les atteintes du parenchyme rénal, l'atrophie rénale unilatérale et la sténose de l'artère rénale que l'on appelle hypertension rénovasculaire) **(Chamontin, 2005).**

La prévalence croissante de l'hypertension est attribuable à la croissance démographique, au vieillissement et à des facteurs de risque comportementaux comme une mauvaise alimentation, un usage excessif du tabac et de l'alcool, un manque d'activité physique, une surcharge pondérale et l'exposition à un stress persistant. Les conséquences négatives de l'hypertension pour la santé sont encore aggravées du fait que beaucoup des personnes concernées présentent aussi d'autres facteurs de risque qui accroissent leurs probabilités d'être victimes d'un accident cardiaque ou vasculaire cérébral ou d'une insuffisance rénale. Parmi ces facteurs de risque figurent le tabagisme, l'obésité, l'hypercholestérolémie et le diabète sucré. Ces causent sont aussi les principaux facteurs de risque comportementaux intervenant dans d'autres maladies non transmissibles majeures comme les maladies cardio-vasculaires, le diabète, les maladies respiratoires chroniques et le cancer **(Nations Unies, 2011; in Daheur et Djeghballou, 2018).**

(Recommandations HTA ESH, 2013).

CATÉGORIE	SYSTOLIQUE (mm Hg)		DIASTOLIQUE (mm Hg)
Optimale	< 120	et/ou	< 80
Normale	< 130	et/ou	< 85
Normale élevée	130-139	et/ou	85-89
Grade 1	140-159	et/ou	90-99
Grade 2	160-179	et/ou	100-109
Grade 3	≥ 180	et/ou	≥ 110
Hypertension systolique isolée	≥ 140	et	< 90

Figure III. 1 Classification de l' HTA selon l'OMS

*** Facteurs de risque liés à l'HTA**

Age: La pression artérielle augmente avec l'âge. Cette augmentation est continue pour la systolique, alors que la diastolique s'abaisse après la soixantaine, probablement par un mécanisme de rigidification des artères **(Bara, 2016).**

Antécédents familiaux: Il existe un déterminisme génétique de l'hypertension artérielle essentielle. Des progrès énormes sont faits pour comprendre les relations héréditaires permettant de relier gènes et niveau de pression artérielle. Ces progrès sont, notamment, l'étude de gènes candidats codant pour des protéines jouant un rôle dans le contrôle de la pression artérielle ou encore le criblage du génome entier **(Bara, 2016).**

Excès pondéral: L'obésité est définie par l'indice de masse corporelle (IMC = poids/taille 2). Un IMC compris entre 26 et 29 traduit un surpoids, un IMC supérieur à 30 correspond à une obésité et un IMC supérieur à 39 traduit une obésité morbide **(Toul, 2012).** L'excès pondéral augmente de manière significative le risque d'HTA: Les personnes présentant une surchargepondérale ont plus de chance de développer ce genre de complications **(Pum et Cires, 2007).**

Dans bien de cas, le risque de complications dépend de la répartition du tissu adipeux excédentaire. Ainsi, une accumulation de graisses dans la région abdominale augmente les complications vasculaires **(Chrys, 2008).**

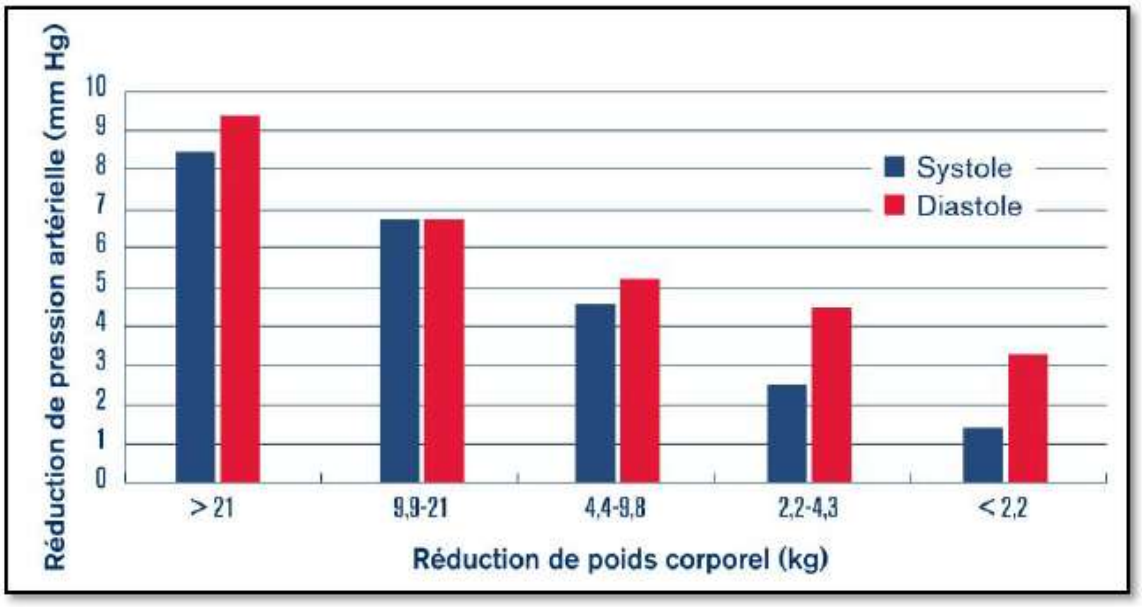


Figure III. 2 Réduction de la PA en fonction de la réduction du poids

(Schlienger, 2014).

Régime alimentaire : Un régime alimentaire trop riche en matières grasses animales et pauvre en fruits et légumes favorise l'hypertension artérielle. Une alimentation riche en sel, pauvre en potassium et en calcium constitue également un facteur favorisant incontesté. De même, une réduction de la consommation du sel est reconnue pour son effet antihypertenseur significatif **(M'buyamba, 2007).**

Alcool: Une consommation supérieure à 210 g d'alcool par semaine est associée à une prévalence plus élevée d'HTA **(Godet-Thobie et al, 2008).**

Tabagisme: La consommation de tabac a été associée à un risque plus élevée de développerprincipalement des coronaropathies, des accidents vasculaires cérébraux, des artérites des membres inférieurs et des anévrysmes de l'aorte abdominale aussi bien pour les fumeurs actifsque les fumeurs passifs **(Guillaume, 2015).**

Activité physique: La sédentarité est un facteur favorisant l'élévation de la pression artérielle. L'exercice physique régulier et modéré diminue les pressions systolique et diastolique d'environ 10 mm Hg **(Chrys, 2008).**

Stress: Les émotions négatives appliquées de façon chronique ou l'activation permanente de la vigilance de façons sévère entraînent une participation notamment du système nerveux orthosympathique avec élévation de pression artérielle. La réponse dépend de l'agent stressant, de sa durée, de sa perception par le sujet et de l'hérédité. L'hérédité hypertensive associée à un stress régulier s'accompagne d'une réponse orthosympathique plus importante

que lorsque cette hérédité stabsente. Le stress est considéré comme facteur aggravant **(Krzesinski, 2002).**

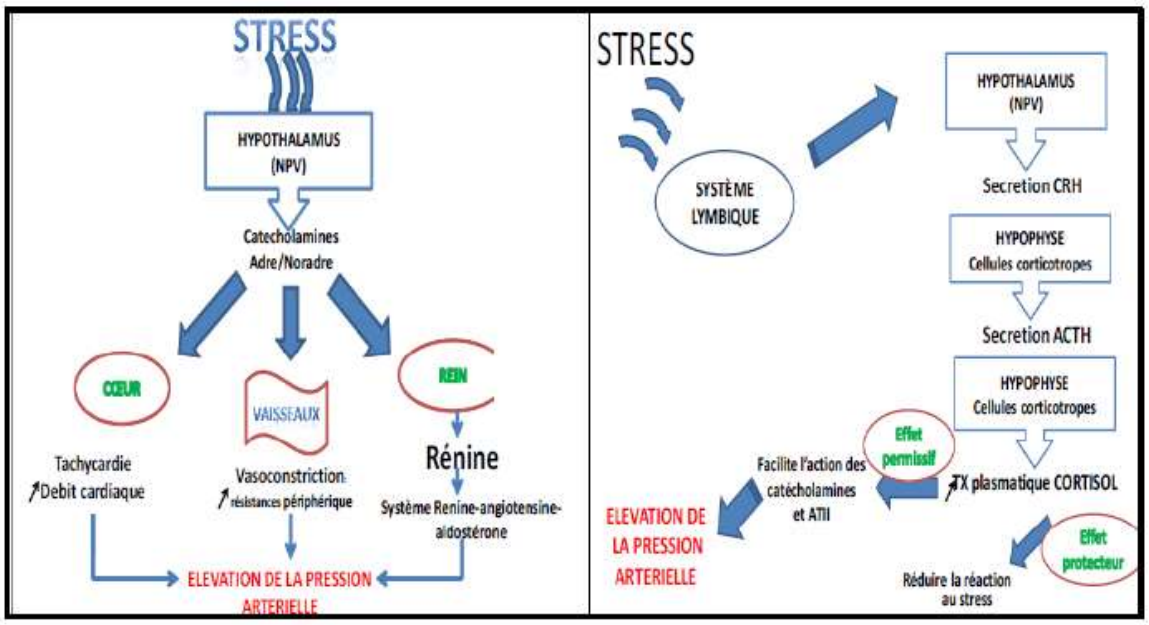


Figure III. 3 Mécanismes d'élévation de la PA au cours du stress (Nechar et Rahmouni, 2019).

Facteurs métaboliques :

- **Diabète :** l'hypertension artérielle (HTA) est associée au diabète de type 2 (DT2) dans 80% des cas, elle est plus fréquente particulièrement chez les personnes âgées diabétiques. Cette association HTA-diabète est responsable d'une majoration du risque cardiovasculaire avec survenue des évènements morbides cardiovasculaires et accélération de l'altération de la fonction rénale **(Diyane et al, 2013).**
- **La grossesse :** L'hypertension artérielle (HTA) est la complication médicale la plus courante pendant la grossesse **(Gifford et al, 2000).**
- **Potassium (K+) :** Un apport élevé en potassium entraîne une baisse de la tension artérielle par une excrétion urinaire favorisée de sodium. Une consommation insuffisante du potassium a, par contre, un effet presseur **(Chrys, 2008).**
- **Calcium (Ca++) :** est un médiateur de la vasoconstriction ou de la vasodilatation, ainsi il intervient dans la régulation de la pression artérielle **(Nechar et Rahmouni, 2019).** Le calcium alimentaire pourrait être associé à une faible tension artérielle **(Chrys, 2008).**

- **Magnésium (Mg++) :** est un élément essentiel à la vie, Il intervient dans de nombreux mécanismes essentiels à l'organisme. le magnésium pourrait être en lien avec la baisse de pression artérielle observée **(Nechar et Rahmouni, 2019).**

III.2- Physiopathologie

La régulation de la PA se réalise par 3 mécanismes ; nerveux, hormonaux et rénaux. La régulation à court terme (minutes, heures, jours) a à la base les mécanismes nerveux et hormonaux, et la régulation à long terme (semaines, mois) a à la base le mécanisme rénal **(Nechar et Rahmouni, 2019).**

III.2.1- Régulation à court terme

Le principal acteur de cette régulation à court terme est le système nerveux autonome (sympathique et parasympathique). Son action est assurée essentiellement par la partie du système nerveux autonome (SNA) constituant l'arc baroréflexe. Celui-ci permet un double contrôle du débit cardiaque et de la vasomotricité artérielle et veineuse. Ce type de régulation a pour but de tamponner les fluctuations de pression artérielle (PA) avec une cinétique extrêmement courte de l'ordre de quelques secondes **(Ribuot, 2012).**

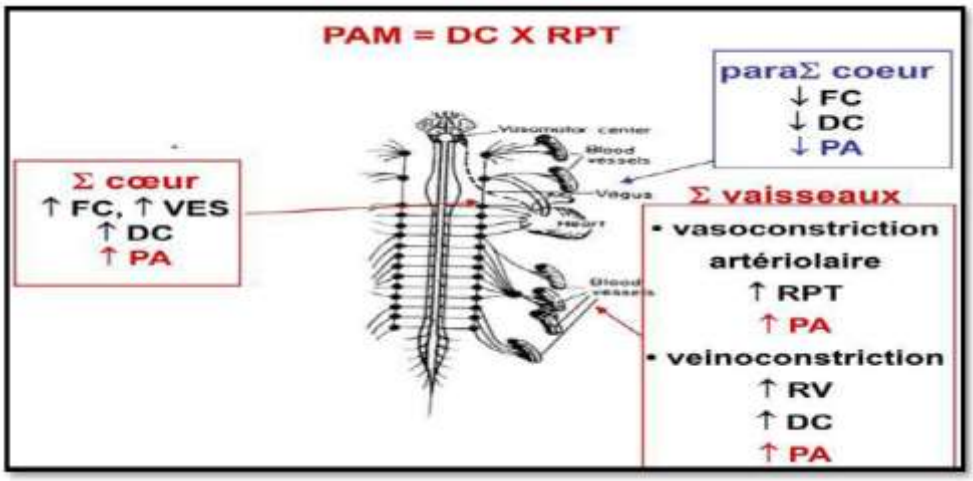


Figure III. 4 Arc baroréflexe

(Nechar et Rahmouni, 2019).

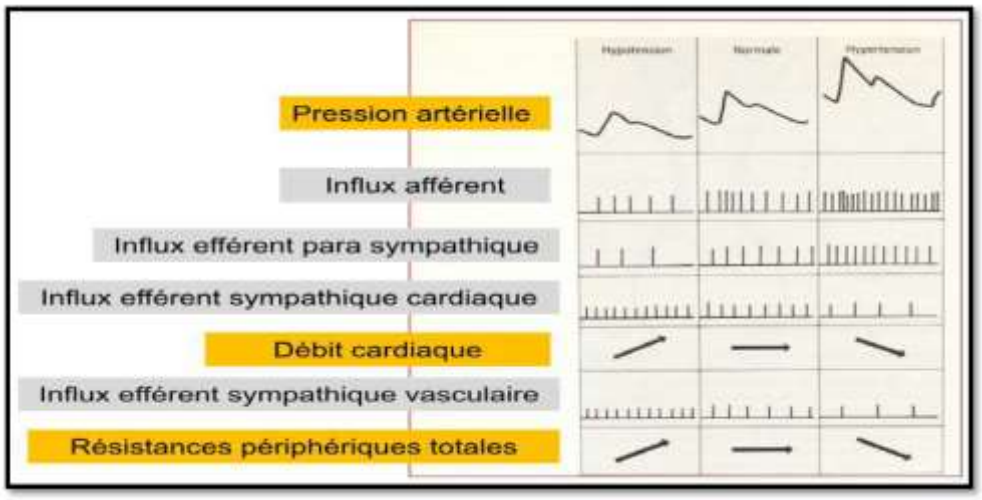


Figure III. 5 Mécanismes d'action immédiate (Nechar et Rahmouni, 2019).

III.2.2- Régulation à moyen terme

Cette régulation qui intervient à moyen terme (quelques minutes à quelques heures) fait surtout intervenir les régulations hormonales par leur effet vasomoteur systémique (angiotensine II, aldostérone, catécholamines, vasopressine, facteur atrial natriurétique et autre hormones) **(Nechar et Rahmouni, 2019).**

- **Système rénine angiotensine (SRAA) :**

L'organisation de ce système fait intervenir un peptide effecteur, l'angiotensine II, généré dans la circulation par une cascade enzymatique. Celle-ci est initiée par la rénine synthétisée et secrétée au niveau de l'appareil juxta glomérulaire du rein, qui clive l'angiotensinogène d'origine hépatique en un décapeptide inactif, l'angiotensine I. Celle-ci va être activée à son tour par l'enzyme de conversion (se trouvant principalement à la surface des cellules endothéliales, mais une certaine quantité est également libérée dans la circulation), conduisant à l'angiotensine II **(Nechar et Rahmouni, 2019).**

L'angiotensine II est une hormone pourvue de propriétés vasoconstrictrices très puissantes à la fois au niveau des vaisseaux artériels et veineux. Elle constitue également un stimulus physiologique de la sécrétion d'aldostérone, hormone minéralo-corticoïde d'origine Corticosurrénalienne, favorisant un accroissement de la réabsorption distale du sodium filtré par les glomérules des reins. Ainsi, par ce double mécanisme, de vasoconstriction et de rétention hydro sodée, l'angiotensine II entraîne une élévation de la pression artérielle **(Nechar et Rahmouni, 2019).**

La sécrétion de rénine, pourvoyeuse de la formation de l'angiotensine II, est régulée de façon très fine. Parmi les mécanismes régulateurs nous avons: la pression de perfusion rénale, la stimulation nerveuse sympathique via les récepteurs ß et le rétrocontrôle négatif par l'angiotensine II. Au contraire, la sécrétion de l'enzyme de conversion n'est pas régulée et ne catalyse donc pas une étape limitant de cette cascade protéolytique **(Nechar et Rahmouni, 2019).**

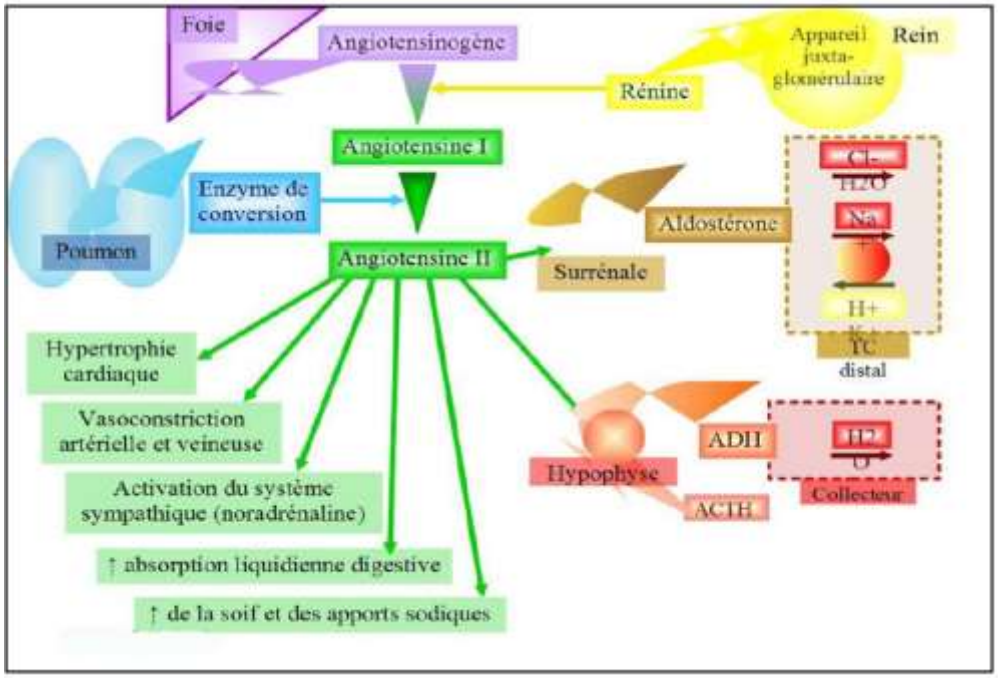


Figure III. 6 Système rénine-angiotensine-aldostérone

(Nechar et Rahmouni, 2019).

III.2.3- Régulation à long terme

Les mécanismes mis en jeu par cette régulation (qui n'est efficace qu'au bout de plusieurs heures ou quelques jours) agissent principalement sur le volume sanguin total par le jeu de l'excrétion rénale de sodium et d'eau. Il s'agit d'une régulation de la volémie par l'action du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA), du facteur natriurétique auriculaire (FNA), de l'ADH (vasopressine) et des facteurs "humoraux" moins connus (bradykinine, prostaglandines) **(Ribuot, 2012).**

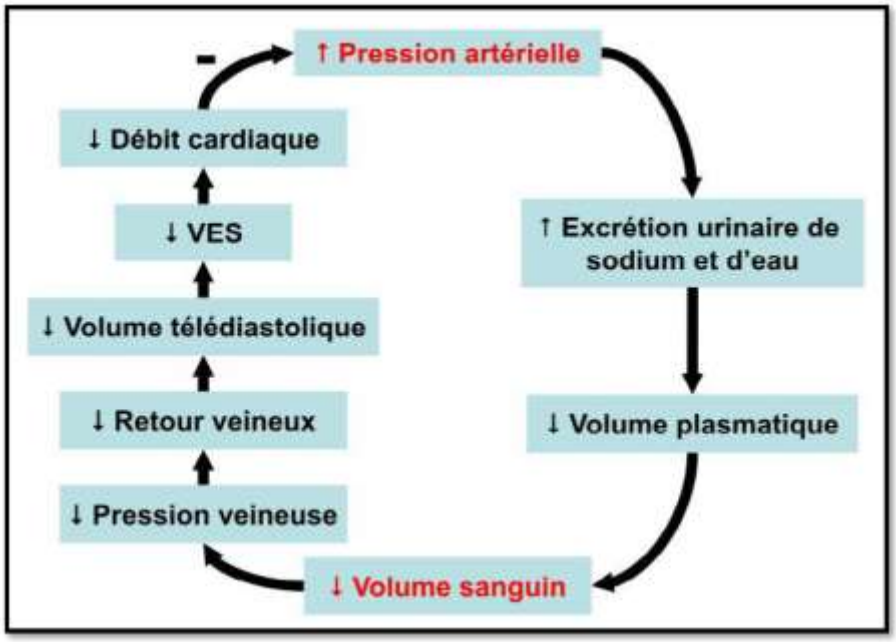


Figure III. 7 Mécanismes de régulation de la PA à long terme

(Nechar et Rahmouni, 2019).

III.3-Complications associées à l'hypertension artérielle

Les complications à long terme de l'hypertension engendrent des problèmes de santé. En effet, l'hypertension est l'un des principaux facteurs de risque vasculaire. Une hyperpression exercée en permanence sur la paroi des artères entraîne des anomalies et une rigidification de celles-ci. Cette détérioration est favorable au développement de plaques d'athérome. Selon les artères touchées, cette hypertension augmente le risque d'accident vasculaire cérébral, de cardiopathie ischémique (crise d'angor ou infarctus de myocarde), d'artériopathie des membres inférieurs et d'insuffisance rénale chronique. Aussi une hypertension artérielle peut entraîner une insuffisance cardiaque à long terme, puisque le cœur augmente son activité pour maintenir un débit constant. Le cœur va donc s'épuiser plus rapidement, cette suractivité va entrainer une hypertrophie ventriculaire gauche avec une perte de son activité contractile menant à l'insuffisance cardiaque. Les complications engendrées par l'hypertension sont loin d'être bénignes, on peut même qualifier l'hypertension de facteur de risque de comorbidité important **(Stef, 2015).**

Tableau III. 1 Les différents organes touchés par l'hypertension artérielle

(Djeghri ,2014).

	Complications directes	Complications indirectes (Athérosclérose)
Cœur	• Hypertrophie ventriculaire gauche • Insuffisance cardiaque • Insuffisance coronaire	• insuffisance coronaire
Cerveau	• Accident vasculaire cérébral hémorragique	• Accident ischémique transitoire
artères	• Anévrysme ou dissection de l'aorte	• Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
rein	• Néphroangio sclérose pouvant aboutir à l'insuffisance rénale	• Sténose des artères rénales

III.4-. Diagnostique de l'hypertension artérielle

Le diagnostic d'hypertension doit s'accompagner d'information sur les antécédents familiaux et cliniques du patient, d'un dossier précis d'enregistrements d'une tension artérielle systolique et/ou diastolique élevée et d'un rapport d'examen physique **(Franc, 2011; in Daheur et Djeghballou, 2018).**

D'autres examens comme une électrocardiographie (ECG), une échocardiographie ou une ultrasonographie vasculaire pourraient être envisagés dans certains cas. La réalisation d'analyses de laboratoire pourrait s'avérer nécessaire en vue de déceler la présence potentielle d'autres pathologies et de facteurs de risque, en particulier dans la recherche de la cause de l'hypertension secondaire **(Franc, 2011; in Daheur et Djeghballou, 2018).**

Le diagnostic d'urgence hypertensive est confirmé s'il survient une hausse très marquée de la tension artérielle s'accompagnant d'un risque de lésions aiguës des vaisseaux sanguins et des organes cibles. Bien qu'elles surviennent rarement, de telles situations d'urgence peuvent mettre la vie en danger et, par conséquent, commandent l'amorce d'un traitement sans délai. Des précautions particulières devront être prises durant le traitement afin d'éviter les chutes soudaines de la tension artérielle **(Franc, 2011; in Daheur et Djeghballou, 2018).**

Chapitre IV

Relation entre IRC, Vitamine D et HTA

Chapitre IV : Relation entre IRC, Vitamine D et HTA

IV.1- Rôle de la vitamine D dans la physiopathologie de l'insuffisance rénale :

IV.1.1- Vitamine D et métabolisme phosphocalcique dans l'insuffisance rénale chronique :

La vitamine D3 est connue de longue date pour ses effets osseux et son rôle dans la maladie osseuse rénale est clairement établi. La vitamine D active agit directement sur l'augmentation de l'absorption intestinale et la réabsorption tubulaire rénale de calcium, augmente la résorption osseuse et inhibe la sécrétion de PTH. Un déficit prolongé en vitamine D est la cause du rachitisme chez l'enfant et de l'ostéomalacie chez l'adulte.

Dans l'IRC, la perte de masse néphronique est associée à une diminution de l'activité rénale de la 1-a-hydroxylase et donc du taux circulant de1,25(OH)D3. Il en résulte une balance calcique négative et une élévation secondaire de la PTH (hyperparathyroïdie secondaire), responsables de la maladie osseuse rénale. Cet effet apparaît tardivement et est classiquement décrit au cours du stade 3 de l'IRC (taux de filtration glomérulaire l 30 ml/min).

La diminution de la fonction rénale est également associée à une rétention de phosphate survenant précocement (dès les stades 1-2). Des mécanismes adaptatifs se mettent en place influençant également le métabolisme de la vitamine D (figure 2). En particulier, FGF23 et Klotho sont deux protéines dont le rôle phosphaturique central vient d'être récemment décrit dans l'IRC. FGF23 et son corécepteur Klotho augmentent l'excrétion rénale de phosphate en inhibant l'expression du cotransporteur du phosphate (NaPi) dans les cellules tubulaires proximales. Dès le stade 1 de l'IRC, une diminution de l'expression de Klotho est observée et pourrait participer à la rétention de phosphate. **(Kuro. 2011).**

Parallèlement, l'expression de FGF23 augmente dès le stade 2 de l'IRC, favorisant l'élimination rénale de phosphate. Ce mécanisme adaptatif précoce préserve l'homéostasie phosphocalcique en prévenant l'élévation plasmatique de phosphate dans les premiers stades d'IRC. Dans les stades avancés de l'IRC, la concentration très élevée de FGF23 pourrait être délétère agissant comme une toxine urémique. **(Jüppner. 2011).**

Par ailleurs, FGF23 inhibe la 1-a-hydroxylase et la sécrétion de PTH.14 Réciproquement, l'élévation de la 1,25(OH) D3 a possiblement un effet inducteur sur l'expression de Klotho **(Kuro. 2011).** Et bouclant la boucle, la 1,25(OH) D3 a un effet inhibiteur bien décrit sur la sécrétion de PTH. Enfin, la PTH stimule la production de 1,25(OH) D3 et de FGF23.

L'urémie pourrait également inhiber l'hydroxylation hépatique de la vitamine D diminuant la production de 25(OH)D3**(Michaud, et al. 2010).** Klotho, FGF23, la PTH et l'activité de la 1-a-hydroxylase interagissent ainsi de manière complexe pour maintenir une calcémie normale et limiter l'élévation plasmatique de phosphate (figure 2). Ils influencent ainsi précocement le métabolisme de la vitamine D dans l'IRC. Lorsque l'insuffisance rénale progresse, ces mécanismes sont néanmoins dépassés et la phosphatémie s'élève (figure 3). L'hyperparathyroïdie persistante est responsable des conséquences négatives de l'IRC sur la minéralisation osseuse. Hyperphosphatémie et déficit en vitamine D sont deux candidats susceptibles d'expliquer l'excès de mortalité des patients en IRC. . **(Hruska, et al. 2011; Pilz,et al. 2011).**

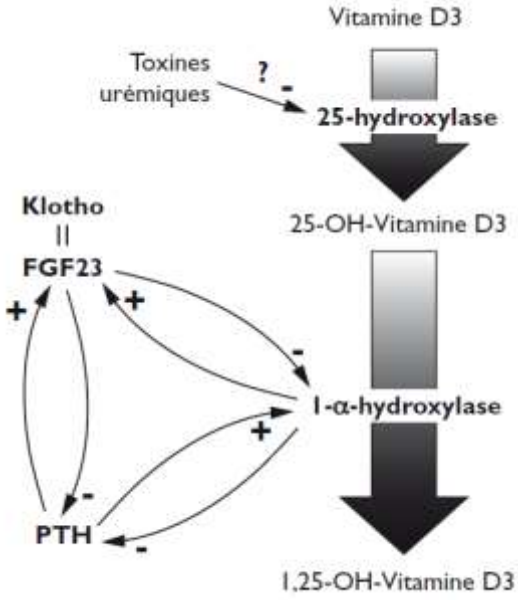


Figure IV. 1 Régulateurs du métabolisme de la vitamine D dans l'insuffisance rénale chronique

PTH : hormone parathyroïdienne.

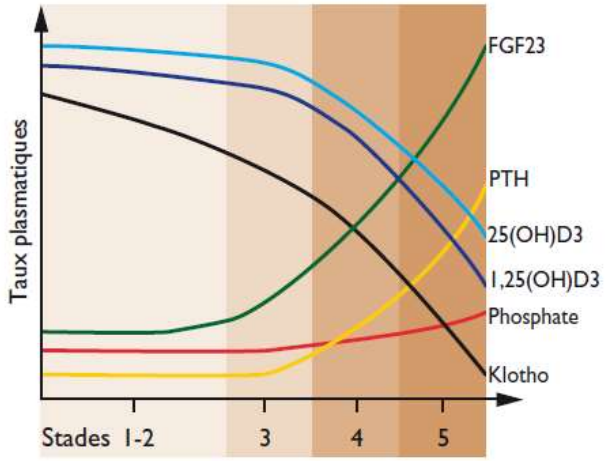


Figure IV. 2 Evolution des régulateurs du métabolisme phosphocalcique au cours de la progression de l'insuffisance rénale chronique

IV.1.2- Insuffisance rénale chronique et déficit en vitamine D

L'IRC dès ses premiers stades est également un facteur de risque important de déficit en 25(OH)D3. La prévalence d'insuffisance et de déficit en vitamine D est ainsi de l'ordre de 75% et 30% respectivement dans l'insuffisance rénale chronique, **(Bouchard, et al. 2009)** mais peut être largement supérieure dans certaines séries. **(Bouchard, et al. 2009).** La prévalence d'un déficit en vitamine D augmente avec l'aggravation de la fonction rénale de manière indépendante de l'âge, du sexe, du poids et de la race. **(Chonchol. 2007).** La diminution de la 25(OH)D3 corrèle par ailleurs à la baisse de la 1,25(OH)D3 indépendamment du stade de l'insuffisance rénale. **(Dusso. 2011).** La baisse de la 25(OH)D3 pourrait participer à la diminution de la 1,25(OH)D3 observée dans les stades avancés de l'insuffisance rénale, non pas en raison de la baisse de l'activité de la 1-a-hydroxylase, mais simplement par une diminution du substrat de cet enzyme. **(Jones. 2007; Dusso. 2011).** Les causes évoquées sont une exposition au soleil plus courte d'une population malade, un régime alimentaire appauvri en vitamine D, ou encore une production de vitamine D3 par la peau moins efficace à l'instar des personnes âgées de plus de 70 ans. **(Goldsmith, et al. 2011).** Récemment, une étude suggère également une diminution de l'activité de la 25-hydroxylase hépatique liée à l'urémie. **16 (Michaud, et al. 2010).**

Le syndrome néphrotique est également une situation à haut risque de déficit en vitamine D3, indépendamment de la perte de fonction rénale.

La protéinurie élevée chez ces patients est en effet accompagnée d'une fuite urinaire de 25(OH)D3 liée à la vitamineD *binding protein* (DBP). Un déficit sévère en vitamine D peut alors se développer. **(Vaziri. 1993).** Ce mécanisme intervient vraisemblablement chez tout patient présentant une protéinurie importante, par exemple secondairement à une néphropathie diabétique.

Les conséquences d'un déficit en 25(OH)D3 ne sont encore que partiellement comprises dans la maladie rénale. Le déficit en 25(OH)D3 pourrait participer aux complications osseuses de l'IRC. Mais ce sont sans doute ses effets extra-osseux qui sont susceptibles d'expliquer une partie de l'excès de mortalité des patients en IRC. **(Wolf, et al. 2007; Pilz,et al. 2011).**

effets extra-osseux de la vitamine d dans l'insuffisance rénale chronique

L'activation locale de la vitamine D dans une grande variété de tissus périphériques est responsable de ses nombreux effets extrarénaux largement rapportés dans la littérature.

(Holick. 2007; Amstutz, et al. 2011). Sans vouloir être exhaustif, nous revoyons ici les effets non osseux les plus significatifs dans l'IRC.

IV.1.2.1- Effets cardiovasculaires

Le VDR est exprimé par les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les cardiomyocytes **(Chitalia, et al. 2012).** La vitamine D semble ainsi également jouer un rôle dans la régulation de la pression artérielle et la littérature sur ce sujet a récemment été revue dans ce journal **(Wuerzner, et al. 2011).** Néanmoins, bien que certains essais cliniques randomisés aient démontré un effet bénéfique encourageant de la substitution en vitamine D sur le contrôle tensionnel, d'autres études font état de résultats contradictoires, ne permettant pas de conclusion définitive **(Wuerzner, et al. 2011).** Un effet bénéfique de la vitamine D sur la fonction cardiaque est également évoqué et un essai clinique a montré une diminution de l'hypertrophie ventriculaire gauche chez des patients dialysés après six mois de traitement par le cholécalciférol **(Matias, et al. 2010).** Par ailleurs, un essai clinique multicentrique randomisé et contrôlé (étude PRIMO) est actuellement en cours pour évaluer les effets du paricalcitol (un agoniste du VDR) sur l'hypertrophie ventriculaire gauche chez les patients en IRC non dialysés. **(Pritchett, et al. 2011).** La fonction de l'endothélium semble être aussi directement altérée par un déficit en vitamine D dans l'IRC. **(Chitalia, et al. 2012 ; Patange, et al. 2012).**

IV.1.2.2- Effet antiprotéinurique

Parmi les effets non osseux de la vitamine D, l'effet antiprotéinurique des agonistes de la vitamine D (calcitriol, paricalcitol) a fait récemment couler beaucoup d'encre. Un possible effet néphroprotecteur de la vitamine D3 a suscité un certain enthousiasme. Une étude randomisée et contrôlée (VITAL) a suggéré un effet antiprotéinurique additionnel du paricalcitol associé à un bloqueur du système RAA (rénine-angiotensine-aldostérone). **(Zeeuw, et al. 2010).** Il faut néanmoins relever qu'aucun bénéfice à l'échelle du patient n'a été évalué, tel que la prévention de la progression de l'IRC ou la diminution de la mortalité. De surcroît, la population observée présentait un déficit significatif en vitamine D3 native.

Il reste ainsi à définir si l'effet antiprotéinurique observé est spécifique du paricalcitol ou si une correction du déficit initial en 25(OH)D3 produirait le même effet.

IV.1.2.3- Effet sur le système immunitaire

Le VDR et la 1-a-hydroxylase sont exprimés par la plupart des cellules du système immunitaire. L'activation locale de la vitamine D peut ainsi réguler la fonction immune en

amplifiant par exemple la réponse immunitaire innée antimicrobienne. **9 (Thacher. 2011 ; Baeke, et al. 2010).** La vitamine D pourrait également avoir un effet anti-inflammatoire ou immunomodulateur. **(Baeke, et al. 2010).** Les patients en IRC présentent un risque élevé d'infections et fréquemment une micro-inflammation chronique. L'association de ces complications avec un déficit en vitamine D et le bénéfice d'une substitution n'est toutefois pas établie.

IV.1.2.4- Effet métabolique

Le VDR est présent dans les cellules b du pancréas et la vitamine D pourrait ainsi participer à la sécrétion d'insuline mais également agir sur la sensibilité à l'insuline. **(Thacher. 2011).** A l'instar de patients sans IRC, **(Chiu, et al. 2004 ; Nagpal. Et al. 2009).** le taux de 25(OH)D3 corrèle inversement à l'augmentation de la résistance à l'insuline observée dans l'IRC. **(Chonchol. 2007).** Un essai clinique suggère par ailleurs un effet bénéfique de la prescription de vitamine D active sur la résistance à l'insuline chez des patients en IRC non diabétiques. **(Friedman, et al. 2012).** Le bénéfice d'une substitution en vitamine D native sur la résistance à l'insuline dans l'IRC reste cependant inconnu.

IV.1.2.5- Autres effets

Les cellules musculaires squelettiques possèdent le VDR et un taux suffisant de vitamine D est nécessaire pour leur fonction optimale. La substitution en vitamine D3 diminue ainsi directement l'incidence des chutes **(Murad, et al. 2011).** Les patients en IRC sont une population particulièrement à risque de chute et pourraient également bénéficier à cet égard d'une substitution vitaminique. Un essai clinique est cependant encore nécessaire pour confirmer un tel bénéfice.

La vitamine D pourrait également avoir un effet anti tumoral fréquemment décrit mais controversé. **(Thacher. 2011 ; Amstutz, et al. 2011).** L'IRC est aussi associée à une augmentation du risque de cancer **(Weng, et al. 2011)**, mais aucune donnée ne permet cependant d'établir un lien entre déficit en vitamine D et augmentation de l'incidence de cancer dans cette population.

IV.2- L'hypertension artérielle au court de l'IRC :

IV.2.1- Valeurs-cibles de la pression artérielle :

Si, d'un point de vue physiopathologique, la réduction de la PA fait sens, il n'existe que peu de preuves par apport aux PA cibles à viser. Ceci explique en partie pourquoi les

recommandations, basées sur des avis 'experts, diffèrent entre elles. Les recommandations concernant les PA à viser chez les patients avec une IRC ont varié au cours des dernières années. Les dernières recommandations KDIGO (Kidney Disease: Improving Global utcomes) datant de 2012 proposent de viser des PA cibles **I**130/80 mmHg chez tous les patients IRC qui présentent une albuminurie **L**30 mg/24 heures. La Société européenne d'hypertension (European Society of Hypertension – ESH) propose de viser des PA **I**140/90 mmHg chez les patients en IRC, et ceci indépendamment de la protéinurie **(*European Society of Hypertension(ESH) ; of the European Society of Cardiology (ESC),2013).*** De fait, une revue systématique d'Upadhyay et coll., s'intéressant aux PA cibles à viser chez les patients IRC, n'a pas réussi à mettre en évidence de bénéfices à atteindre des PA **I**130/80 mmHg par rapport à des PA **I**140/90 mmHg. Des PA **I**130/80 mmHg pourraient potentiellement être bénéfiques pour les patients avec une protéinurie plus importante (**L**3 g/24 heures) **(Upadhyay, et al. 2011).** A contrario, des PA trop basses (**I**110 mmHg *de systolique) pourraient s'avérer délétères, comme cela a été démontré chez les patients diabétiques de type 2.*

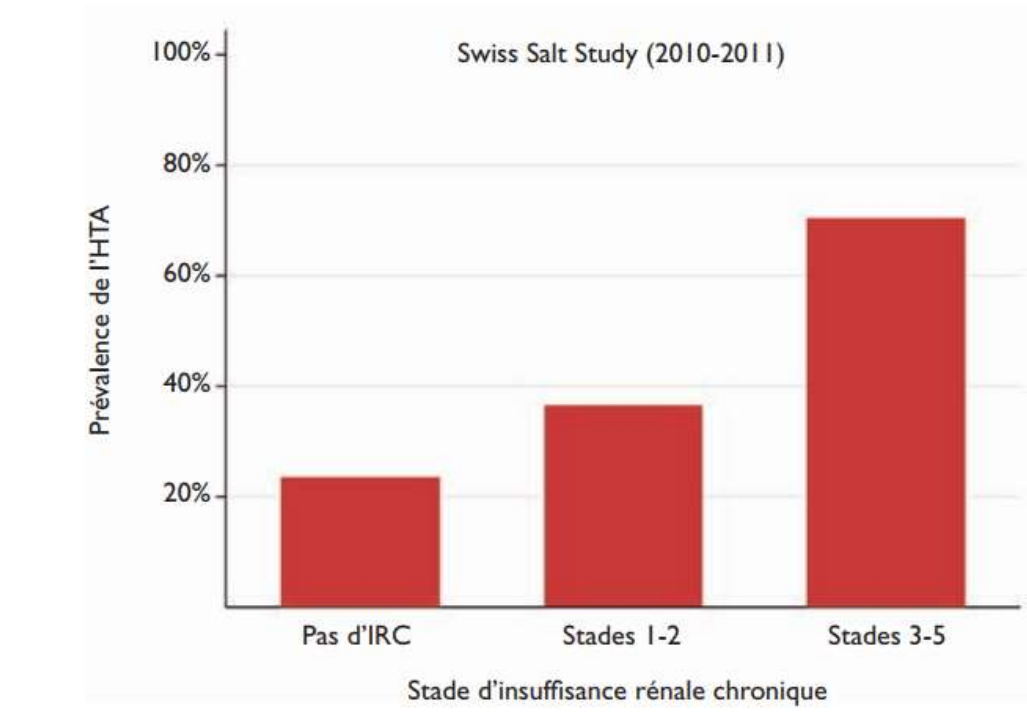


Figure IV. 3 Prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) dans la population suisse selon la fonction rénale

Pour les personnes âgées avec une IRC, il n'existe actuellement pas de recommandations claires concernant les PA cibles à appliquer. D'après une étude de cohorte amé ricaine chez

des vétérans en IRC, il semblerait que les PA cibles optimales pour diminuer le risque de mortalité globale se situeraient entre 130160/7089 mmHg. **(Upadhyay, et al. 2011).** En l'absence de consensus clair pour cette population à risque, il semble judicieux d'adapter les valeurs tensionnelles cibles en fonction des comorbidités et des résultats des examens paracliniques. Les traitements antihypertenseurs devraient être introduits progressivement et les effets indésirables régulièrement contrôlés. Les PA cibles selon les recommandations KDIGO et de l'ESH sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. PA cibles: recommandations KDIGO 2012 et ESH 2013 en fonction de l'albuminurie ou de la présence d'un diabète

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; ESH: European Society of Hypertension.

KDIGO – Guidelines 2012	PA systolique cible (mmHg)	PA diastolique cible (mmHg)
Insuffisance rénale chronique (IRC) et albuminurie < 30 mg/24 h ou rapport albuminurie/ créatininurie < 3 mg/mmol	< 140	< 90
IRC et albuminurie > 30 mg/ 24 h ou rapport albuminurie/ créatininurie > 3 mg/mmol	< 130	< 80
ESH – Recommandations 2013		
Hypertendu non diabétique	< 140	< 90
Hypertendu diabétique	< 140	< 85

IV.2.1.1- Place des inhibiteurs du système rénine angiotensine-aldostérone (sraa)

L'introduction d'un inhibiteur du SRAA est parfois redoutée chez les patients IRC en raison du risque d'augmentation de la créatininémie et de la kaliémie. S'il est vrai que l'introduction de cette classe de traitement nécessite quelques précautions, dont une surveillance de la créatininémie et de la kaliémie, les bloqueurs du SRAA demeurent néanmoins le traitement de choix dans la prise en charge des patients hypertendus protéinuriques avec ou sans IRC. Cette classe de traitement ne contribue pas seulement à baisser la pression artérielle mais diminue également la protéinurie et la progression de

l'insuffisance rénale indépendammentde son effet antihypertenseur. Plusieurs études ont permis de mettre en évidence que la réduction de l'albuminurie est prédictive de la réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires et rénaux **(Rossing, et al. 1994 ; Zeeuw, et al. b. 2004).** L'utilisation de bloqueurs du SRAA est donc fortement recommandée chez les patients présentant une protéinurie **L**30 mg/24 heures.

IV.2.1.2- Dérèglement du rythme circadien tensionnel

Plusieurs études suggèrent qu'un dérèglement du rythme circadien peut interférer avec la fonction rénale et plus particulièrement avec le contrôle de la PA **(Wuerzner. 2014).** Chez l'homme, l'augmentation du risque cardiovasculaire liée à la maladie rénale pourrait être en partie expliquée par l'absence de baisse de la PA nocturne **(dipping)** (**Kimura. 2008).** Uzu et coll. Postulent qu'une excrétion sodée diminuée de jour pourrait induire une augmentation de la PA nocturne dans le but de maintenir une natriurèse suffisante sur 24 heures. (**Uzu, et al. 1996).** Il est intéressant de constater que les patients IRC présentent plus fréquemment une augmentation de la PA nocturne ainsi qu'une baisse du ratio d'excrétion sodée rénale jour/nuit. (**Fukuda, et al. 2008).** Une étude a mis en évidence qu'un régime pauvre en sel peut rétablir un profil nycthéméral tensionnel normal chez les patients hypertendus «sensibles au sel». (**Uzu, et al. 1997).**

La chronothérapie, qui consiste à adapter l'administration des traitements en fonction des différentes périodes de la journée afin d'optimiser la prise en charge médicamenteuse, a fait l'objet de plusieurs essais cliniques. Hermida et coll. ont mené une étude sur 250 patients hypertendus sous trithérapie antihypertensive en 2011. (**Hermida, et al. 2008).** Les patients étaient randomisés dans deux groupes: le premier avait pour consigne de prendre l'un des médicaments antihypertenseurs en fin de journée et le deuxième prenait les trois médicaments le matin. Les résultats ont montré une augmentation significative de la proportion de **dipper** (par rapport aux valeurs basales) dans le premier groupe après l'intervention. Un autre essai clinique a permis de mettre en évidence une baisse significative du risque de survenue d'événements cardiovasculaires chez les patients IRC après la mise en place d'une chronothérapie similaire (**Hermida, et al. 2011).** Ces résultats prometteurs nécessitent toutefois d'être confirmés par des études en double aveugle à plus grande échelle.

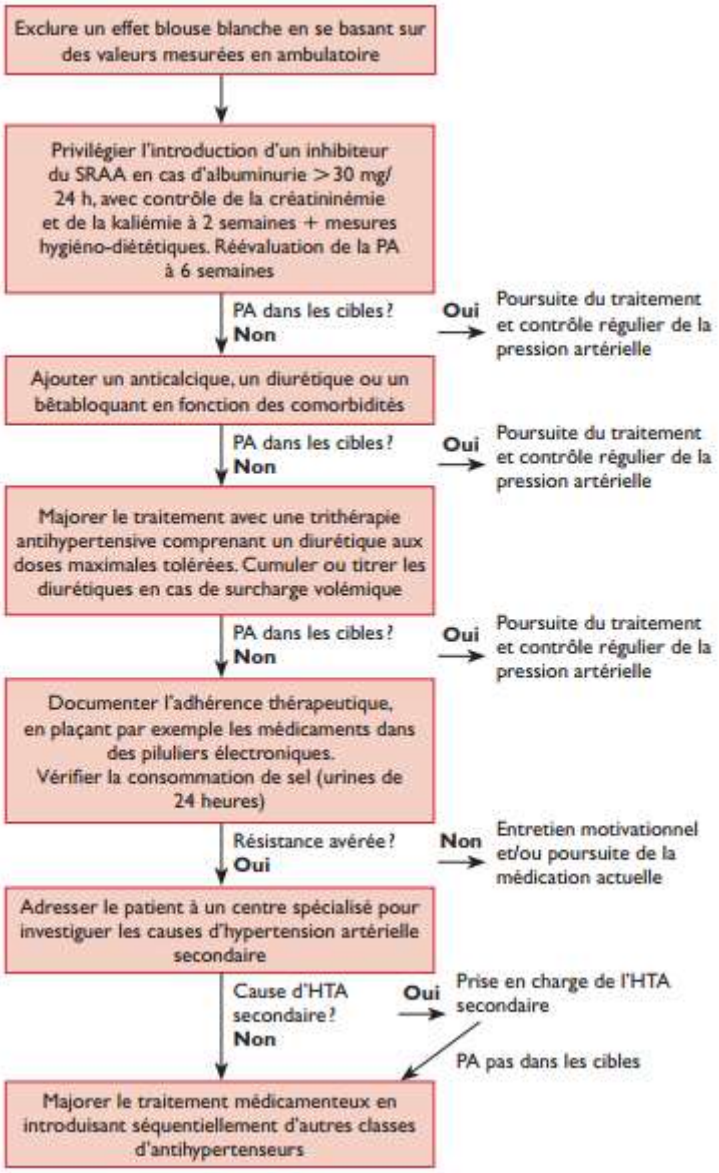


Figure IV. 4 Arbre décisionnel de prise en charge des patients insuffisants rénaux chroniques (IRC) hypertendus

insuffisance rénale et hypertension artérielle résistante

L'hypertension artérielle résistante (HTAR) est définie par une persistance des PA au-dessus des cibles visées malgré une trithérapie antihypertensive comprenant un diurétique aux doses maximales tolérées. La prévalence peut s'élever jusqu'à plus de 50% chez les patients hypertendus, suivis pour un problème néphrologique. **(Kaplan. 2005).** Ce chiffre s'explique en partie par une prévalence plus élevée de patients hypertendus dans cette sous population et par la stimulation des processus physiopathologiques prohypertenseurs en lien avec la maladie rénale. L'IRC est une cause d'hypertension secondaire en soi. Néanmoins, en présence d'une HTAR confirmée chez un IRC, il convient d'exclure les autres causes d'hypertension

artérielle secondaire. Une proposition de prise en charge des patients IRC hypertendus est illustrée dans l'arbre décisionnel de la figure 2.

Tableau IV. 1 Les mécanismes impliqués dans l'hypertension artérielle chez les patients avec insuffisance rénale chronique

	Fonction normale	Insuffisance rénale chronique
Système sympathique	- contrôle du tonus et des résistances vasculaires. - régulation de la sécrétion de (pro) rénine dans l'appareil juxta-glomérulaire. - régulation de la réabsorption sodique au niveau des tubules proximaux.	- hyperactivité pathologique du système sympathique au niveau systémique et intra-rénal
Substances vasoactives	- système rénine-angiotensine-aldostérone - Système kallikréine-kinine. - ANP et BNP (peptides natriurétiques auriculaire et de type **B).** - autres: glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, vasopressine, NO, insuline, vitamine D, parathormone	- augmentation de l'activité de la rénine plasmatique - diminution de la production de NO et excès d'ADMA - augmentation des radicaux libres de l'oxygène - hyperinsulinémie et résistance à l'insuline - déficit *en* vitamine D hyperparathyroïdie
Fonction rénale	- excrétion journalière de sodium et d'eau - organe cible du système sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone - producteur de plusieurs substances hormonales (rénine, érythropoïétine, vit. D)	- diminution de la filtration glomérulaire et capacité d'élimination hydrosodique - anémie normocytaire car manque de l'EPO - déficit en vitamine D

IV.2.2- Dénervation rénale et hypertension chez l'insuffisant rénal chronique

Le système nerveux sympathique joue un rôle central dans la pathogenèse de l'hypertension artérielle. La dénervation rénale par radiofréquence a pour objectif une destruction du système nerveux sympathique afférent et efférent au niveau des artères rénales. Les premiers essais cliniques menés chez l'homme semblaient montrer une diminution significative et importante de la PA chez les hypertendus résistants **(Symplicity HTN-1 Investigators.2011 ; Symplicity HTN-2 Investigators, et al. 201).** Ces résultats n'ont pas pu être confirmés par l'étude Simplicity HTN3, une étude randomisée, contrôlée en simple aveugle. (**Bhatt, et al. 2014).** Les analyses de sousgroupes montrent que les patients IRC (eGFRl60 ml/min/1,73 m2) répondent moins bien à cette technique que les patients non IRC. Les insuffisants rénaux semblent être de mauvais candidats pour la dénervation rénale. **(Persu, et al. 2014).** Dans le contexte actuel, il n'est donc pas recommandé de proposer une dénervation rénale à un patient hypertendu résistant qui présente un débit de filtration glomérulaire estimé l60 ml/min/ 1,73 m2.

- **Les diurétiques**

Les diurétiques ont un rôle primordial dans la prise en charge de l'hypertension artérielle de l'insuffisant rénal chronique, en raison de l'importance de la rétention sodée. De plus. La déplétion sodée diminue la protéinurie et renforce l'effet des IEC et des sanas. Les patients insuffisants rénaux ont très souvent besoin d'une bi- ou trithérapie afin de contrôler leur tension artérielle, et l'association diurétique du IEC/sartan représente le traitement de choix pour tous les néphropathies pro-objet de téiques, ayant comme avantage leur même au synergie et la diminution du risque d'hyper- vs hypokaliémie. Les diurétiques de l'anse sont préférés si la clairance de la créatinine est inférieure à 45 ml/min. les thiazides si elle est supérieure à 45 ml/min. au vu de leur demi-vie plus longue. Ceci s'explique également par leur mécanisme d'action : suite à leur fixation à l'albumine. Les diurétiques de l'anse et les thiazides ne sont pas filtrés. mais sécrétés par des cotransporteurs au niveau du tube proximal. Dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique, la diminution du Eux plasmatique et la compétition avec des anions organiques diminue leur débit de sécrétion. Cet effet est contrebalancé en augmentant la dose des diurétiques de l'anse, mais les thiazidiques ont une courbe dose-réponse plate et doubler leur dose est donc peu effectif. **.(Presne C, et al. Nephrol Ther. 2007).**

- **Les anticalciques**

Les anticalciques ont quasiment la même efficacité que les IEC eVou les diurétiques dans le traitement de l'hypertension artérielle, mais leur effets néphroprotec-tours sur la protéinurie sont inférieurs. Ceci est probablement dû au fait que les anticalciques dilatent les artérioles afférentes. et qu'une dilatation de l'artériole afférente augmente l'hypertension glomérulaire **(Arima S, et al. 1996)**. il est donc conseillé de prescrire les anticalciques en combinaison avec des IEC et/ou sartans, qui dilatent eux l'artériole efférente.

- **Les bloqueurs de la rénine**

Les bloqueurs de rénine représentent une nouvelle catégorie de médicaments avec un potentiel important. vu qu'ils bloquent le système rénine-angiotensine à la base en se liant au site actif de rénine. Les premières études cliniques montrent qu'ils sont aussi efficaces que les IEC ou les sartans pour diminuer la pression artérielle. L'aliskiren a un effet antiprotéinurique bien démontré **(Parving HH, et al. 2008)**. Néanmoins. Il n'y a pas encore de données disponibles pour ce qui concerne l'impact sur la progression de l'insuffisance rénale en particulier chez les personnes avec une filtration glom6rulaire diminuée.

- **Les bêtabloquants**

les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique présentent une hyperactivité du système sympathique. Il parait donc raisonnable de leur prescrire des bêtabloquants. En plus, les insuffisants rénaux ont souvent un profil cardiovasculaire à haut risque (infarctus du myocarde, angor instable. défaillance cardiaque globale, ...) nécessitant l'introduction d'un bêtabloquant. Pourtant, ils sont relativement peu prescrits à cette catégorie de patients **(Bakris GL, et al. 2006)**. Ceci pourrait être lié au fait que les bêtabloquants augmentent la résistance à l'insuline et qu'on compte beaucoup de diabétiques parmi les patients avec une insuffisance rénale chronique.

- **autres traitements antihypertenseurs**

D'autres traitements antihypertenseurs peuvent être proposés chez les patients IRC hypertendus. L'utilisation de bêtabloquants est particulièrement utile chez les patients IRC qui présentent une insuffisance cardiaque systolique.

Une méta analyse de Badve et coll. rapporte que la mortalité globale et cardiovasculaire est diminuée sous bêtabloquant chez les patients IRC avec une insuffisance cardiaque systolique. **(Badve, et al. 2011).** Les alphabloquants et les agonistes alpha2 centraux peuvent

être proposés en quatrième ligne en cas d'intolérance ou d'échec à atteindre les PA cibles. Les bloqueurs du récepteur minéralocorticoïde peuvent s'avérer utiles également mais ne devraient pas être administrés chez des patients avec un débit de filtration glomérulaire **I**30 ml/min/1,73 m2 en raison du risque élevé d'hyperkaliémie.

Tableau IV. 2 Le traitement général d'un patient hypertendu avec insuffisance rénale chronique

Mode de vie	- régime pauvre en sel (<100 mol/j) - perte de poids en cas d'obésité. - exercice physique - arrêt du tabac - alcool: 1 11/jour maximale
Traitement antihypertenseur	- inhibiteurs du système rénine angiotensine (IEC, sartans, inhibiteurs de la rénine). - diurétiques. - anticalciques - bêtabloquants - vasodilatateurs, alphabloquants. - antagonistes de l'aldostérone (si nécessaire)
Autres traitements	- traitement des dyslipidémies (si nécessaire). - aspirine. - traitement du diabète (si nécessaire) - substitution en vitamine D - allopurinol en cas de goutte - suppléments calciques - traitement de l'anémie (EPO, fer ...) - traitement de l'hyperphosphatémie (chélateurs)

Matériels et Méthode

MATERIELS ET METHODE

1 Matériel

1.1 Type et cadre de l'étude :

Notre travail a été réalisé au service de Néphrologie et au laboratoire mère et enfant du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Béni- Messous hôpital ISSAD HASSANI,

Dans le but d'identifier les situations pathologiques spécifiques à l'insuffisance rénale chronique dont principalement la prévalence de l'hypertension artérielle et du diabète ainsi que l'hypovitaminose D.

Nous avons recueilli les données, anthropométrique, l'âge, sexe, antécédents pathologique et les marqueurs biochimiques de nos patients dans le but aussi de comparer nos données aux témoins non pathologiques.

Nous avons utilisé deux types de matériel :

- Le matériel biologique (le sang des patients)
- Le matériel non biologique (automates, pipettes…etc).

1.2 Les objectifs

Objectif Principale de cette étude est de mettre en relation l'hypovitaminose D à l'hypertension artérielle chez des patients souffrants d'insuffisance rénale chroniques. Pour cela, nous avons :

1- Déterminer les antécédents pathologiques, l'âge, sexe et le statut anthropométrique de la population étudié.

2- Utiliser des paramètres biochimiques comme critères de diagnostic.

3- Déterminer du statut de la vitamine D

4- Discuter l'intérêt de la vitamine D en HTA chez nos patients.

1.3. Population étudié

Notre étude est de type descriptive et analytique Incluant 69 patients recrutés au hasard dont des sujets atteints d'insuffisance rénale chronique (54)et témoins (15).

1.3.1. Critères d'inclusion

Une insuffisance rénale chroniques au stade 3, 4 et 5.

Age adulte supérieur à 18 ans.

Les deux sexes hommes et femmes.

1.3.2. Critères d'exclusion

- Une insuffisance rénale aigue.

- Une insuffisance rénale chroniques au stade 1 et 2.

- Cancer

- Enfants

1.4 Recueil des donnés

Le recueil des données a été fait à l'aide d'une fiche technique individuelle pour chaque malade. Nous avons relevé pour chaque malade :

- Les données sociodémographiques (les mesure anthropométrique, l'âge, sexe, antécédents pathologique).

Le bilan comprenait les dosages suivants : Urée, créatinine, acide urique, Calcémie, phosphorémie, vitamine D. LDH , CPK.

1.5 Matériels biologiques

Nous avons travaillé avec du sang prélevé des sujets sains et des patients atteints d'insuffisance rénale chronique à jeun. Le sang est recueilli dans des tubes secs et hépariné, ce dernier estcentrifugé à 4000 tours/min pendant 4 min. le sérum / plasma est recueillie.

Le sérum recueillis est stable pendant 24H dans une température ambiante et conservé a (2-8°C) pendant (5-7 jours) et jusqu'à 5 mois a (-20°C).

1.6 Matériels non biologiques

Nous avons utilisé un matériel non biologique composé des appareillages, micropipette, tubes secs, réactifs présenté dans l'annexe 2.

2 Méthode de Dosage des paramètres biologiques :

L'échantillonnage, la distribution des réactifs, le mélange, le traitement et l'impression des résultats sont automatiquement réalisés par des systèmes de chimie clinique dimension®, Cobas e 411, Advia 560.

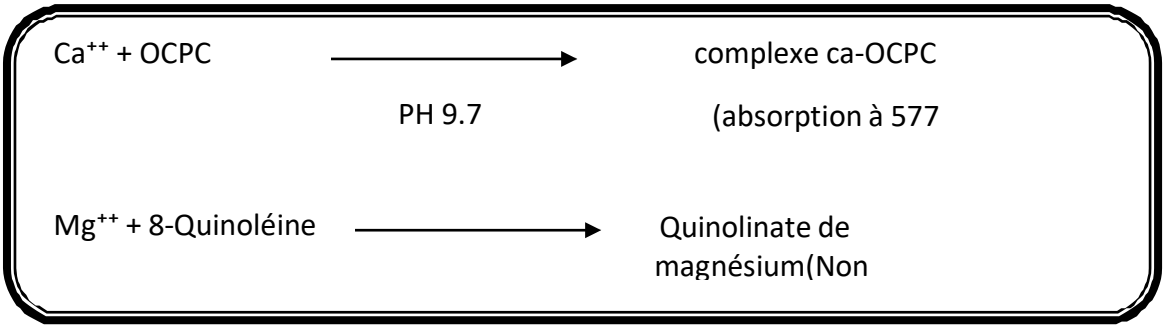
2.1 Dosage de calcium : (fiche technique de calcium : DF23A, 2016)

La méthode CA utilisée sur le système de chimie clinique dimension® est un test de

diagnostic *in vitro* conçu pour la détermination quantitative du calcium dans le plasma.

2.1.1. Principe :

Le calcium réagit avec l'OCPC pour former un complexe violet. La qualité du complexe ainsi formé est proportionnelle à la concentration du calcium et se mesure grâce à une technique bichromatique (577, 540 nm) en point final. Les ions de magnésium, qui forment également un complexe coloré avec l'OCPC, sont retirés de la réaction par complication avec le 8-quinolinol.



2.1.2Conditions du test :

- Volume d'échantillon.....5µl
- Volume de réactif 1..... 45µl.
- Volume de réactif 2..... 33µl.
- Volume de diluant.....258µl.
- Température..... 37°C.
- Longueur d'onde..... 577 et 540 nm.
- Type de mesure..... bichromatique en point final.

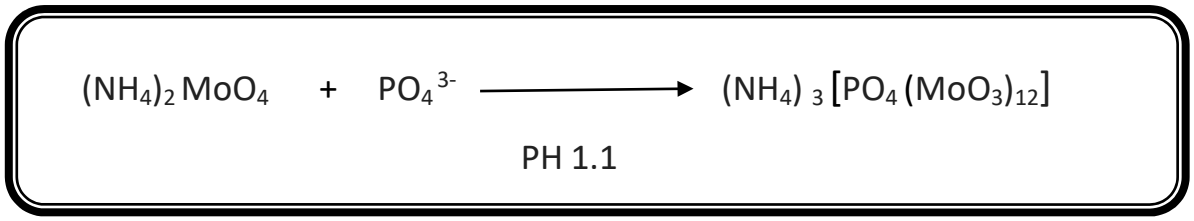
La valeur de référence : 85 -105 mg/L

2.2. Dosage de phosphore : (fiche technique de phosphore : DF61A, 2016)

La méthode PHOS est un test de diagnostic *in vitro* pour la mesure quantitative du phosphore inorganique dans le plasma, sérum et l'urine humain sur l'analyseur de chimie clinique dimension®.

2.2.1.Principe :

Le phosphate inorganique réagit avec le molybdate d'ammonium en présence d'acide sulfurique pour former un complexe de phosphomolybdate mesuré à 340 nm et à blanc à 700 nm.



2.2.2Conditions du test :

- Volume d'échantillon ..... 3 µl
- Volume de réactif 1..... 50 µl
- Volume de réactif 2..... 20 µl
- Volume de réactif 3..... 20 µl
- Volume de diluant..... 350 µl
- Température .....37°C
- Longueur d'onde..... …. 340 -700 nm
- Type de mesure.....bichromatique en point final

La valeur de référence : 25 - 49 mg/l.

2.3.Dosage de PTH : (fiche technique : 11972103, 2019)

La détermination quantitative in vitro de l'hormone parathyroïdienne (parathormone ; PTH intact) dans le plasma humain pour le diagnostic différentiel d'hypercalcémie et hypocalcémie.

L'immuno-dosage par électro-chimioluminescence «ECLIA» est destiné à être utilisé sur les analyseurs immunologiques Cobas e 411.

- **Principe de test :**

Principe sandwich. Durée totale du test : 18 minutes.

- 1ère incubation : une prise d'essai de 50 µl est mise en présence d'un anticorps

monoclonal anti-PTH spécifique marqué à la biotine et un anticorps monoclonal anti- PTH spécifique marqué au ruthénium , l'hormone à doser est prise en charge entre les deux anticorps , on dit qu'elle est en sandwich.

- 2ème incubation : Après addition de microparticules enrobées de streptavidine, le complexe se lie à la phase solide via l'interaction de la biotine et de la streptavidine.

Au final nous aurons des microparticules tapissées de streptavidine qui se lie à la biotine lié à un premier anticorps anti-PTH qui lie la PTH qui sera lié au deuxième anticorps anti-PTH lié au ruthénium.

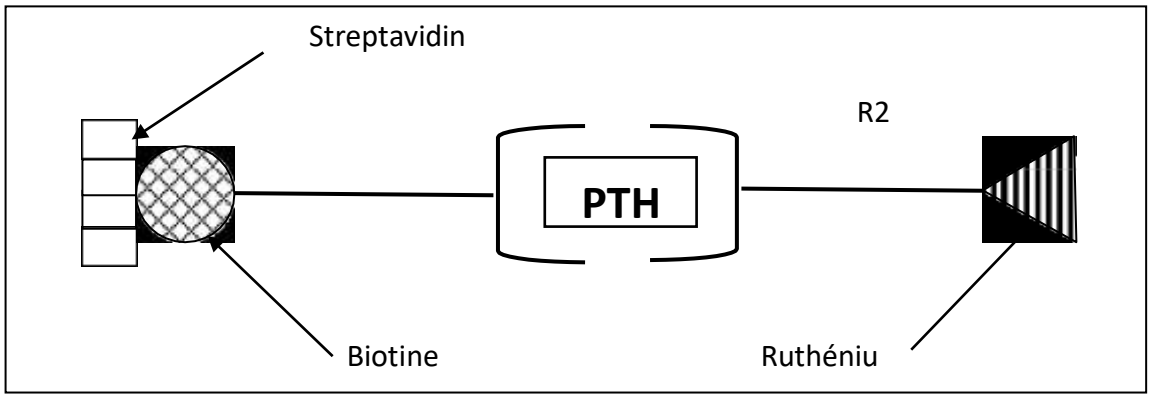


Figure 1 principe de dosage de la PTH par la méthode sandwich

(photo originale)

Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure où les microparticules sont magnétiquement capturées sur la surface de l'électrode. Les substances non liées sont ensuite éliminées avec ProCell / ProCell M.

Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est émise par le ruthénium, est mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats sont déterminés via une courbe d'étalonnage qui est générée spécifiquement par un étalonnage en 2 points et une courbe maîtresse fournie via le code-barres des réactifs.

La valeur de référence : 15-65 pg/mL

2.4.Dosage de la vitamine D :

(fiche technique de vitamine D : 05894913, 2014)

Le teste utilisé pour la détermination quantitative de la 25-hydroxyvitamine D dans le sérum et le plasma humain. Le teste est à utiliser comme un outil pour l'évaluation de la suffisance en vitamine D.Ce test de liaison par électro chimiluminescence est prévu pour l'utilisation sur l'analyseur cobas e 411.

- **Principe :**

Principe de compétition. Durée totale du cycle analytique 27 minutes.

- 1^{ére} incubation : l'échantillon (15 µL) est incubé avec les réactifs de prétraitement1 et 2 : la vitamine D (25-OH) est libérée de la protéine porteuse de la vitamine D.

- 2^{éme} incubation : l'échantillon prétraité est incubé avec la protéine porteuse de la vitamine D (VDBP) marquée au ruthénium. il se forme un complexe entre la vitamine D (25-OH) et le VDBP ruthénylée.

- 3^{éme} incubation : la vitamine D (25- OH) biotinylée est ajoutée à la cuvette réactionnelle avec les microparticules tapissées de streptavidine et vient se fixer sur les sites encore disponibles de la VDBP ruthénylée.

Il se forme un complexe VDBP ruthénylée –vitamine D (25-OH) biotinylée qui se fixe à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

Le mélange réactionnel est transféré dans de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant.

L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M. Une déférence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

La valeur de référence : ≥ 30 ng / mL

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

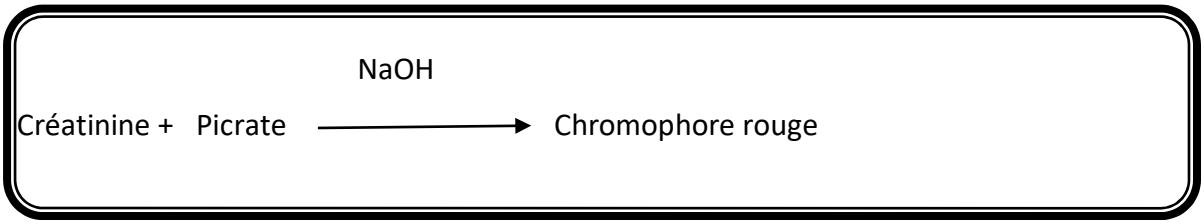
2.5.Dosage de créatinine : (fiche technique de créatinine : DF33B, 2016)

La méthode CREA est un test de diagnostic in vitro pour la mesure quantitative de la créatinine dans le sérum, le plasma et l'urine d'origine humain sur l'analyseur de chimie clinique dimension®.

Les mesures du taux de créatinine sont utilisées pour le diagnostic et le traitement de certaines maladies rénales, pour la surveillance de dialyses rénales et comme base de calcul pour la mesure d'autres analytes d'urine.

2.5.1.Principe :

La méthode CREA utilise une technique impliquant la cinétique de jaffé modifiée. En présence d'une base forte telle que NaOH, le picrate réagit avec la créatinine pour former un chromophore rouge. Le taux d'augmentation de l'absorbance à 510 nm due à la formation de ce chromophore est directement proportionnel à la concentration de créatinine dans l'échantillon. Il se mesure grâce à une technique cinétique bichromatique (510, 600 nm). La bilirubine est oxydée par le ferricyanure de potassium pour éviter les interférences.



2.5.2.Conditions du test :

- Volume d'échantillon 20µl

(Distribution dans la cuvette)

- Volume de réactif 1 ..... 74µl
- Volume de réactif 2 ..... 18µl
- Volume de diluant 258µl

- Temps de réaction..... 2.0 minutes
- Température ..... 37°C
- Longueur d'onde ..... 510 nm et 600 nm
- Type de mesure ..... Taux bichromatique

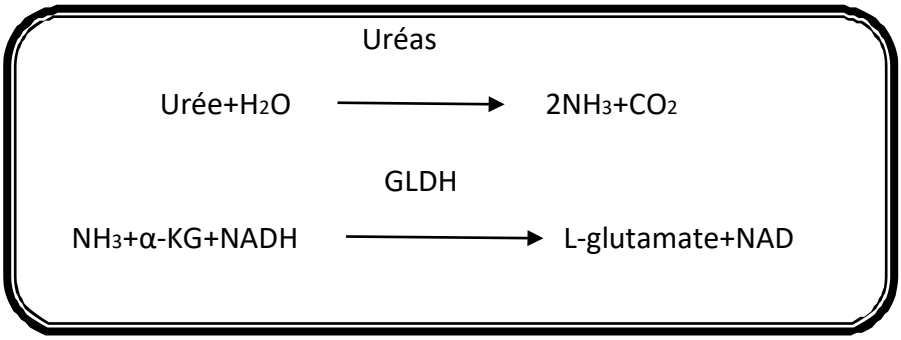
La valeur de référence : 4 – 12 mg/L

2.6.Dosage de l'urée (BUN) : (fiche technique de l'urée : DF21, 2015)

La méthode urée utilisée sur le système de chimie clinique Dimension ® est un test de diagnostic in vitro conçu pour la détermination quantitative de l'azote uréique dans l'urine, sérum et le plasma humains .la méthode de l'azote uréique utilise une technique enzymatique couplée uréase/glutamate déshydrogénase .

2.6.1Principe de test :

L'uréase hydrolyse spécifiquement l'urée pour former de l'ammoniac et du dioxyde de carbone. L'ammoniac est utilisé par l'enzyme glutamate déshydrogénase(GLDH) pour amener de manière réduction l'α-cétoglutarate (α-kG), avec une oxydation simultanée du nicotinamide-adénine dinucléotide (NADH) réduit. Le changement d'absorptance à 340nm du a la disparition du NADH est directement proportionnelà la concentration d'uréedans l'échantillon et se mesure grâce à une technique cinétique bichromatique (340,383 nm)



2.6.2.Conditions du test :

- Volume d'échantillon ..... 3 µl
- Volume du réactif 1 .....90 µl

- Volume de diluant .....277 µl
- Température ..... 37°C
- Longueur d'onde ..... 340 et 383nm
- Type de mesure ..... Cinétique bichromatique

La valeur de référence : 0.10-0.50g/L

2.7.Dosage de LDH :

La lactate-déshydrogénase (LDH) est une enzyme importante dans le métabolisme des sucres, la transformation des sucres en énergie, afin que les cellules puissent les utiliser. On la retrouve dans les cellules de différents organes et tissus : rein, cœur, muscles, pancréas, rate, foie, cerveau, poumons, peau, globules rouges, placenta…

*** Principe :**

La lactate déshydrogénase (LDH) catalyse la réduction du pyruvate par le NADH, selon la réaction suivante :

$$\text{Pyruvate} + \text{NADH} + H^+ \xrightarrow{\text{LDH}} \text{L-lactate} + NAD^+$$

La vitesse de diminution de la teneur en NADH dans le milieu déterminé par photométrie est proportionnelle à la concentration catalytique de LDH dans l'échantillon testé1.

Les valeurs normales oscillent entre 190 – 400 Ui/l. Elles varient en fonction de l'âge et de la méthode de dosage.

Tableau 1 Valeurs de référence (en UI/L)

Age	Méthode SFBC à 30°C	Méthode DGKC à 37°C
Adultes	160-320	190-430
4-16 ans	180-420	220-500
1-3 ans	240-640	350-880
1 mois	300-780	420-950

2.8.Dosage de CPK :

La CPK ou "créatine phosphokinase" ou "créatine kinase" (CK) est une enzyme (molécule constituée d'acides aminés) que l'on retrouve dans différents types de tissus. Elle provoque la libération d'énergie qui servira à différents organes (cerveau, cœur et muscles

notamment). On connaît trois types de créatine phosphokinase : **CPK- BB dans le cerveau**, **CPK-MB dans le cœur** et **CPK-MM dans les muscles**.

- **Principe :**

La créatine kinase (CK) catalyse le transfert réversible d'un groupe de phosphates de la phosphocréatine vers l'ADP. Cette réaction s'accouple avec d'autres réactions catalysées par l'hexokinase (HK) et par la glucose-6- phosphate déshydrogénase (G6F-DH):

Phosphocréatine + ADP ⟶ Créatine + ATP

ATP + Glucose ⟶ HK ADP + Glucose-6-phosphate Glucose-6-phosphate

+ NADP+ ⟶ G6F–DH 6-Phosphogluconate+ NADPH + H+

La vitesse de formation de NADPH, déterminée par photométrie, est proportionnelle à la concentration catalytique en CK

VALEURS DE REFERENCE :

	25ºC	30ºC	37ºC
Hommes, jusqu'à	80 U/L	130 U/L	195 U/L
Femmes, jusqu'à	70 U/L	110 U/L	170 U/L

Ces valeurs sont données à titre d'information. Il est conseillé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence.

3 Analyse statistique :

Les résultats obtenus sont présentés sous forme de moyennes ± écart type ; une analyse de variance a été effectuée grâce à l'Excel 2013. Les histogrammes sont confectionnés grâce au logiciel Excel 2013 et le traitement du texte avec Word 2016.

4 Validité statistique :

La différence entre deux moyennes comparées est statistiquement significative si la probabilité p value en fonction du nombre de degré de liberté (d.d.l = $n_1 + n_2 - 2$) est égale à 0,05. Ainsi, le degré de signification est comme suit :

- Si	$p > 0,05$	: la différence n'est pas significative (NS)
- Si	$p < 0,05$	: la différence est significative (*)
- Si	$p < 0,01$	: la différence est très significative (**)
- Si	$p < 0,001$	: la différence est hautement significative (***)

RESULTATS ET DISCUSSIONS

Résultats Et Discussions

1. Etude de la population :

Au service de néphrologie du CHU de Beni Messous, nous avons recruté 69 personnes, dont 54 attient de l'insuffisance rénale chronique ; et 15 témoins (ne présentant aucune pathologie).

* Répartition des patients selon le sexe et la moyenne de l'âge :

Les 54 patients recrutés ayant un âge compris entre25 et 88 ans, dont 35 femme et 19 homme avec des moyennes respectives de **58,02 ± 10.83** et **60 ± 11.43** ans.

	Nombre	L' age
Patients	54	58,72 ± 10,98
Hommes	19	60 ± 11,43
Femmes	35	58,02 ± 10,83

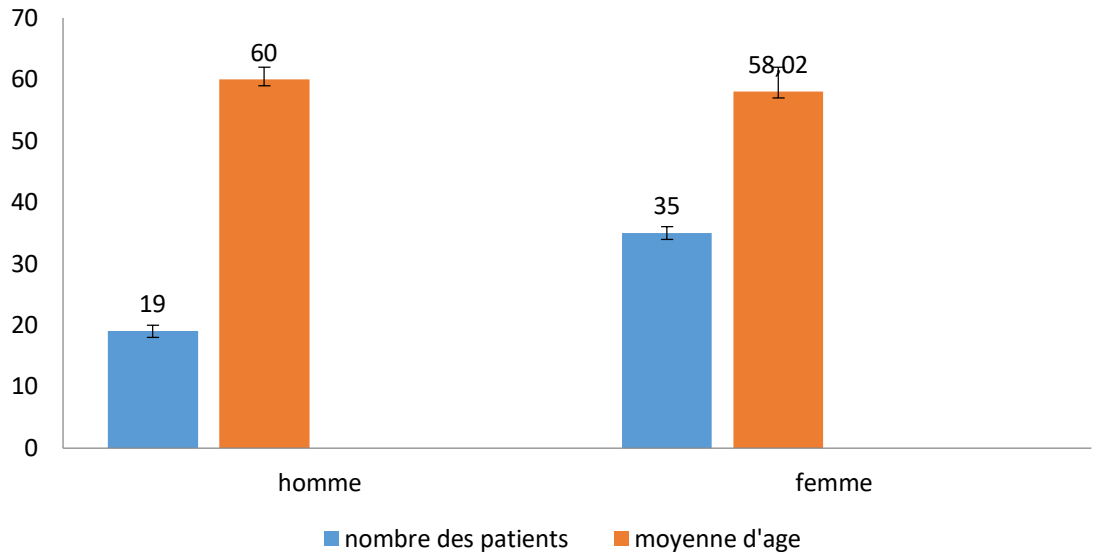


Figure 1 Répartition des patients selon le sexe et la moyenne de l'âge

Dans notre population d'étude retenue, il y a une dominance des femmes contre les hommes. Cette répartition des deux genres est signification statistique.

D'après notre interprétation des données nous remarquons que la plus part de la

population recruté existe au niveau la tranche d'âge de ≥ 50 ans. Par contre, il n'y a pas beaucoup des personnes jeunes. L'âge moyen des hommes est légèrement supérieur à celui des femmes sans différence significative.

Une étude réalisée par (**Kharoubi et Benglia, 2015)** à ouest D'Algérie, ils ont trouvé une homogénéité en ce qui concerne l'âge avec une moyenne d'âge 54ans.

D'après **Chiad, (2018)** et ses collaborateurs, la prévalence de la MRC chez les sujets âgés algérois est très importante.

Passé 40 ans le rein diminue de taille et de volume. En même temps le nombre des néphrons fonctionnels diminue ce qui aboutit, à 80 ans, d'avoir perdu près de 40% de sa fonction rénale. **(Olmer, 2007).**

Antécédent des patients :

Est répartis comme suit : 81% patients ayant hypertension artérielle –HTA- et 60% patients ayant un diabète de type 2.

- **HTA :**

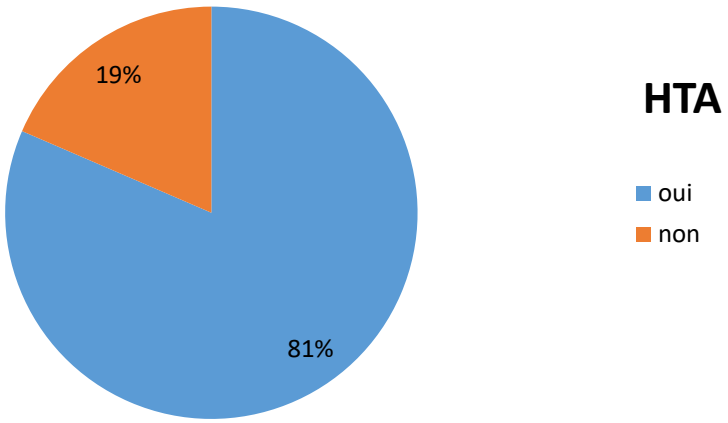


Figure 2 Répartition des antécédents des patients en HTA

- **DIABETE** :

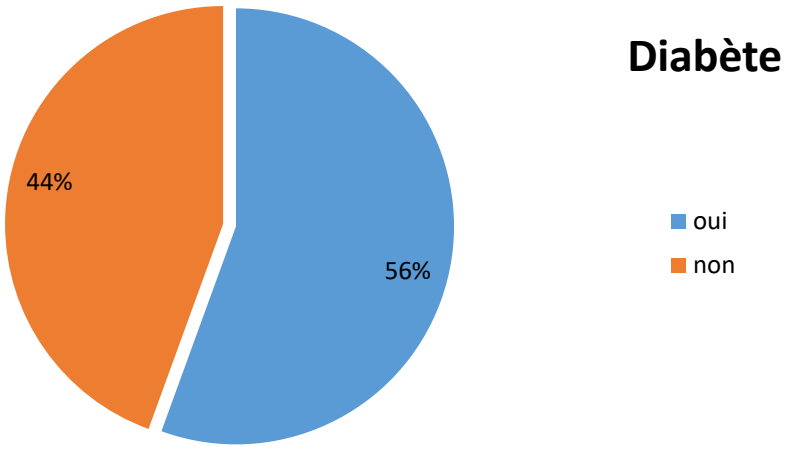


Figure 3 Répartition des antécédents des patients en Diabète

Nos résultats sont fortement en accord avec ceux trouvés en littérature. En effet,

L'hypertension artérielle est une conséquence fréquente de l'insuffisance rénale chronique environ 80% des patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique présentent une hypertension artérielle à un moment ou à un autre de l'évolution de leur maladie rénale. **(Gelas, 1997 ; CUEN, 2010).**

D'après (**Pruijm et ses collaborateurs, 2008**) et de (**Raouli et Tababouchet, 2019**) qui ont souligné que L'hypertension artérielle a alors une grande influence sur la créatinine et l'urée ce qui confirme le lien existant entre l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale et la prédisposition des hypertendus aux maladies rénales

Selon **Vakilzadeh et al., (2014)** L'hypertension artérielle (HTA) est fréquemment rencontrée chez les patients insuffisants rénaux chroniques, Il existe une association entre le déclin de lafonction rénale et la survenue d'événements cardiovasculaires.

D'après **Kherroubi et Benglia, (2015)** Le diabète représente la cause principale d'IRC aprèsl'hypertension en Afrique. L'HTA est un facteur de risque rénal. La prévalence de l'HTA est encore plus élevée chez les insuffisances rénales chroniques, par rapport à la population normale.

Le diabète est devenu la première cause d'insuffisance rénale chronique au stade terminale dans les pays industrialisés **(villar, 2010).**

2.Statut anthropométrique :

Indice de Masse Corporelle est l'indice le plus communément utilisé pour l'obésité et le surpoids chez l'adulte car il est bien corrélé avec la masse grasse (OMS, 1995). Les seuils

définissant les différents degrés d'obésité chez l'adulte ont été établis à partir des relations entre l'IMC et les taux de mortalité. En plus, l'IMC a été sélectionné car c'est une mesure facile de la graisse corporelle qui est reproductible et valide **(Dietz & Bellizi, 1999).**

Nous avons calculé les mesures anthropométriques de nos patients dans les tableaux suivants :

	IMC	**Tour de taille**
Patients	27,65 ± 4,28	92,71 ± 15,10
Hommes	26,10 ± 3,07	88,21 ± 12,97
Femmes	28,31± 4,57	94,51 ± 15,74

Selon le moyen de l'IMC de nos patients on a :

	Normal	**Surpoids**	**Obèse**
Hommes	50%	37%	13%
Femmes	32%	26%	42%

Les valeurs moyennes de L'IMC de notre population sont 42% femmes situées dans la zone du l'obésité avec 26% surpoids ; 37% hommes situées dans la zone surpoids, 13% obèses.

Selon HAS, les personnes en surpoids (IMC supérieur à 25) présentent 2 fois plus de risques de développer une insuffisance rénale chronique. Ce risque est multiplié par 3 chez les personnes obèses (IMC supérieur à 30) et par 7 chez celles dont l'IMC est égal ou supérieur à 40 (obésité morbide). **(HAS., 2012)**

L'HTA est environ trois fois plus fréquente chez les obèses que chez les sujets de poids normal **(Blacher et al., 2005).**

l'obésité favorise donc les maladies cardiovasculaires **(Basdevant & Ricquier, 2003).**

Selon le tour de taille on a :

	Sup au norme	Inf au norme	Norme de tt
Hommes	36%	64%	≤ 100 cm
Femmes	71%	29%	88 cm

Au sein de la population étudiée, il a donc été possible de noter une forte prédominance d'adiposité abdominale chez 71% femmes par contre 36% hommes.

Selon **(Postorino et al,.2009)** estiment le risque de mortalité cardiovasculaire relatif associé avec un tour de taille élevé à 1,37 (IC : 95%), alors que **(Kamimura et al.,2013)** irait jusqu'à dire que cette situation accentuerait le risque jusqu'à 3,4 (IC : 95%) [45, 47].

L'équipe de **(Després et al., 2008)** s'entendent sur ce point tout en ajoutant que c'est l'obésité viscérale, ou l'adiposité abdominale, qui serait un des facteur de risque principal de syndrome métabolique et**(Blaslov, K.,2015)** d'IRC.

3.Statuts rénal :

Nous avons évalué le statut rénal par le dosage de la créatinémie, l'urémie et l'acide urique. Les résultats sont consignés dans les tableaux suivants :

	Créatinine	Urée	Acide urique
Patients	2,66 ± 0,23	1,91 ± 0,18	66 ± 19
Témoins	2,36 ± 7,95	0,28 ± 0,07	45,11 ± 12,77

D'après Les résultats obtenus dans notre population d'étude, on a remarqué qu'ils sont compatibles avec plusieurs études parmi lesquelles :

L'étude de Des valeurs sériques élevées de la créatinine, de l'urée et de l'acide urique, témoignantde l'aggravation de l'IRC qui s'accompagne d'une diminution de l'excrétion urinaire des déchets azotés.

L'étude de **(Bouattar *et al*., 2009)** au Maroc, qui a montrer et trouver des concentrations plasmatiques élevées de la créatinine cequi montre que la population malade est exposée au risque d'insuffisance rénale.

Les résultats ont montré que le taux d'urée a augmenté proportionnellement avec le degré de l'atteinte rénale. Il est évident qu'une augmentation de l'urée sanguine traduit un déficit de la fonction d'excrétion des reins **(Richet, 2005).**

Plus la fonction rénale est altérée plus l'urée s'accumule dans le sang et devient un facteur toxique **(Vanholder, 2003).**

Selon **(Bellomo *et al*., 2010).** Chaque augmentation de l'acide urique de 10 mg/l (59 µmol/l) était associée à 23 % de sur-risque de baisse du DFG > 2 ml/min/an. L'hyperuricémie est liéeà un déclin plus rapide de la fonction rénale résiduelle et une augmentation de la dysfonction endothéliale. **(Izzedine et Deray, 2011).**

l'IMC est positivement corrélé au risque de déve- lopper une insuffisance rénale terminale chez les hom mes, ceci après ajustement de la tension artérielle et de la protéinurie. **(Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, et al,.2004)**

10 ** Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. Kidney Int 2004;65:1870-6.

4.Statut de la vitamine D :

Nous avons évalué le statut de la vitamine de le D par le dosage de la 25 OH vit D. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

	carence	insuffisance	normal
patients	**15,33 ±2,46**	**24,16 ± 2.39**	**34,62 ± 4.64**
norme	inf. à 20	entre 20 -29	sup à 30

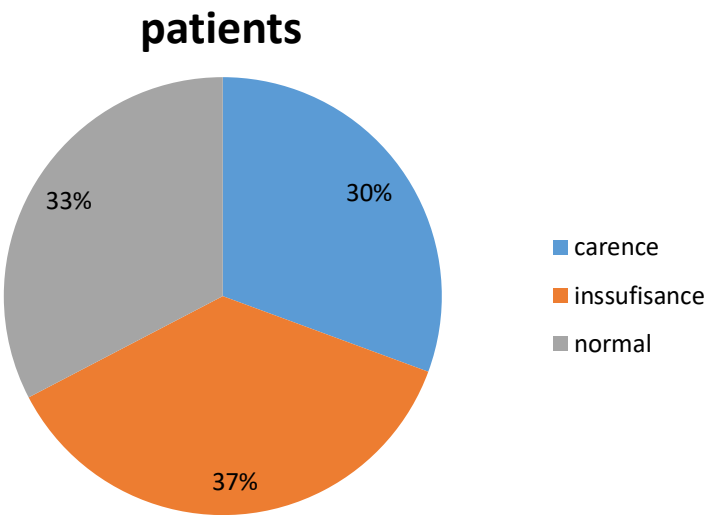


Figure 4 statut de la vitamine D chez les patients.

D'après les résultats représentés par la figure 4, nous remarquons que **33%** des patients ayant de taux de vitamine D plasmatique dans les normes (≥ 30 ng /mL), 37**%** présentant une insuffisance de la vitamine D (entre 20 et 29 ng /mL) et **30%** présentant une carence de la vitamine D (≤ 20 ng/mL).

Les résultats obtenue sont proche d'autres études :

Une étude a été menée dans le service Néphrologie, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc en 2017obtient une moyenne de vitamine D 32.4±15.3 ng/ml. Parmi les patients, 41,2 % avaient une insuffisance en vit D. (**El Habil *et al.*, 2017).**

Une autre a été réalisée au centre d'hémodialyse de l'hôpital Al Farabi d'Oujda, dans l'Oriental Marocain trouve la moyenne de vitamine D 87±5.66 nmol/l soit 27.35±1.77 ng/ml. (**Benabdellah *et al.*, 2013).**

Une étude a été faite en 2011 Service d'hémodialyse, hôpitaux Drôme Nord (Hdn), Romans-sur-Isère, France trouve une moyenne de vitamine D est de 61.8±43.5 nmol/l soit 19.43±13.67 ng/ml. (**Elouazzani *et al.*, 2011).**

(Lardi *et al.*, 2011) et ces collaborateurs en France qui trouvent unemoyenne de vitamine D est de 24,1 ng/ml avec 70 % des patients ayant un taux de 25 OH sérique < 30 ng/m.

Selon **Mondé *et al.*, (2013)** la synthèse de calcitriol s'abaisse au cours de l'insuffisance rénale chronique dès que la filtration glomérulaire diminue au-dessous de 60 ml/min.

Au cours de la maladie rénale chronique, la carence en vitamine D est très fréquente. Elle aété associée à la progression de la maladie rénale chronique, aux calcifications cardiovasculaires, à la rigidité artérielle, aux évènements cardiovasculaires et à la mortalité.

(Jean et Chazot, 2019).

La prévalence d'insuffisance et de déficit en vitamine D est ainsi respectivement de l'ordre de 75% et 30% dans l'insuffisance rénale chronique **(Cunningham J,.2011)**

Une hypovitaminose D a été retrouvée chez 90% des patientes, dont 66,66% correspondait à une insuffisance, et 33,33% à une déficience en vitamine D. La carence en vitamine D était notée chez 89.79% des femmes ostéoporotiques et 88.23% des non ostéoporotique. **(Lazrak H, et al,.2008)**

Chez les hommes une étude transversale incluant 200 patients d'un âge moyen de 47.7±14 ans, la prévalence de l'hypovitaminose D (vitamine D < 30 ng/ml) était de 94.5%. L'insuffisance en vitamine D était plus importante chez les hommes âgés de plus de 50 ans (p=0.003) et ayant un bas niveau d'instruction (p=0.01). **(El Hamdaoui B, et al .,2010)**

Vitamine D et phosphocalcique :

Nous avons évalué le dosage de la phosphore, calcium et PTH. Les résultats sont consignés en moyenne ± écart type dans le tableau suivant :

	P	**CA**	**PTH**
Patients	36,4 ± 6,45	86,41 ± 8,39	106,38 ± 79,47
Témoins	31,92 ± 8,96	79 ± 17,79	64,45 ± 20,85

D'après les résultats obtenus nous remarquons que la moyenne des paramètre phosphocalcique et PTH chez les patients sont plus élevé par apport les témoins.

Notre résultat de phosphore est plus au moins proche de l'étude réalisée au centre d'hémodialyse de l'hôpital Al Farabi d'Oujda, dans l'OrientalMarocain trouve la moyenne de phosphore 1,16±0,44 mmol/l soit (35,91±13,62mg/l). **(Benabdellah *et al*., 2013).**

Une étude a été faite en 2011 Service d'hémodialyse, hôpitaux Drôme Nord (Hdn), Romans-sur-Isère, France trouve une moyenne de phosphore de 1.45±0.52 mmol/l soit (44,89 ±16,1 mg/l)**. (Elouzzani, 2011).**

L'hyperphosphatémie concerne surtout les patients aux stades 5 et 5D de la maladie rénalechronique. Elle témoigne de l'incapacité de la fonction rénale ou de la dialyse à épurer le phosphore alimentaire. **(Jeanet Chazot,2019).**

Notre résultat de calcium est plus au moins proche de l'étude réalisée au centre

d'hémodialyse de l'hôpital Al Farabi d'Oujda, dans l'Oriental Marocain qui trouvent une moyenne de calcium de2.06±0.4mmol/l soit (82.56±16mg/l) **(Benabdellah *et al*.,2013).**

Une autre étude a été menée dans le service Néphrologie, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc en 2017 obtient une moyenne de calcium de 85±10mg/ml (**El Habil *et al*.,2017).**

Une étude réalisée par **(Kharoubi et Benglia ,2015)** l'ouest d'Algérie (Oran, Mostaganem, Ain Témouchent,…) trouvent qu'environ 27% des patients ont une valeur normale de calcium avec une moyenne de 94±3.49mg/l et environ 41%des patients ont une hypocalcémie avec une moyenne de 76.45±8.88mg/l.

Pour le PTH, notre résultat est validé par **Mondé *et al*., (2013)** Plusieurs mécanismes pourraient concourir au développement d'une hyperparathyroïdie chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, parmi lesquels :

- la baisse de la concentration plasmatique du calcitriol qui stimule directement la synthèse et la sécrétion de la PTH.
- l'hypocalcémie et l'hyperphosphatémie qui favorisent la sécrétion de PTH indépendamment de l'action du calcitriol.

L'insuffisance rénale chronique entraîne des perturbations du métabolisme phosphocalcique responsables des manifestations osseuses. L'hyperphosphorémie survient très tôt de manière concomitante à l'abaissement de la calcémie. Elle provoque l'élévation de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne la PTH **(Richet, 2002 ; Dussol, 2011)**.

L'insuffisance en vitamine D s'associe fréquemment à une élévation de la PTH (hyperparthyroïdie secondaire). L'élévation de la PTH est associée à des effets sur les vaisseaux avec hypertension artérielle, à des effets sur le myocarde avec hypertrophie myocardique et à une action proarythmogène **(Pilz et al., 2010).**

5.Relation entre vitamine D et l'hypertension :

5.1.Corrélation de vitamine D et la pression artérielle systolique:

Le taux de la vitamine D et les valeurs de la pression artérielle systolique permettre nous faire une corrélation entre eux, le résultat représenté de la courbe se dessous

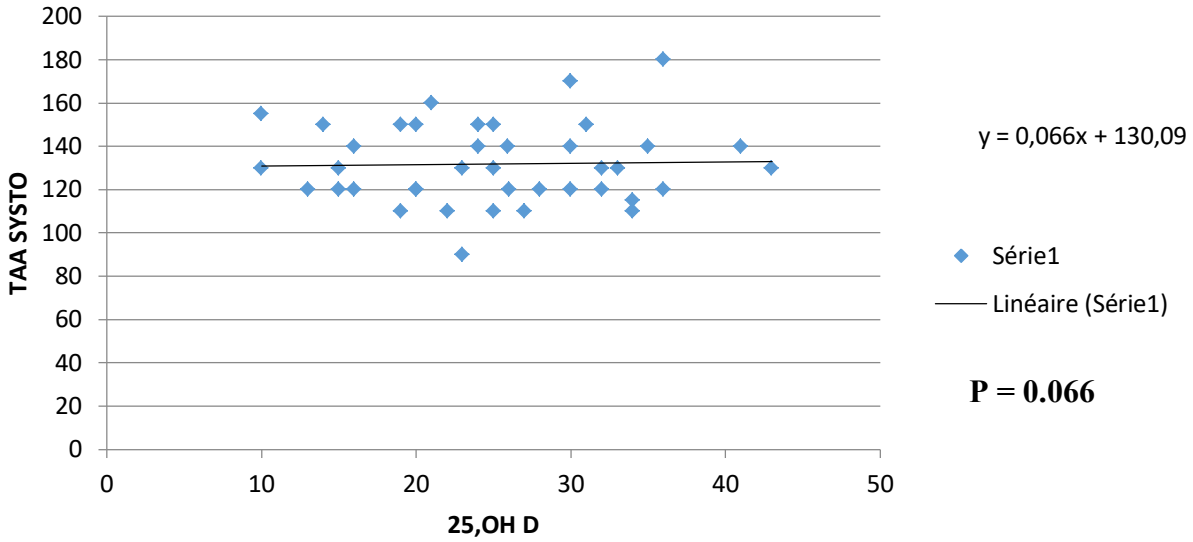


Figure 5 Représentation graphique de Vit D par rapport au PA Systolique

L'inclinaison de la ligne de corrélation signifie que à chaque augmentation du taux de la vit D accompagne une légère élévation de la P A systolique.

5.2. Corrélation de vitamine D et la pression artérielle diastolique :

Le taux de la vitamine D et les valeurs de la pression artérielle diastolique permettre nous faire une corrélation entre eux, le résultat représenté de la courbe se dessous

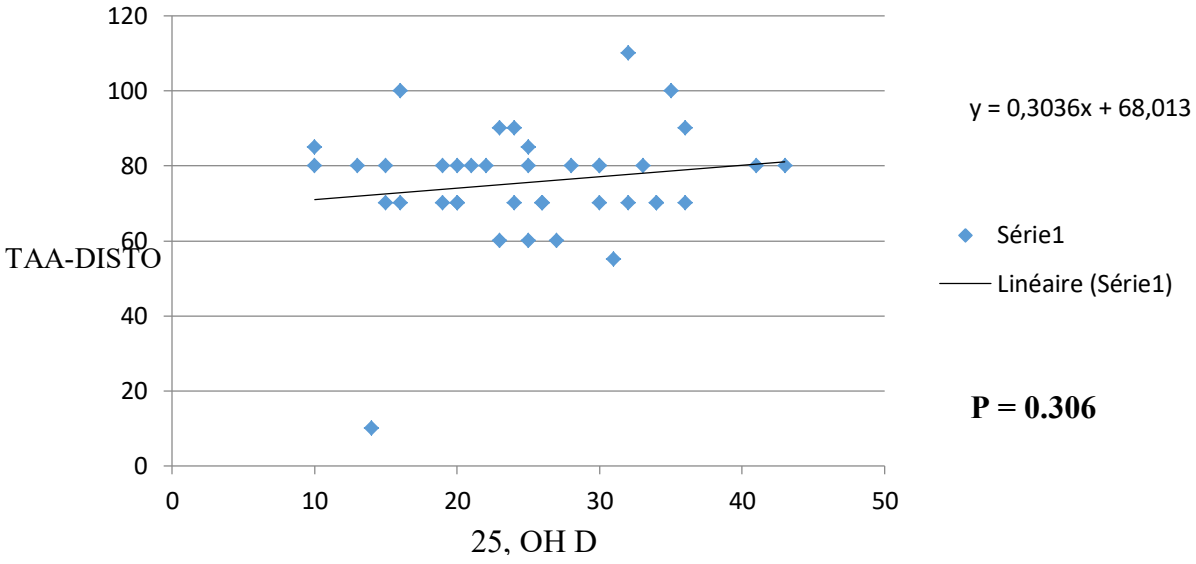


Figure 6 Représentation graphique de Vit D par rapport au PA Diastolique

L'inclinaison de la ligne de corrélation signifie que à chaque augmentation du taux de la vit D accompagne une légère élévation de la P A systolique.

Pour dire un patient est considéré comme hypertendu s'il a régulièrement des pressions artérielles élevées. La pression est considérée élevée si la pression artérielle systolique1 ou maxima dépasse les 140 mmHg et/ou si la pression artérielle diastolique* ou minima dépasse les 90 mmHg **(Blacher j, et al., 2013)**

Une méta-analyse récente des études randomisées ayant étudié l'effet de la supplémentation en vit D sur la TA ne démontre qu'un effet hypotenseur faible qui n'est pas significatif sur la TA systolique (-3.6 mmHg, intervalle de confiance à 95% -8.0 à 0.7), et faiblement significatif sur la TA diastolique (-3.1 mmHg, intervalle de confiance à 95% CI -5.5 à -0.6) **(Miles D et al., 2009)**

Un essai clinique multicentrique randomisé et contrôlé (étude PRIMO) est actuellement en cours pour évaluer les effets du paricalcitol (un agoniste du VDR) sur l'hypertrophie ventriculaire gauche chez les patients en IRC non dialysés. **(Pritchett Y, et al.2011)**. La fonction de l'endothélium semble être aussi directement altérée par un déficit en vitamine D dans l'IRC. **(Chitalia N ; Patange AR,. 2012)**

Un effet de réduction de la pression artérielle paraît plus important chez des patients présentant une insuffisance en vitamine D (25 OHD > 32 ng/ml) **(Larsenet al., 2012)**. En revanche, une méta-analyse de10 essais montre seulement une tendance à une baisse non significative de la pression artérielle systolique et aucun effet sur la diastolique **(Pittas et al., 2000).**

La Diminution de la pression artérielle : un essai d'intervention par vitamine D et calcium contre placebo montre une réduction de 6 mmHg de la pression artérielle systolique chez des sujets hypertendus **(Pfeifer et al., 2001).**

Selon (**Witham,.2009)** Pas d'effet de la vitamine D sur la pression artérielle chez les sujets normotendus. Diminution significative de la pression systolique (-6,2 mmHg ; IC : -12,3 à -0,04) avec la vitamine D native chez les patients dont la pression systolique en début d'étude est >140 mmHg.

5.3.LDH et CPK :

Nous avons évalué le dosage de LDH et CPK, Les résultats sont consignés en moyenne ± écart type dans le tableau suivant :

	LDH	CPK
Patients	201,95±76,78	150,71±112.49
Témoins	175,5±37 ,67	97,05±46,19

La lactate-deshydrogénase (LDH) est une enzyme importante dans le métabolisme des sucres, la transformation des sucres en énergie.

Le niveaux élevés en LDH témoignent d'un dommage tissulaire. Mais une élévation de LDH total ou d'une des isoenzymes ne permet pas d'identifier la cause du dommage tissulaire. Des taux élevés en LDH-4 et LDH-5 peuvent ainsi indiquer, soit un dommage hépatique, soit un dommage musculaire

La créatine phospho-kinase (CPK) est composée de 3 iso-enzymes : MM (musculaire), MB (myocardique) et BB.

Un taux de CPK élevées montre qu'il y a une souffrance musculaire, cardiaque ou cérébrale. Il existe de nombreux cas pour lesquels ce taux peut être élevé : en cas de suspicion d'infarctus, de traumatisme musculaire (choc, entraînement, piqûre intramusculaire etc.), ou de suspicion de myopathie ou de rhabdomyolyse (destruction du muscle squelettique). La CPK peut aussi être élevée en cas de myocardites aiguës (inflammation du muscle cardiaque), d'ischémie (diminution importante de la vascularisation) aiguës des membres, d'accident vasculaire cérébral (élévation essentiellement des CPK BB), de myxœdème (affection liée à une sécrétion insuffisante des hormones thyroïdiennes), de certains cancers (sein, ovaire, prostate), du syndrome de Reye, de polymyosite ou de dermatopolymyosite.

La valeur de la CPK dépend de la masse musculaire du sujet: par exemple un homme jeune exerçant une activité sportive a une masse musculaire plus importante et donc une valeur de la CK plus élevée qu'une femme âgée. Certains médicaments, particulièrement les hypocholestérolémiants de la classe des statines, peuvent induire des lyses musculaires et des augmentations de la CPK.

CONCLUSION

CONCLUSION :

L'IRC représente un vrai problème de santé publique nécessitant une prise en charge globale faisant intervenir l'ensemble des acteurs de la santé publique. Malheureusement, peu de données existent en Algérie concernant l'épidémiologie de l'IRC vu l'absence d'un registre national.

L'hypertension artérielle joue un rôle primordial dans la progression de l'insuffisance rénale chronique, quel que soit le diagnostic primaire de la néphropathie. Les mécanismes physiopathologiques de l'hypertension artérielle associée à l'insuffisance rénale sont relativement bien connus et ils sont à la base de la palette de mesures thérapeutiques dont on dispose pour traiter nos patients.

L'IRC s'accompagne pratiquement de façon constante de perturbations du métabolisme phosphocalcique, dont les troubles rencontrés étaient : l'hypocalcémie, l'hyperphosphatémie, l'hyperparathyroïdie, et enfin hypovitaminose D.

Un nombre croissant d'études expérimentales investit aujourd'hui le rôle de la vit D sur le système cardiovasculaire indépendamment ou non de son effet sur la calcémie. Il semble que la vit D pourrait jouer un rôle dans la régulation de la pression artérielle mais son rôle exact mérite d'être encore exploré. Aujourd'hui, l'intérêt de la vit D reste limité au traitement de l'ostéoporose et de l'hyperparathyroïdisme secondaire chez l'insuffisant rénal.

Dans le futur, il est possible que l'on attache plus d'importance aux taux de vit D, en particulier chez les personnes âgées. Chez ces personnes à risque, le traitement d'une carence en vit D pourrait avoir un impact positif sur l'élasticité des vaisseaux et secondairement sur le risque cardiovasculaire, mais aussi de ralentir la péjoration de la fonction rénale, ou même de la stabiliser. Les mesures principales sont un régime pauvre en sel, une perte de poids en cas d'obésité, et un traitement antihypertenseur agressif, avec comme premier choix les inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

Il serait souhaitable de créer un institut des maladies de reins qui permettrait de développer la recherche en matière de prévention de l'insuffisance rénale et de maintenir un traitement de qualité de cette pathologie même sous des contraintes économiques difficiles.

Il est clair que notre étude doit être complétée par d'autres recherches (dérivés de la vitamine D) en se basant sur les bonnes pratiques et les recommandations internationales.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIES

Références bibliographies

A

. Abourazzak et al. 2016. Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie sur la vitamine D chez l'adulte. Rev Mar Rhum. 35. P3-15.

. Abboud. M, et al. 2015. Uptake of 25-hydroxyvitamin D by muscle and fat cells. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 144. p1-5.

. ALLAIRE, 2013. V vitamine D Utilité clinique du dosage de la vitamine D." Haute Autorité de Santé : 1-42. Apports nutritionnels de référence, Institute of Medicine (IOM), National Academies Press, Washington D.C, 2006.p 1-34.

. Arima S, Ito S, Omata K, et al. Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles with special references to glomerular hypertension. Am J Nephrol. 1996;23:22944.

.Amstutz V, Cornuz J, Krieg MA, Favrat B. VitamineD : actualité et recommandations. Rev Med Suisse2011;7:2332-8.

. Anglicheau D., Canaud G., Loupy A., ZuberJ., DelvilleM., Rabate C., Tinel C.,Scemla A., Snanoudj R., Sberro-Soussan R., Mamzer-Bruneel M-F., Bererhi L., Martinez F., Timsit M-O., Rabant M., Correas J-M., Bienaimé F.,Duong J.-P., Hélénon O., Prié D., Méjean A. , Legendre C. (2015).Transplantation rénale : Réalisation et suivi précoce .*Néphrologie* ,28(1),1-15.

. Appel LJ, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. N Engl J Med 2010;363:918-29.

. Audran, K. Briot.2010. Analyse critique du déficit en vitamine D. Revue du rhumatisme. 77. p139–143.

B

.Bara Dejean., 2016.Hypertension artérielle Module de formation.

. Badve SV, et al. Effects of beta-adrenergicantagonists in patients withchronickidneydisease: A systematicreview and meta-analysis. J Am CollCardiol2011;58:1152-61.

. Baeke F, Gysemans C, Korf H, Mathieu C. Vitamin D insufficiency : Implications for the immune system.PediatrNephrol2010;25:1597-606.

. Bakris GL, Hart P, Rit. E. Beta-blockers in the management of chrome kidney discasc. Kidncy Int. 2006;70:1905-13.

. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, et al (2010). Association of uric acid with changesin kidney function in healthy normotensive individuals. Am J Kidney Dis;56:264-72.

. Benabdellah N., El Harraqui R., Karimi I., Khanfri N., Bentata Y., Haddiya I.(2012). Troubles du métabolisme minéral et osseux dans une population d'hémodialysés chroniques:

évaluation de l'adhésion aux recommandations KDIGO etK/DOQI. *Néphrologie & Thérapeutique, 5*(8), 318.

. Bernard, et al. 2012. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens envitamine D Rapport, conclusions et recommandations. ACADÉMIE NATIONALE DEMÉDECINE. Paris p 40.

. *Bhatt DL, et al. A controlled trial of renaldenervation for resistant hypertension. N Engl J Med 2014; 370:1393-401.*

. Berwert, L., Teta, D. &Zanchi, A. Insuffisance renale chronique et medicamentsantidiabetiques. (2007).

. Bischoff-Ferrari HA, et al. 2004. Positive association between 25-hydroxy vitamin Dlevels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. Am JMed. 116(9). P634-639.

. Blacher j, et al., 2013. Pour la Société Française d'Hypertension Artérielle. Management of arterial hypertension in adults: 2013 guidelines of the French Society of Arte- rial Hypertension. Presse Med 2013;42:819-25.

. Blaslov, K., T. Bulum, and L. Duvnjak, Waist-to-height ratio is independently associated with chronic kidney disease in overweight type 2 diabetic patients. Endocr Res, 2015. 40(4): p. 194-8.

. Bouattar, Tarik, et al. "Les facteurs de progression de la néphropathie diabétique: priseen charge et évolution." *Néphrologie & thérapeutique* 5.3 (2009): 181-187.

. Bouchard J, Ouimet D, Vallée M, et al. Comparison of the prevalence of calcidiol insufficiency in predialysisand osteoporotic populations. IntUrolNephrol2009;41:983-8.

. Bouillon, G. Carmeliet, et al. 2008. Vitamin D and human health : lessons fromvitamin D receptor null mice. Endocr. Rev. 29. p 726–776.

. Bouillon. 2009. Vitamin D and humanhealth, laboratory of experientalmedicine andendocrinology, Kuleuven, B-3000 leuven, Belgium. Elsevier Masson SAS.

. Bringuier., 2016.4e année médecine ISM Copy Module de Cardiologie.

. Briot, et al. 2009. Vitamin D: skeletal and extra skeletal effects; recommendations forgood practice. Presse Med. Jan ;38(1) :43-54.

C

. Canaud B. ,Chenine H.,Leray-Moragues J-P.(2016) principe et modalité d'applicationde l'hémodialyse au traitement de l'insuffisance rénale chronique. Cristol Néphrologie,28(4).1-25.

. Canaud B., Daubin D., Chenine L., Morena M., Leray-Moragues, H. (2013). Place et utilisation de la dialyse péritonéale dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale. EMC–Néphrologie, 26(1)1-17.

. Carlberg, S. Seuter. 2009. A genomic perspective on vitamin D signaling. AnticancerRes. 29: 3485–3493.

. Carnevale. V, et al. 2001. Longitudinal evaluation of vitamin D status in healthy subjectsfrom southern Italy: seasonal and gender differences. Osteoporos Int. 12(12). p1026-1030.

. Cavalier.E, J.-C. Souberbielle. 2009. La vitamine D : effets « classiques », « nonclassiques » et évaluation du statut du patient. Médecine Nucléaire. 33,7–16.

. Cavalier.E, et al. 2014. Les résultats des formules de calcul de la vitamine D librevarient (entre autres) en fonction des méthodes de dosage de la 25-hydroxyvitamineD.Néphrologie& Thérapeutique.

. Chabas et al. 2013. Cholecalciferol (vitamin D (3)) improves myelination and recoveryafter nerve injury. Plos One. 8. 65034.

. Chiad M., Boulahia Y., Djabellah A., Ararem I., Aouni A., Hatri S., KacimiG., Iftene D. (2018). Prévalence de la maladie rénale chronique chez le sujet âgé: la première enquête algérienne. *Néphrologie & Thérapeutique, 14*(5), 329.

. Chamontin B., 2005.Hypertension artérielle de l'adulte : épidémiologie, étiologie, Physiopathologie, diagnostic, évolution, pronostic et traitement de l'hypertension artérielle essentielle. 6-8.

. Chen, JY. Chiang. 2003. Regulation of human sterol 27- hydroxylase gene(CYP27A1) by bile acids and hepatocyte nuclear factor 4alpha (HNF4alpha). Gene. 313.p 71–82.

. Cheurfa, T., & Tlilane, N. K. (2015). L'insuffisance rénale chronique terminale en Algérie: aspects épidémiologiques et économiques. *les cahiers du cread*, *112*, 113-135.

. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors – United States, 1999-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56:161-5.

.Chitalia N, Recio-Mayoral A, Kaski JC, Banerjee D.Vitamin D deficiency and endothelial dysfunction in non-dialysis chronic kidney disease patients. Atherosclerosis2012;220:265-8.

. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta celldysfunction. Am J ClinNutr2004;79:820-5.

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

. Christakos. S, et al. 2014. Vitamin D endocrine system and the intestine. Bone Key reports.3

. Chrys Kaniki, 2008. Université de Mbuji-Mayi Fondation Cardinal J.A. Malula. l'hypertension artérielle.

. Crestani et al. 2004. LXR (liver X receptor) and HNF-4 (hepatocyte nuclear factor-4):key regulators in reverse cholesterol transport. Biochem. Soc. Trans. 32. p92–96.

. Cockcroft, D. W. & Gault, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.Nephron 16,31–41 (1976).

. Cogan.E. 2011. Vitamin D supplementation: why and how? Rev Med Brux; 32: p353-361.

. Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie., 2018.*NEPHROLOGIE* .8eme Ed,ellipses ,Paris ,P238,248.

. Cormier, C, &Souberbielle, J.-C. (2006). Nouvelles définitions de l'insuffisance vitaminique D, retentissement sur les normes de PTH. La Revue de Médecine Interne, 27(9),684–689

. Coresh, J., Astor, B. C., Greene, T., Eknoyan, G. & Levey, A. S. Prevalence of chronic kidneydisease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and

Nutrition Examination Survey. Am. J. Kidney Dis. **41,** 1–12 (2003).

. Coresh, J. et al. Chronic Kidney Disease Awareness, Prevalence, and Trends among U.S. Adults,

1999 to 2000. J. Am. Soc. Nephrol. **16,** 180–188 (2015).

.Courbebaisse M. Phosphocalcic , & Souberbielle, J.C.(2011) metabolism : an d'explorations. Nephrologie et Therapeutique,7(2),118-138.

. Covili.F, L. Jacob .2002. " Hypercalcémie aiguë." SFAR: 1-28.

. Cunningham J, Zehnder D. New vitamin D analogs and changing therapeutic paradigms. Kidney Int 2011; 79:702-7.

. CY, McCulloch C, Darbinian J, et al. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidncy discasc. Arch lntcrn Med. 2005;165(8):923-8.

D

. Daheur S et Djeghballou D., 2018. Analyse de quelques marqueurs biochimiques, biologiques et du statut Redox chez des patients atteints d'hypertension artérielle, thèse du master, Université Larbi Tébessi ,Tébessa.

. Dawson-Hugues B et al. 2010. IOF position statement : vitamin D recommendations for

older adults. OsteoporosInt; 21: p1151-4.

.Delanaye,P.(2018). Glomerular filtration rate estimation and measurement: The quest for precision. Nephrologie et Therapeutique, 14,S59-S66.

. Despres, J.P., et al., Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008. 28(6): p. 1039-49.

. Dequiedt, P. (2011). Equilibre hydro-électrolytique: Physiologie-Physiopathologie-Pratique clinique.Lavoisier,(212),1-10.

. Djeghri N., 2014. service de cardiologie CHUC , L'hypertension artérielle Essentielle de l'adulte.

. Diyane K., N. El Ansari, G. El Mghari, K. Anzid, M. Cherkaoui ., 2013. Caractéristiques de l'association diabète type 2 et hypertension artérielle chez le sujet âgé de 65 ans et plus.

. Duranton, F. et al. Normal and Pathologic Concentrations of Uremic Toxins. J. Am. Soc. Nephrol. 23, 1258–1270 (2012).

. Duson.A, et al.2005.Vitamin D. American Journal of Physiology.289, pp. F8-F28.

. Dusso. A, Ph.D, Senior Investigator.a. 2011. Vitamin D in chronic kindney disease. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism. 25(2011). 647-655.

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

E

. Edvard., 2016. Back To Physio : La courbe de pression artérielle.

. El Hamdaoui B, Hmamouchi I, Rostom S, Amine H, Abouqal E, Allali F, Hajjaj- Hassouni N. Prévalence de l'hypovitaminose D chez les hommes sains au Maroc. Société Française de Rhumatologie. Soumission de congrès 2010.

. El Hebil M., Hamdi F., El Alaoui F., Chemlal A., Haddiya I., Bentata Y.(2017). Troubles phosphocalciques chez les patients hémodialysés chroniques: quelle atteintedes objectifs recommandés en 2017? *Néphrologie & Thérapeutique, 13*(5), 371.

. Elouazzani H., Sirajedine K., Aladib M., Colomb H. (2011). Les troubles phosphocalciques chez l'hémodialysé chronique: évaluation de l'adhésion auxrecommandations K/DOQI. *Néphrologie & Thérapeutique, 5*(7), 425.

. Eloranta, GA. Kullak-Ublick. 2005. Coordinate transcriptional regulation of bile acid homeostasis and drug metabolism. Arch Biochem Biophys. 433.p 397-412.

. Eric Mallet.2013. Vitamine D : le retour. mt pédiatrie. 16 (4). p293-309.

. Ernandez.T, C. Stoermann-Chopard.2012. Vitamine D et insuffisance rénale chronique : regain d'intérêt pour une vitamine oubliée. Rev Med Suisse. 8. 2140-2145.

. Esterle L. 2010. La vitamine D : nouvelles données. Cholé-doc. 117 : 1- 6.

F

.Florez.H, et al. 2007.Outdoor exercise reduces the risk of hypovitaminosis D in the obese. J Steroid BiochemMol Biol. 103(3-5). p679-81.

. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 1998;9(12 Suppl.):S16-23.

.Friedman DJ, Bhatt N, Hayman NS, et al. Impact of activated vitamin D on insulin resistance in non-diabetic chronic kidney disease patients. Clin Endocrinol 2012;77:56-61.

. Frullani, Y. (2014). Système urinaire et incontinence. Actualités

Pharmaceutiques,53(533),18-20.

. *Fukuda M, et al. Patients withrenaldysfunctionrequire a longer duration untilblood pressure dipsduring the night. Hypertension 2008;52:1155-60.*

. Fumat, C. 2014. Les fondamentaux de la pathologie digestive. Elsevier Masson Éd. France. P 288.

G

. Gannagé-yared MH ; A. Tohmé; G. Halaby. 2001. L'hypovitaminose D, problème mondiale majeur de santé publuque.13(30). p653-658.

. Gifford RW, August PA, Cunningham G, Green LA, Lindheimer MD, M Nellis D., 2000. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. Vol 183, 22-27P.

. Glassock RJ. The rising tide of end-stage mal discase: what can bc donc? Clin Exp Nephrol. 2004;8:291-6.

. Girgis.CM, RJ. Clifton-Bligh, et al. 2013. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. Endocr. Rev. 34. p33–83.

. Godet-Thobie H, De Peretti C, Vernay M, Noukpoape A, Salanave B, Castetbon K, 2008. Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007. 479, 480.

. Godin, D. Reabsorption et secretion tubulaires. (2011).

. Goldsmith DJ, Cunningham J. Mineral metabolism and vitamin D in chronic kidney disease-more questions than answers. Nat Rev Nephrol2011;7:341-6.

. Gueutin, V., Deray, G., & Isnard-Bagnis, C. (2012). Physiologie rénale. Bulletin du Cancer, 99(3), 237-249.

. Guilland, J.-C. La vitamine D. (Lavoisier, 2015).

. Guilland.J-C. 2015. a. La vitamine D(Coll. Professions santé) : Lavoisier. P13-52

. Guillaume Clement ., 2015. prévalence des principaux facteurs de risques cardiovasculaire dans les agglomérations de Lille et Dunkerque entre 2011 et 2013, et évolution à lille entre 1985 et 2013.

H

. Hager.G, et al. 2004. Molecular analysis of p21 promoter activity isolated from squamous carcinoma cell lines of the head and neck under the influence of 1,25(OH)2 vitamin D3 and its analogs. ActaOtolaryngol. 124, 90-6.

. Hajjar 1, Kotchen tension artérielle. Trends in prevalence. awareness. «cannent and control of hypertension in the United States. 1988-2000. JAMA. 2003;290:199-206.

. Hallan, S. I. et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. J. Am. Soc. Nephrol. JASN **17,** 2275–2284 (2006).

. Harris SS. 2006. Vitamin D and African Americans. J Nutr. 136(4). p1126-1129.

. HAS. évaluation médico - économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France. (2014).

. HAS Février 2012 Guide du parcours de soins - Maladie rénale chronique de l'adulte.

. HAS. Evaluation du debit de filtration glomerulaire, et du dosage de la creatininemie dans le diagnostic de la maladie renale chronique chez l'adulte. (2011).

. Hermida RC, et al. Chrono therapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. Hypertension 2008;51:69-76.

. Hermida RC, et al. Bed time dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. J Am SocNephrol 2011;22:2313-21.

. Hewison.M. 2011. Antibacterial effects of vitamin D. Nat Rev Endocrinal. 7. 337-345.

. Holick.M, T. Chen. 2008. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr.87: p 1080S-1086S.

. HolickM.. 2007. Vitamin D deficiency. N. Engl. J. Med. 357. p66– 281.

. Holick.MF. 2006. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc;81(3):353-73.

. Hougardy, J. M., Delanaye, P., Le Moine, A., & Nortier, J. (2014). L'Estimation de lafiltration glomérulaire en 2014: Intérêts et limites des tests et formules. Revue Medicale de Bruxelles, 35(4),250-257.

. Hruska K, Mathew S, Lund R, Fang Y, SugataniT.Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease :Does phosphate qualify ? Kidney IntSuppl 2011;121:S9-13.

I

. Izzedine H., Deray,G. (2011). Acide urique et fonction rénale. Revue durhumatisme, 78, S134-S141.

J

. Jean-François Lardeire. 2014. La vitamine D module la biologie du tissus adipeux et de l'adipocyte ; quel impact sur l'obésité ? Lipid'nutri+. 23. P1-6.

. Jean G., Chazot C. (2019). Complications et prises en charge thérapeutiques desanomalies du métabolisme phosphocalcique de l'insuffisance rénale chronique. *Néphrologie & Thérapeutique, 15*(4), 242-258.

. Jones G. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease : Importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1alpha-hydroxylase in the classical and Non classical actions of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3).Semin Dial 2007;20:316-24.

. Jones. G, et al. 1998. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiological reviews. 78(4.) p 1193-1231.

.Jungers, P., Man, N. K., Joly, D. & Legendre, C. L'insuffisance rénale chronique prévention et traitement. (Medecine sciences publications-[Lavoisier], 2011).

. Jüppner H. Phosphate and FGF-23. Kidney Int Suppl2011;121:S24-7.

K

. Kamel, S., Drueke, T., & Massy, Z. (2013). Chronic kidney disease - mineral and bone disorders (CKD-MBD. Revue Francophone des Laboratoires,2013(455),29-43.

. Kamimura, M.A., et al., Visceral obesity assessed by computed tomography predicts cardiovascular events in chronic kidney disease patients. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013. 23(9): p. 891-7.

. Kaplan NM. Resistant hypertension. J Hypertens 2005;23:1441-4.

. KDIGO 2012. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of

Chronic Kidney Disease. (2013).

. KDOQI. Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. (2002).

. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. 2010. Vitamin D deficiency in Adults: When to Test and How to Treat. Mayo ClinProc; 85: 752-58.

. Kestenbaum, B. et al. Serum Phosphate Levels and Mortality Risk among People with Chronic

Kidney Disease. J. Am. Soc. Nephrol. **16,** 520–528 (2005).

. KhennafBelkaddar. 2010. LA VITAMINE D. BIOLOGIE. 83. P 52-56.

. Khalid Serraj et al. 2013. Le déficit et l'insuffisance en vitamine D : spectre Clinique et approche pratique. Mt ; 19 (3) : 196-206.

. Kharoubi O., Benglia A.(2015). *P-076: Chronic renal failure and parathyroidhormone.*

Paper presented at the Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.

. Kimura G. Kidney and circadian blood pressure rhythm. Hypertension 2008;51:827-8.
. Krzesinski J.M., 2002. Epidémiologie de l'hypertension artérielle. Rev Med Liege. 57: 142-147.

. Kuro OM. Phosphate and klotho. Kidney IntSuppl2011;121:S20-3.

L

.Lacour, B., & Massy, Z. (2013). Diagnostic, suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. Revue Francophone des Laboratoires, 2013(451),59-73.

. Lacour,B.(2013).Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. Revue Francophone des Laboratoires, 2013(451),25-37.

. Lafage-Proust, M. Physiopathologie de l'atteinte osseuse au cours de l'insuffisance rénale chronique. a (2012). at <http://www.realites-cardiologiques.com/wpcontent/ uploads/ 2012/11/ RR48_DO-Lafage-Proust.pdf>

. Lafage-Proust, M.-H. Insuffisance rénale et métabolisme du calcium et du phosphate. Rev.Rhum. Monogr. b 79, 258–261 (2012).

. Lang, P. O. 2013. La vitamine D : Effets de son déficit et de sa supplémentation sur l'incidence des infections. NPG Neurologie - Psychiatrie – Geriatrie. 13, pp. 79-88.

. Lana K, Wagner., 2004. Diagnosis and management of Preeclampsia. American Family Physician. Vol 70, 2317 - 2324.

. Laradi A., Babinet F., Cremault A.(2011). Profil épidémiologique et statut phosphocalcique des patients incidents pris en dialyse entre octobre 2010 et avril2011. Comparatif avec l'ensemble des patients incidents de l'Observatoire photographe. *Néphrologie & Thérapeutique, 5*(7), 421.

. lardeire.2014 p 41

. LarsenT,MoseFH,BechJN,Hansen,A.BPedersenEB.2012. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in pa- tients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. Am. J. Hypertens.25: 1215–1222.

. Lazrak H, Abouloukoul I, Touimi M, Mouanissi K, Mouannissi K, Belachgar S, Ouaarab H, Janani S, Mkinsi O. vitamine D chez les femmes Marocaine de plus de 40 ans. Société Française de Rhumatologie.Soumission de congrés 2008.

. Levey, A. S. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann. Intern. Med.

150**,** 604–612 (2009).

. Levey AS, Eckhardt KU, Tsukamoto Y, et al. Dcfinition and classification of chronic kidncy discasc: a position statcmcnt from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2005;67:2009-100.

. Li, P et al. 2004. p27(Kip1) stabilization and G (1) arrest by 1,25-dihydroxyvitamin D(3) in ovarian cancer cells mediated through down-regulation of cyclin E/cyclin-dependent kinase 2 and Skp1-Cullin-F-box protein/Skp2 ubiquitin ligase. J BiolChem. 279, p 25260-7.

.Lienhardt-Roussie.A, G. Simonin. 2012. Anomalies des phosphatases alcalines. Elsevier Masson SAS. P10-11.

. Little johns.T, et al. 2014. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. Neurology, 83(10), p920-928.

. London GM, et al. 2007. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. J Am SocNephrol; 18: p 613-20.

M

. M'buyamba K. JR., 2007. Notes de Cours de Physiopathologie Cardio-vasculaire, 3ème Graduat, Faculté de Médecine, UM, 2007-2008 (inédit).

. Mallet.E. 2014. Vitamine D. Journal de pédiatrie et de puériculture. 27, 29-38

. Marieb, E., Hoehn, K., Lachaîne, R., M. et al. (2014). Anatomie et physiologie humaines: Livre + Text + plateforme numérique MonLab - Licence étudiant 60 mois (2014 Pearson Education France (éd), (1504),119-128.

. Martin, C., Riou, B. & Vallet, B. Physiologie humaine appliquée. (Arnette, 2006).

. Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients : Effects onmineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:905-11.

. Maye Vandenbussche, Thomas Orban. 2011. Carence en vitamine D: conséquences, dépistage et prise en charge. Revue de la médecine générale. 286.p326-328.

. Michaud J, Naud J, Ouimet D, et al. Reduced hepaticsynthesis of calcidiol in uremia. J Am Soc Nephrol 2010;21:1488-97.

. Miles D. Witham, M. Adnan Nadir and Allan D. Struthers. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis, Journal of Hypertension 2009, 27: [Epub ahead of print]

. Mondé A., Kouamé-Koutouan A., Lagou D., Camara-Cissé M., Achy B., Tchimou,L., Djessou P. , Sess E.(2013). Variations du calcium, du phosphore et de la parathormone au cours de l'insuffisance rénale chronique (IRC) en Côte d'Ivoire. *Médecine Nucléaire, 37*(10-11), 451-454.

. Moy.F, et al. 2016. Vitamin D deficiency and depression among women from an urban community in a tropical country. Public Health Nutrition, 1-7.

. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, et al. Clinicalreview : The effect of vitamin D on falls : A systematic review and meta-analysis. J ClinEndocrinolMetab2011;96:2997-3006.

N

. Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. A double-blind, randomized,placebo-controlled trial of the short-term effectof vitamin D3 supplementation on insulin sensitivityin apparently healthy, middle-aged, centrally obesemen. Diabet Med 2009;26:19-27.

. Naudin-Rousselle P, Kessler M., *2006.* Les greffes rénales. cahier formation. Lemoniteur des pharmacies formation. n°152 (cahier II du n°2646):6–9.

. Nechar. A et Rahmouni. A, Juillet., 2019. diététique et hypertension artérielle, thèse du doctorat, université Abderrahmane mira de Bejaia, 147p.

. Nemere.I, N. Garbi, G. J Hämmerling,.,& R. C. Khanal. 2010. Intestinal cell calcium uptake and the targeted knockout of the 1,25D3-MARRS (membrane-associated, rapid response

steroid-binding) receptor/PDIA3/Erp57. The Journal of biological chemistry, 285 (41), pp. 31859-31866

.Norman. AW.2008. From vitamin D to hormone D: fundamentals of vitamin D endocrine system essential for good health. Am J clinNutr; 88(2): 491S -499S

O

. Olmer M., 2007. Vivre avec une maladie des reins, Tome 1, La maladie rénale chronique, 3éme Ed, LIEN, France, P 16, 39, 66,72.

. Olmos-Ortiz, et al. 2015. Regulation of Calcitriol Biosynthesis and Activity: Focus on Gestational Vitamin D Deficiency and Adverse Pregnancy Outcomes. Nutrients.7. p 443-480.

. O.M.S., 2013. Organisation mondiale de la santé. Panorama mondial de l'hypertension, 2013. Rapport de la journée mondiale de la santé, Genève , Suisse.

. Orlov.I, N. Rochel et B. P Klahoz. 2012. Structure of the full human RXR/VDR nuclrar receptor heterodimer complex with its DR3 traget DNA. The EMBO Journal.31(2). 291-300.

. Oprisiu, R. et al. Osteodystrophierenale (1); diagnostic invasif et non invasif des varietes histopathologiques. Nephrologie**21,** 229–237 (2000).

. Ouologuem N., 2005. Place de l'hypertension artérielle dans la pathologie cardiovasculaire dans le district de Bamako en 2002. thèse de doctorat. université de Bamako, Mali.

P

. Parving HH, Persson F, Lewis 18, et al. Aliskiren combincd with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med, 2008;358(23):2433-46.

. Patange AR, Valentini RP, Du W, Pettersen MD. Vitamin D deficiency and arterial wall stiffness in children with chronic kidney disease. PediatrCardiol2012;33:122-8.

. Pearce SHS, Cheetham TD. 2010. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. BMJ; 340: b5664.

. Pegourié S. 2012, Etude de l'hémodialyse et mise en place de l'hémodiafiltration, Certification Professionnelle ABIH, UTC, URL : http://www.utc.fr/abih ; Université de Technologie de Compiègne.

. Pekkinen, 2015. FGF23 gene variation and its association with phosphate homeostasis and bone mineral density in Finnish children and adolescents. Bone. 71. p 124-130.

. Peterson JC, et al. Blood pressure control, protei- nuria, and the progression of renal disease. The modi- fication of diet in renal disease study. Ann Intern Med 1995;123:754-62.

. Presne C, Monge M, Mansour J, et al. Nephrol Ther. 2007;3(6):392-426.

.Persu A, et al. Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. J Hum Hypertens2014;28:150-6

. Pierre Valdiguié. 2000. Métabolisme phosphocalcique. In : Biochimie clinique. Toulouse France. 2éme édition. Médicale Inter Nationales. P 61-98.

. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. 2000. Systematic review: vitaminD and cardiometabolic outcomes. An. Intern. Med. 152: 307–314.

. Pilz S, Tomaschitz A, Friedl C, et al. Vitamin D statusand mortality in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2011;26:3603-9.

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

. Post.SM.et al.2001. Fibrates suppress bile acid synthesis via peroxisome proliferator activated receptor-alpha-mediated downregulation of cholesterol 7alpha-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase expression. Arteriosclerosis ThrombVasc Biol. 21.p 1840–1845.

. Postorino, M., et al., Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. J Am Coll Cardiol, 2009. 53(15): p. 1265-72.

. PRET ; 2012 .Guide de préparation a la transplantation rénale. Centre Universitairede santé McGill,1Ed,France.Disponible sur :http://www.educationdespatientscusm.ca/.

. Prie.D, et al. 2009. «Fibroblast Growth Factor 23-Klotho: a new axis of phosphate balance control]." Med Sci (Paris). 25(5): 489-495.

. Pritchett Y, Jemiai Y, Chang Y, et al. The use ofgroup sequential, information-based sample size re-estimationin the design of the PRIMO study of chronickidney disease. Clin Trials 2011;8:165-74.

.Pruijm, M. T., Teta, D., Wuerzner, G., Santschi, V., & Burnier, M. (2008). *Traitement de l'hyperparathyroïdisme secondaire en dialyse : à propos d'un cas d'inefficacité apparente du traitement médicamenteux. Néphrologie & Thérapeutique, 4(1), 28–33.*

. Pum et Cires A,. 2007. Tshianikalantanda - Médecin Interniste et Néphrologue, Cours de Sémiologie Médicale, PUM & CIRES, Réimpression Mai 2007.

Q

. Quinn. CM. et al. 2005. Expression and regulation of sterol 27-hydroxylase (CYP27A1) in human macrophages: a role for RXR and PPARgamma ligands. Biochem J. 385. P 823–830.

R

. Rabiller, J.,&Faure, S. (2019).From chronic kidney disease to kidney transplantation. Actualites Pharmaceutiques, 58(584),20-25.

. Rayner,H.,Milford,D.,&Thomas,M.(2016).Understanding kidney diseases. Understanding Kidney Diseases,1-300.

. Reboul. E, A.Goncalves, C. Comera, et al. 2011. Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diff usion : evidences for involvement of cholesterol transporters. Mol. Nutr. Food Res. 55. P 691–702.

.Recommandations HTA ESH 2013.

. Ribuot C., 2012. uempsfo-physiologie: circulation : régulation de la pression artérielle. université joseph fourier de grenoble, Chapitre 7.

. Richet G. (2005) : Introduction du dosage de l'urée sanguine en pathologie rénale.

Néphrologie et thérapeutique. 1 :265- 68.

. Rizzo, D. C. (2015). Fundamentals of anatomy and physiology. Cengage Learning, (576),154-160.

. Rodríguez-Ortiz, M.E., et al. 2014. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. Nephrology Dialysis Transplantation. 29(2). P 282-289.

. Rossing P, et al. Reduction in albuminuria predicts beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatement. Diabetologia 1994;37:511-6.

S

. Sagna.Y, et al. 2013. Le rachitisme carenciel : une observation au Burkina Faso. Médecine et Santé Tropicales.23, p104-107.

. Segaert P. 2016, Les risques liés à l'hémodialyse, Medi Pedia. Encyclopédie des maladies.

. Schlienger J.L., 2014. Diététique en pratique médicale courante, chapitre 34 : hypertension artérielle, ISBN : 978-2-294-74061-9.

. Schlingmann KP, Pirruccello JP, Do R, et al. 2011. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. N. Engl. J Med. 365. p410–421.

. Sherwood,L.(2015).Physiologiehumaine.DeBoeck.Ed3,(746),302-310

. Shimada, et al. 2004. FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. Biochemical and BiophysicalResearch Communications. 314. p 409-414.

. Schuster. I. 2011. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. Biochim. Biophys. Acta. 1814.p 186–199.

. Sim, J. J. et al. Association of plasma renin activity and aldosterone-renin ratio with prevalence

of chronic kidney disease: the Kaiser Permanente Southern California cohort. J. Hypertens. **29,**

2226–2235 (2011).

. Societe Francaise de Nephrologie. Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Néphrologie Thérapeutique **5,** 302–305 (2009).

. Somrani, R. Dietetique et traitement conservateur de l'insuffisance rénale chronique de l'enfant. CHU Grenoble. (2010).

. Souberbielle Jean-Claude. 2014. métabolisme et effets de la vitamine D, définition du déficit en vitamine D. Biologie Aujourd'hui, 208 (1), 55-68.

. Souberbielle,J.C .(2012). Les dosages des hormones calciotropes : PTH, métabolites de la vitamine D,FGF23.Revue du Rhumatisme Monographies,79(4),221-226.

. Souberbielle. Jean-Claude. 2012. La vitamine D : de la physiologie à la pratique. La Lettre du Gynécologue. 375. p8-12.

. Souberbielle, J. C., Maruani, G., &Courbebaisse, M. a.2013. Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves. La Presse Médicale. 42. P 1343-1350.

. Souberbielle.J.-C, M. Courbebaisse. 2009. Equilibre phosphocalcique : régulation et

exploration. Endocrinologie-Nutrition.358. p1-13.

. Souberbielle. JC,D. Prie, M. Courbebaisse, et al. 2008. Update-t-on vitamin D and evaluation of vitamin D status. Ann Endocrinol (Paris); 69: p 501-10.

. Souidi. Met al. 2006. Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées. MEDECINE /SCIENCES . 22 (12). p1095-1100.

. Stef., 2015. Besoin d'amélioration du suivi de santé, Quelle place pour le pharmacien d'officine, Un outil e-santé pour y répondre ? thèse de Doctorat. Université de Lorraine. 160 p.

. Stengel, B., Couchoud, C. & Helmer, C. Epidemiology of chronic kidney disease in France. (2007).

. Svahn C., 2014. L'hypertension artérielle : prise en charge et conseils à l'officine. Thèse de doctorat. Université Toulouse III - Paul Sabatier. France.

. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: Durability of blood pressure reduction out to 24months. Hypertension 2011;57:911-7.

. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H,Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (TheSymplicity HTN-2 trial): A randomized controlled trial. Lancet 2010;376:1903-9.

T

. Tagliabue.E, S. Raimondi, S. Gandini. 2015. Chapter One-Vitamin D, Cancer Risk, and Mortality. Advances in food and nutrition research.75:1-52.

. Taylor and Francis Group editors. Battegay EJ, Lip GY, Bakris GL. Hypertension Principles and Practice. 2005.

. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency Mayo ClinProc 2011;86:50-60.

.Tiphaine HUET. 2010. Exploitation de la relation structure-fonction de récepteur de la vitamine D. thèse de AMCB : Sciences du vivant : l'Université de Strasbourg.

. Tonson la Tour, Aude, et al. 2012. Le point sur la vitamine D. PEDIATRICA. 23 (4).p

. Toul F., 2012. Détermination de la consommation des macronutriments et micronutriments des femmes — enceintes de la région de Maghnia. Thèse de doctorat. Université de Tlemcen. Algeria.

U

.Universite de medecine de Renne. LA FONCTION RENALE. (2006).

. United States Renal Data System (USRDS). 1998 Annual Data Report: incidence and prevalence of ESRD. Am J Kidney Dis. 1998;32(Supp11):538-49.

. Upadhyay A, et al. Systematicreview: Blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. Ann Intern Med 2011;154:541-8.

. Uzu T, et al. High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. Hypertension 1996;28:139-42.

. Uzu T, et al. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from non dipper to dipper in essential hypertension. Circulation 1997;96:1859-62.

V

. Vakilzadeh N., Phan O., Ogna V. F., Burnier M., Wuerzner G., (2014). Nouveauxaspects de la prise en charge de l'hypertension artérielle chez le patient insuffisant rénal chronique [New aspects of hypertension management in patients with chronickidney disease]. *Revue Médicale Suisse, 10*(441), 1668-1672.

. Vanholder R. (2003): Uremic toxins. *Nephrologie,* 24. (7), 373-76.

. Vaziri ND. Endocrinological consequences of the nephrotic syndrome.AmJ Nephrol1993;13:360-4.

. Velayoudom-Cephise FL. 2012. Profil métabolique associé au statut en vitamine D et polymorphismes des gènes codant son récepteur et transporteur spécifique dans une population caribéenne. Thèse.

. Vidal.M, C. V Ramana,., and A.S. Dusso, 2002. Stat1-vitamin D receptor interactions antagonize 1,25-dihydroxyvitamin D transcriptional activity and enhance stat1-mediated transcription. Mol Cell Biol. 22. 2777-2787.

. Vidailhet, et al. 2012. VITAMINE D toujours d'actualité chez l'enfant et l'adolescent. Nutrition of the French Society of Paediatrics. 19. p1-32.

. Vieth.Ret al. 2001.Wintertime vitamin D insufficiency is common in young Canadian women, and their vitamin D intake does not prevent it. Eur J ClinNutr. 55(12):1091-7.

. Villar E., Zaoui P.. (2010). Diabète et maladie rénale chronique: ce que nous apprend l'épidémiologie. *Néphrologie & Thérapeutique, 6*(7), 585-590.

. Vincent.A, K. Marc-Antoine. 2011. Vitamine D : actualité et recommandations. Rev Med Suisse.7.

. Virginie.P, P. Henri, Jean-Claude. S. 2013. Insuffisance et déficit en vitamine D : épidémiologie, indications du dosage, prévention et traitement. Presse Med ; 42 : 1334–1342.

W

.Wang.TJ, et al. 2008. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation; 117:503-11.

. Weisstuch JM, Dworkin LD. Does essential hypertension cause end-stage renal discase? Kidney Int Suppl. 1992;25:207-21.

. Weng PH, Hung KY, Huang HL, et al. Cancer-specificmortality in chronic kidney disease :Longitudinal follow-up of a large cohort. Clin J Am SocNephrol2011;6:1121-8.

. Wielgus C.,2013 l'education thérapeutique du patient hémodialysé :mise en place ahopital de Mont-Saint-Martin. Thèse de doctorat : Pharmacie .Université de Lorraine,P 51.52.

. William J Marshall, Stephen K. Bangert. 2005.Calcium, phosphate et Magnésium.

. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure : a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2009 ; 27 :1948-54.

. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levelsand early mortality among incident hemodialysis patients.Kidney Int2007;72:1004-13.

. Wuerzner G, Burnier M, Waeber B. Hypertension et vitamine D : retour sur la scène. Rev Med Suisse 2011;7:121-4.

. Wuerzner G, Firsov D, Bonny O. Circadian glomerular function: From physiology to molecular and therapeutical aspects. Nephrol Dial Transplant 2014;291475-1480.

Y

. Yang.Y, et al. 2018. Adult serum 25(OH)D3 in Gansu province, northwest China: a

Z

. Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selectivevitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes(VITAL study) : A randomised controlled trial. Lancet 2010;376:1543-51.

. Zeeuw D, et al. Albuminuria, a therapeutictargetfor cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. Circulation .a.2004;110:921-7.

. Zhou. C, M. Assem, JC. Tay, et al. 2006. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. J. Clin. Invest. 116. p1703–1712.

. Zhu.K, et al. 2006. An RCT of vitamin D or placebo on falls in elderly women with low vitamin D status and a falling history. J. Clin. Endocrinol. Metab. p. 21 :1227.

. Zoccali C, Kramer A, Jager KJ. Epidemiology of CKD in Europe : An uncertain scenario. Nephrol Dial Trans- plant 2010;25:1731-3.

LES ANNEXES

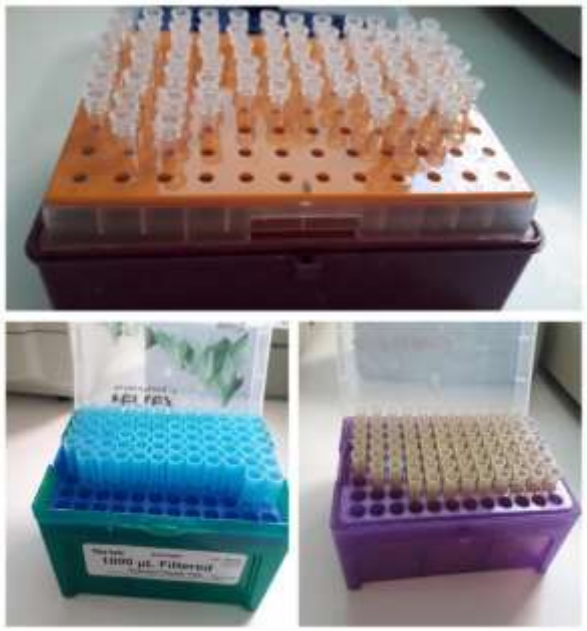
LES ANNEXES :

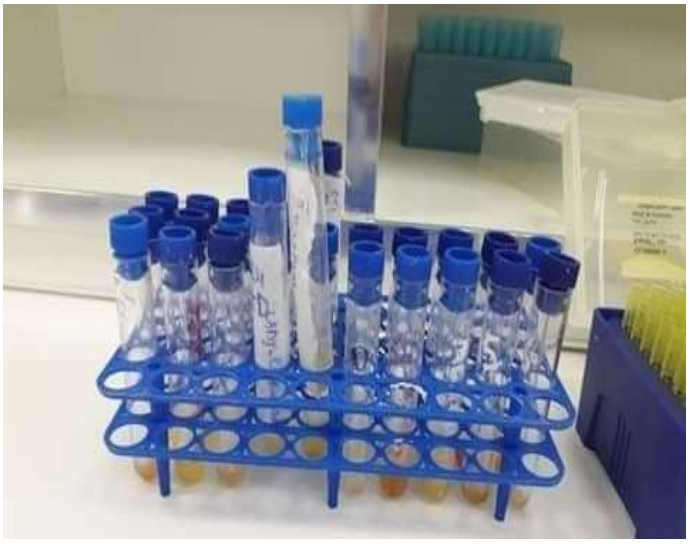
Annexe 1 : données biochimiques des personnes .

P OUT	Sexe	AGE	HTA	Diab	poids(kg)	taille (cm)	Tour de taille	IMC	creatinine	Urée	acide urique	gly à jeun	P	Ca	25,OHD (ng/mL)	PTH	LDH	CPK
p	F	56	OUI	Non	49	160	77	49	2,2	0,89	58,2	1,11	39,7	89	17	135,3	134	32
P	F	58	OUI	Non	50	160	78	50	3,2	1,22	46,5	0,94	46,3	83	30	165,6		
T	F	29			51	160	77	51	0,5	0,22		0,92	0,92		26	89,5	153	61
T	F	28	non	Non	51	163	74	51	0,5	0,22		0,99	38,3	91		63,6	199	116
T	F	29	non	Non	52	165	77	52	0,5	0,17		0,95	39,2	88	17	107	178	120
T	F	51	non	Non	52	160	77	52	0,7	0,25	34,2	0,96		72		55,81		
P	F	61	OUI	OUI	52	160	77	52	1,2	72	74,6	1,01	45,5	72	27			
T	F	28	non	Non	54	165	70	54	0,5	0,24		0,89	33,6		32	40,2	209	89
P	F	58	OUI	Non	56	166	83	56	0,8	0,35	30,7	0,99		88		29,76		
T	F	48	non	Non	57	160	77	57	0,5	0,23	22,7	1,09	31,7	27	27	55,3	274	
P	F	56	non	OUI	57	165	72	57	2	0,79	61,7	0,81	46,7	98	15	70,8	53	70
P	F	62	OUI	Non	57	158	77	57	0,7	0,26	38,4	0,89	37,4	82	23			
T	F	28	non	Non	60	168	77	60	0,3	0,2		0,78	38,1		30	79,4	179	97
P	F	39	OUI	Non	60	160	70	60	2,3	0,62	100,1	0,92	29	83	13	106		
P	F	31	non	Non	61	157	70	61	1,5	0,3	31	0,89	24	85	23	21,1		
P	F	61	OUI	OUI	62	159	90	62	10	0,33	61	1,74	29	106	28	74,29		
T	F	29	non	Non	64	168	70	64	0,4	0,23		0,87	39,8		28	71,1	137	137
P	F	65		OUI	64	166	72	64	2,1	0,85	101,3	2,37	43,2	92	16	102	158	
P	H	74	OUI	Non	64	170	89	64	1,4	0,49	70,5	1,47	36	89	19	152	68	
T	F	48			65	158	72	65	0,4	0,49		0,88	31,3			102	168	53
P	F	52	OUI	Non	65	162	72	65	1,6	0,49	69,5	1,06	29,6	87	10	53,36		
P	F	55	OUI	Non	65	163	70	65	0,8	0,29	30	0,74	36,1	87	25	23,6	172	
T	F	29			67	173	72	67	0,5	0,18		0,88	39,4		41	67,6	168	135
P	H	58	OUI	OUI	68	168	72	68	18	0,68	111	1,38	40	63		40,25	193	98
P	F	67	OUI	OUI	68	159	89	68	1,4	0,63	83,1	2,2	45,4	71	36			
P	F	54	oui	Non	69,2	157	90	69,2	2,8	1,02	48,5	1,14		99	33,05	26,39		
T	F	47	non	Non	70	166	72	70	0,8	0,33		0,78	37,6			51	144	38
P	H	55	non	Non	70	178	78	70	2	0,5	82,2	0,89			22,02	44,63		
P	F	71	OUI	OUI	70	160	100	70	0,8	0,42	49,4	1,05	37,5	85	20	80,2	195	
P	F	34	non	Non	71	162	89	71	1	0,29		0,95			19	173	194	66
P	F	59	OUI	OUI	71	159	111	71	1,5	0,56	56,3	1,21	42,6	95	34	160,9		
P	F	55	OUI	Non	72	159	123	72	1,6	0,75		0,91	41,7		41	200	188	123
P	H	55	non	Non	75	178	78	75	1	0,47	66,9	0,88		68	20	66,6		
P	F	56	OUI	OUI	75	162	100	75	1,9	1,11	55,3	2,24	30,3	88	24	363,5	233	89
P	F	69	OUI	OUI	76	157	101	76	2,1	2,17	82,8	2,36	52,8	68	17	328,3		
P	H	53	OUI	OUI	78	180	72	78	13,7	0,44	70,24	1,94	41	88	insu	65,82		
P	H	58	non	Non	78	180	72	78	2,7	0,69	77,1	1,19	39	100	14		166	380
P	F	58	OUI	OUI	79	155	101	79	1,3	0,63	44,6	1,14	32,5	95		104,5		
P	H	68	OUI	OUI	79	175	83	79	2	0,73	82,6	1,01	31,9	93	26	103,5		
T	F	69	non	Non	79	160	89	79	8	0,73	53	1,15		88	24,56	86,41		
P	F	59	OUI	OUI	80	164	101	80	0,9	0,41	60,8	1,1	34,6	90	34	54,48	265	247
P	F	59	OUI	OUI	80	160	90	80	2,4	0,6	70,1	0,6	32,1	85	35	96	252	
P	H	61	oui	OUI	80	175	89	80	2,1	0,79	71,1	2,07	33,2	73	13	181	255	
P	F	65	OUI	OUI	80	159	111	80	2,5	1,15	50,3	1,19	35,4	97	30	292,1		
P	F	65	non	OUI	80	168	100	80	1,1	0,4	53,2	1,46	24,6	77	43	73,79		
T	H	70	non	Non	80	171	90	80	0,8	0,33	59,8	1,32	33,9	94		56,1	166	232
P	F	50	OUI	Non	82	162	89	82	0,8	0,31	52,9	1,09	39,6	88	16			
P	H	71	OUI	Non	82	166	100	82	2,5	0,85	59,6	1,19	26,8	92	31	45,5	232	
P	F	58	OUI	OUI	83	160	101	83	0,7	0,21	37,1	1,37	32,6	85	14			
P	F	66	OUI	OUI	84	160	123	84	1,6	0,56	78,6	1,54	42,2	84	25	119	269	
P	F	72	non	OUI	85	168	110	85	1,3	0,36	69,7	1,34	28,8	80	24			
P	H	57	OUI	OUI	86	165	100	86	2,5	0,46	67,3	1,91	38,2	81	30			
P	F	88	OUI	OUI	87	165	112	87	1,1	0,55	81,3	1,71	32,6	91	15	126,1		
P	H	73	OUI	OUI	87	178	101	87	1,2	0,38		1,54		88	10	60,39		
P	F	49	OUI	Non	88	164	100	88	1,5	0,54	53,7	0,94		90		149,5		
P	F	55	OUI	OUI	89	160	101	89	1,4	0,46	65,7	1,44	34,2	87	24	83	92	
P	F	48	OUI	Non	90	165	112	90	1,3	0,44	74	0,94	34,4	78	23	119	274	
P	F	65	oui	OUI	90	165	111	90	1,5	0,8	108,2	1,4		78	21	84,63		
P	H	51	OUI	OUI	91	178	100	91	1	0,21	67,6	1,88	32,5	93	36	40,4		
P	H	65	oui	OUI	92	172	90	92	1,8	0,61	78,1	1,91		82	20			

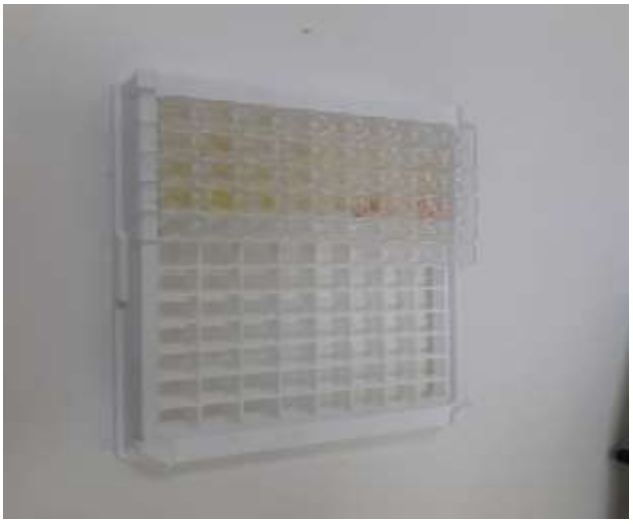
P	H	64	OUI	OUI	95	182	111	95	2,6	0,64	69,5	1,51	37,7	90	25		219	182
P	F	45	non	Non	105	165	101	105	1,3	0,41		0,83	40,9		32	58,5	225	41

Annexe 2 : Appareillages, matériels et réactifs du dosage

<table>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Centrifugeuse ≪Rotorfix 32≫</td><td>Spectrophotomètre ≪Erba Humain≫</td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Micropipettes</td><td>Embout « Vertex »</td></tr>
</table>



tubes à essais



plaque de microtitrage



Le réactif de créatinine



Le réactif d'urée

	
Le réactif d'acide urique	Le réactif de calcium.
	
Réactif de PTH	Réactif de la vitamine D

Annexe 3 :Appareillages :



Micropipette « eppendorf » à volumevariable (10-1000 µL) **(photo originale)**



Micropipette fixe (20 µL) (**photo originale)**



Automate de biochimie «dimension RL Max» **(photo originale)**





automate de biochimie «Cobas e 411» **(photo originale)**



Générateur de dialyse «Fresinius»
(photo originale)

Annexe 4 :Réactifs

- **Réactifs de calcium : (fiche technique de calcium : DF23A, 2016)Tableau III** : L'ensemble des réactifs pour le dosage de calcium

Puits	Forme	Composant	Concentration
1-6 7-8	Liquide Liquide	Tampon de glycine OCPC/ 8-Quinolinol	0,22mol /L 0,39mol/L 6,6mol/L



Réactifs de phosphore : (fiche technique de phosphore : DF61A, 2016)Tableau IV : L'ensemble des réactifs pour dosage de phosphore

Puits	**Frome**	**Composant**	**Concentration**
1–6 7 - 8	Liquide Liquide	Molybdate d'ammonium Acide sulfurique Acide sulfurique Détergent	3.8 mmol /L 0.22mmol/L



Réactifs de créatinine : (fiche technique de créatinine : DF33B, 2016)

Tableau VI : L'ensemble des réactifs pour le dosage de créatinine.

Puits	**Frome**	**Composant**	**Concentration**
1 – 3 (Réactif 1)	Liquide	Picrate de lithium NaOH	125 Mm 2000 mM
4 – 6 (Réactif 2)	Liquide	K3Fe(CN)6	2,7 mM



Réactifs de l'urée (BUN) : (fiche technique de l'urée : DF21, 2015)Tableau VIII :

L'ensemble des réactifs pour le dosage de l'urée

Puits	Frome	Corposant	Concentration
1-3	comprime	α-KG	4.69mmol/L
		NADH	0.34mmol/L
		Uréase	6.8U/mL
4-6	Liquide	Activateurs et Stabilisants Stabilisants GLDH	2.0U/mL



Réactifs de vit D : (fiche technique de vitamine D : 05894913, 2014)

Le rackpack de réactifs (M, R1, R2) et les réactifs de prétraitement (PT1, PT2) sont étiquetés VITD-T.

PT1 : Réactif de prétraitement 1 (bouchon blanc), 1 flacon contenant 4 mL ; Dithiothréitol 1 g/L. pH 5,5

PT2 : Réactif de prétraitement 2 (bouchon gris), 1 flacon contenant 4 mL ; Hydroxyde de sodium 55g/L.

M : microparticules tapissées de streptavidine (bouchon transparent) 1 flacon contenant 6,5 ml : Mcroparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/mL. conservateur.

R1 : VDB-Ru (bouchon gris) 1flacon de 9 ml : Protéine porteuse de la vitamine D marquée au ruthénium (150 µg/L), tampon bis-tris propane 200 mmol/L, albumine (humaine) 25g/L, PH 7,5 ; conservateur.

R2 : 25-hydroxyvitamine D biotine (bouchon noir) 1 flacon de 8,5 ml : Vitamine D (25-OH) biotinylée (14 µg/L) ; tampon bis-tris propane 200 mmol/L ; pH 8,6 ; conservateur.

	Réactif de vitamine D **(photo originale)**
	Réactif de PTH **(photo originale)**