

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Boumerdes

M'HAMED BOUGARA



Faculté des Sciences-Département de Biologie

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Spécialité Biochimie Appliquée

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master en biologie

Présenté par :

Mlle LARBAOUI Anaïs,

Mlle LEKBIR Amel,

Mlle MAHIDDINE Zineb.

Thème

Evaluation du statut cardiaque chez les insuffisants rénaux chroniques

Présidente du jury : Mme SELMI Karima

MAA

UMBB

Promotrice : Mme GHEDADA Yasmina

Docteur

HCA

Co-promotrice : Mme OURARI Amel

MAA

UMBB

Examinatrice : Mme FAZOUANE Fethia

Professeure

UMBB

Année universitaire : 2019/2020

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Boumerdes

M'HAMED BOUGARA



Faculté des Sciences-Département de Biologie

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Spécialité Biochimie Appliquée

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master en biologie

Présenté par :

Mlle LARBAOUI Anaïs,

Mlle LEKBIR Amel,

Mlle MAHIDDINE Zineb.

Thème

Evaluation du statut cardiaque chez les insuffisants rénaux chroniques

Présidente du jury : Mme SELMI Karima

MAA

UMBB

Promotrice : Mme GHEDADA Yasmina

Docteur

HCA

Co-promotrice : Mme OURARI Amel

MAA

UMBB

Examinatrice : Mme FAZOUANE Fethia

Professeure

UMBB

Année universitaire : 2019/2020

Dédicaces

*Je dédie ce travail à ma Mère **SOUAD** pour son amour, ses encouragements et ses sacrifices. Sans elle ce travail n'aurait jamais eu lieu. Elle m'a toujours épaulé et guidé pour que je réalise mes objectifs.*

*A mon père **SAMIR**, mon armure. Pour son soutien, son affection et la confiance qu'il m'a accordé, merci d'avoir toujours veillé à nous fournir les conditions nécessaires pour notre réussite.*

*A la mémoire de mon défunt oncle **LYES**, je regrette la fierté que tu m'aurais montré pour cette réussite qui est la notre*

*A mon frère, mon appui. **Yacine**, à ma petite sœur **Melissa** présente à tous mes moments d'examens. Merci à vous deux d'avoir toujours été à mes côtés,*

*A Tata **Feriel** et Tonton **Karim** merci pour votre bienveillance, vos conseils et vos encouragements ainsi qu'à tous mes oncles et tantes*

*A **Yasmine**, ma meilleure amie. Ta générosité, ta détermination et ton courage ont toujours forcé l'admiration dans mon cœur. Je te remercie pour ton amitié et ton aide précieuse durant la réalisation de ce travail.*

*A **Manel**, Ma deuxième sœur à notre complicité, à nos fous rires et nos larmes partagées. Merci de m'apporter ce grain de folie dans ma vie.*

*A **Camélia**, ma sorcière préférée. Je suis tombée sous ton sort. Notre amitié est des plus improbables mais pas des plus faibles. Merci de ta très grande et indispensable contribution pour ce travail.*

*A **Anes**, A notre complicité, merci pour tes encouragements, tes conseils, ta compréhension, ton soutien, ta présence et l'aide que tu m'as apporté durant ce travail*

*A **Sawssen** mon amie d'enfance, A nos années passées ensemble, merci pour ta générosité, ta présence et ton soutien*

*A **Amine** merci de faire partie de la team, que dieu nous garde les uns pour les autres.*

*A **Zima** et **Amel** qui m'ont accompagné ces deux dernières années de master et qui sans elles ce travail n'aurait pas vu le jour, je suis fière de vous fière de nous et de ce que nous avons accompli*

Merci à tous

Je dédie ce travail

*A mes chers **Abi** et **Omi**, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et pour leurs conseils, leur confiance en moi et leurs prières tout au long de mes études.*

*A mes chers frères, mes héros, **Cherif**, **Mourad** et **Bilel** pour leur appui et leur encouragement.*

*A la mémoire de **mes grands-parents** : **Mohanned Arezki** et **Khadîdja** ; **Djamaa** et **Drifa***

Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

*A mon oncle **Abd El Ghani** Parce que tu as été mon premier prof qui m'a mis dans le chemin de l'apprentissage depuis mon enfance, je t'en suis vraiment reconnaissante.*

*A mes amies **Zahia**, **Arolia**, **Manel**, **Dalia**, **Romaissa** et **Meriem** qui étaient avec moi dans mes meilleurs et pires moments.*

*A **Zima** et **Anaïs** qui m'ont accompagné ces deux dernières années de master et qui sans elles ce travail n'aurait pas vu le jour, je suis fier de vous fier de nous et de ce que nous avons accompli*

Merci à tous

*A la mémoire de **Baba***

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. J'aurais bien aimé que vous soyez parmi nous pour qu'ensemble nous partagions ce bonheur. Puisse Allah vous réserver sa clémence à sa bien large miséricorde et vous accueillir en son vaste paradis auprès des prophètes et des saints.

*À la mémoire de **Mani***

Qui a toujours été dans mon esprit et dans mon cœur, je te dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

*A **Mama Aziza***

Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur dans les deux vies.

*A mon **grand-père paternel***

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessés de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

À mes parents

***Ma mère**, qui a œuvré pour ma réussite avec son amour et tous les sacrifices qu'elle a consentis et ses précieux conseils dans toute son aide et sa présence dans ma vie.*

***Maman**, tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce modeste travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout-puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.*

***Mon père**, tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Merci pour les nobles valeurs, l'éducation et ta confiance. Que Dieu le tout-puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.*

*À mes anges, Ma sœur **Aya** ma princesse et mon frère **Raouf** mon héros qui n'ont pas arrêté de me soutenir, de m'encourager et de me supporter dans tous mes états.*

À mes tantes

***Soussou, Kiki, Nina, et Sarah**, mes trésors ceux qui m'ont aidé et soutenu depuis mon plus jeune âge, je vous remercie pour vos sacrifices, votre amour, votre protection et pour tout ce que j'ai atteint aujourd'hui.*

*À **Khalo** pour son amour et son empreinte dans mon enfance.*

*À mes deux maîtresses mama **Bouzmada** et Mme **Guemache**, qui m'ont embrassée dans mes premiers pas sur le chemin de la recherche du savoir et ont implanté dans mon âme les plus belles qualités et l'amour d'apprendre.*

*A mes âmes sœurs **Asma**, **Abdou** et **Amira** qui m'ont soutenu depuis le début. Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées.*

*À mes deux soldats, mes amis dans la lutte, mes compagnons sur mon chemin **Amel** et **Anaïs** je suis fier de vous et du travail que nous avons accompli.*

Je vous aime.

« Zineb »

.....Toute fin n'est que le début d'une autre chose.....

Remerciements

*Nos remerciements vont tout d'abord à notre promotrice, **Mme Ghedada Yasmina** chef de service du laboratoire de biochimie à l'HCA, nous lui sommes reconnaissantes pour sa patience, son soutien, ses encouragements et surtout pour sa grande disponibilité.*

*Nous remercions également notre co-promotrice **Mme Ourari Amel**, qui a largement participé au lancement et au suivi de ce travail de par son encadrement et ses précieux conseils ainsi que son engagement auprès de nous.*

*Nos remerciements vont également à **Mme Selmi Karima** de nous faire l'honneur de présider le jury de ce mémoire, ainsi qu'à **Mme Fazouane Fethia** de nous faire l'honneur de juger et évaluer notre travail.*

*Sans oublier **Mme Larbaoui Ferial** directrice du service DEMA-HCA qui a grandement contribué au lancement de ce travail avec ses recommandations et conseils*

Merci à tous et à toutes

Résumé

De nombreuses études ont prouvé que les insuffisants rénaux chroniques ont un risque plus élevé de contracter des maladies cardiovasculaires ceci met donc en évidence une éventuelle corrélation entre les deux. Dans ce travail nous avons voulu mettre l'accent sur l'impact de l'insuffisance rénale chronique sur le statut cardiaque par le biais de 4 types de marqueurs spécifiques qui sont le BNP, NT pro BNP et les Troponines I et T. C'est un travail qui était supposé se faire au laboratoire de l'HCA (Hôpital Central de l'Armée) avec une pratique qui n'allait porter que sur deux marqueurs cardio-spécifiques parmi ceux cités ci-dessus qui sont la troponine I et le NT pro BNP. Néanmoins, nous avons pu faire une étude théorique comparative entre une dizaine d'articles existants dans la littérature qui utilisent les marqueurs cardiaques avec des patient atteint d'IRC hémodialysé, non hémodialysé et des sujets témoins. Les résultats de la comparaison entre ces études ont permis de confirmer que les patients souffrants d'insuffisance rénale chronique présentent les facteurs de risques classiques des maladies cardiovasculaires. Et que les marqueurs cardiaques sont constamment élevés chez les hémodialysés chroniques en dehors de toute manifestation clinique d'insuffisance cardiaque ce qui confirme qu'il y'a une corrélation entre une insuffisance rénale chronique et une atteinte cardiovasculaire.

Mots clés : Insuffisance rénale chronique, Maladie cardio-vasculaire, Troponine I et T, BNP, NT-pro-BNP

ملخص

أثبتت العديد من الدراسات أن الفشل الكلوي المزمن لديه مخاطر أعلى للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، لذلك هناك دليل على وجود علاقة محتملة بين الاثنين. في هذا العمل أردنا التركيز على تأثير الفشل الكلوي المزمن على حالة القلب من خلال 4 أنواع من العلامات المحددة وهي BNP و NT pro BNP و Troponine I و T العمل الذي كان من المفترض إجراؤه في مختبر HCA (المستشفى المركزي للجيش) مع معالجة كانت تتعلق فقط بعلامتين خاصتين بالقلب من بين تلك المذكورة أعلاه وهما Troponine او NT pro BNP، ومع ذلك، تمكنا من إجراء دراسة نظرية مقارنة بين عشرات الدراسات الموجودة في المراجع التي تستخدم العلامات القلبية مع مرضى الفشل الكلوي المزمن الغير معالجين، المعالجين بغسيل الكلى و أشخاص شهود ، وقد أكدت نتائج المقارنة بين هذه الدراسات أن المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي المزمن تظهر عليهم عوامل الخطر الكلاسيكية لأمراض القلب والأوعية الدموية. وأن المؤشرات القلبية ترتفع باستمرار في مرضى غسيل الكلى المزمن دون أي مظهر سريري لفشل القلب، مما يؤكد أن هناك علاقة بين المصابين بأمراض الكلى المزمنة وأمراض القلب والأوعية الدموية.

الكلمات المفتاحية: الفشل الكلوي المزمن، أمراض القلب والأوعية الدموية، Troponine I و T، BNP، NT-pro-BNP

Abstract

Numerous studies have shown that people with chronic kidney failure have a higher risk of contracting cardiovascular disease, thus pointing to a possible correlation between the two. In this work we wanted to focus on the impact of chronic renal failure on cardiac status by means of 4 types of specific markers which are BNP, NT pro BNP and Troponins I and T. This work was supposed to be done in the CAH (Central Army Hospital) laboratory with a practice which was only going to focus on two cardio specific markers among those mentioned above which are Troponin I and NT pro BNP. Nevertheless, we were able to carry out a comparative theoretical study of about ten existing articles in the literature using cardiac markers with patients with hemodialysed and non-hemodialysed CKD and control subjects. The results of the comparison between these studies confirmed that patients suffering from chronic renal failure present the classic risk factors for cardiovascular disease. And that cardiac markers are consistently elevated in chronic hemodialysis patients without any clinical manifestation of heart failure, confirming that there is a correlation between chronic renal failure and cardiovascular disease.

Key Words: Chronic Renal Failure, Cardiovascular Disease, Troponin I and T, BNP, NT-pro-BNP

Liste des Figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Appareil urinaire | 3 |
| Figure 2 : Coupe frontale d'un rein..... | 3 |
| Figure 3 : Schéma d'un néphron représentant ses différentes parties | 4 |
| Figure 4 : Schéma légendé qui représente le corpuscule rénal, son pôle vasculaire et urinaire avec ses différents composants | 5 |
| Figure 5 : Cycle de l'urée | 19 |
| Figure 6 : mécanisme d'action de FGF23 et son influence sur la concentration du calcium | 27 |
| Figure 7 : Résumé des mécanismes physiopathologiques des différents syndromes cardiorénaux . | 30 |
| Figure 8 : L'historique des marqueurs biologiques cardiaques..... | 32 |
| Figure 9 : Le complexe de la troponine | 34 |
| Figure 10 : Structure des peptides natriurétiques | 37 |
| Figure 11 : Sécrétion des peptides natriurétiques..... | 38 |
| Figure 12 : Physiologie du BNP | 38 |
| Figure 13 : Schéma représentant le dosage de la troponine I | 48 |
| Figure 14 : Automate AQT90 Flex..... | 63 |
| Figure 15 : Automate Mini vidas..... | 63 |
| Figure 16 : Automate Vitros ECIQ..... | 64 |

Liste des Tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau I : Types de néphropathies causales de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse | 12 |
| Tableau II : Les causes de l'insuffisance rénale chronique | 12 |
| Tableau III : Classification de la MRC par la NKF | 14 |
| Tableau IV : Équation CKD-EPI pour l'estimation du DFG | 22 |
| Tableau V : Validité des formules d'estimation du DFG dans différents groupes de population. | 23 |
| Tableau VI : Classification du syndrome cardiorénal..... | 29 |
| Tableau VII : Valeurs de BNP et NT pro BNP selon le sexe et l'âge | 41 |
| Tableau VIII : Valeurs de NT pro BNP chez les enfants..... | 41 |
| Tableau IX : Valeurs de BNP et NT pro BNP pour confirmer l'absence ou la présence d'IC | 42 |
| Tableau X : La différence entre les deux marqueurs cardiaques troponine I et NT pro BNP selon la méthode immuno-fluorométrique | 46 |
| Tableau XI : La différence entre les deux marqueurs cardiaques troponine I et NT pro BNP selon la méthode immuno-enzymatique..... | 47 |
| Tableau XII : évaluation des biomarqueurs BNP, NT pro BNP et troponines T et I selon différentes études. | 50 |

Abréviations

| | |
|---------|--|
| AE | Arteriole Efferente |
| ANP | Atrial Natriuretic Peptide |
| ASAT | Aspartate-AminoTransferase |
| ASL | ArgininoSuccinate Lyase |
| ASS | ArgininoSuccinate Synthétase |
| ARG1 | ARGinase I |
| BLA | Branche Large Ascendante |
| BNP | Brain Natriuretic Peptide |
| CC | Canal Collecteur |
| CFU-E | Colony Forming Unit- Erythroblast |
| CK | Creatine Kinase |
| CKD-EPI | Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation |
| CK MB | Creatine Kinase MB |
| CMIA | Chemiluminescent Microparticle ImmunoAssay |
| CNP | C- type Natriuretic Peptide |
| CPC | Cœur Pulmonaire Chronique |
| CPK | Créatine PhosphoKinase |
| CPS-1 | Carbamoyl Phosphate Synthétase 1 |
| DC | Débit Cardiaque |
| DFG | Débit de Filtration Glomérulaire |
| DFGe | Débit de Filtration Glomérulaire estimé |
| DNP | D-type Natriuretic Peptide |
| DP | Dialyse Péritonéale |
| ECG | ElectroCardioGramme |
| EDTA | Ethylene Diamine Tetra Acétique |

| | |
|-------|---|
| ELFA | Enzyme Linked Fluorescent Assay |
| ELISA | Enzyme Linked Immunosorbent Assay |
| EPO | Erythropoïétine |
| GDH | Glutamine DésHydrogénase |
| GLS | GLutaminase |
| GMPC | Guanosine MonoPhosphate Cyclique |
| HCA | Hôpital Central de l'Armée |
| HD | HemoDialyse |
| HDL | High Density Lipoprotein |
| HR | Hazard Ratio |
| HS | Hypersensible |
| HTA | HyperTension Arterielle |
| HVG | Hypertrophie Ventriculaire Gauche |
| ICC | Insuffisance Cardiaque Congestive |
| IDM | Infarctus Du Myocarde |
| IMC | Indice de Masse Corporelle |
| IR | Insuffisance Rénale |
| IRC | Insuffisance Rénale Chronique |
| IRT | Insuffisance Rénale Terminale |
| LDH | Lactate Déshydrogénase |
| LDL | Low Density Lipoprotein |
| MBG | Membrane Basale Glomérulaire |
| MCV | Maladies Cardio-Vasculaires |
| MDRD | Modification of Diet in Renal Disease |
| MRC | Maladies Rénales Chroniques |
| NAGS | N-AcétylGlutamate Synthétase |
| NCC | Na ⁺ Cl ⁻ Co-transporteur |
| NEP | Neutral EndoPeptidase |
| NKF | National Kidney Foundation |

| | |
|------------|---|
| NPR | Natriuretic Peptide Receptor |
| NT pro BNP | N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide |
| OAT | Ornithine delta Amino Transférase |
| OMI | Œdème des Membres Inferieurs |
| ORNT1 | protéine de transport de la membrane mitochondriale de l'Ornithine et de la citrulline. |
| OTC | Ornithine TransCarbamylase |
| PAL | Phosphatase Alcaline |
| PM | Poids Moléculaire |
| PN | Peptide Natriurétique |
| PNF | Pression Nette de Filtration |
| P5CS | delta-1-Pyroline-5- Carboxylate-Synthétase |
| PTH | Hormone Parathyroïdienne |
| PUF | Pression d'UltraFiltration |
| PVC | Pression Veineuse Centrale |
| SCR | Syndrome Cardio Renal |
| SRA | Système Rénine Angiotensine |
| SRAA | Système Rénine Angiotensine Aldostérone |
| TCD | Tube Contourne Distal |
| TCP | Tube Contourne Proximal |
| Tn | Troponine |
| TnC | Troponine C |
| TnI | Troponine I |
| TnI c | Troponine I Cardiaque |
| TnI c U | Troponine I conventionnelle Ultra |
| TnI T | Troponine I de groupe témoin |
| TnT | Troponine T |
| TnT c | Troponine T Cardiaque |
| TnT c Hs | Troponine T Cardiaque Hypersensible |
| UVB | UltraViolet B |

VEC Volume ExtraCellulaire

VG Ventricule Gauche

Sommaire

| | |
|--|----|
| Introduction | 1 |
| Chapitre I : Rappels bibliographiques | 2 |
| I. Le rein..... | 3 |
| 1. Définition du rein..... | 3 |
| 2. Anatomie du rein | 3 |
| 2.1. Partie corticale : Cortex rénal..... | 4 |
| 2.2. Partie médullaire interne : Médulla..... | 4 |
| 2.3. Néphron..... | 4 |
| 2.3.1. Corpuscule rénal (ou de Malpighi) | 4 |
| 2.3.2. Tubule urinaire..... | 5 |
| 3. Vascularisation | 6 |
| 4. Fonctionnement d'un néphron..... | 7 |
| 4.1. Réabsorption tubulaire | 7 |
| 5. Débit de filtration glomérulaire | 8 |
| 6. Fonctions endocrines du rein | 9 |
| 6.1. Activation de la vitamine D | 9 |
| 6.2. Erythropoïétine..... | 9 |
| 6.3. La rénine | 9 |
| II. Insuffisance rénale chronique | 11 |
| 1. Maladie rénale chronique | 11 |
| 2. Insuffisance rénale chronique | 11 |
| 3. Epidémiologie de l'IRC..... | 12 |
| 4. Cause et étiologie de l'IRC..... | 12 |
| 5. Population à risque de l'IRC..... | 13 |
| 6. Les signes biologiques et cliniques de l'IRC..... | 14 |
| 6.1. Les signes biologiques | 14 |
| 6.2. Les signes cliniques | 14 |
| 7. Classification de l'IRC | 14 |
| 8. Méthodes d'évaluation de la fonction rénale..... | 15 |
| 8.1. DFG Physiologique et pathologique..... | 15 |
| 8.1.1. DFG physiologique..... | 15 |
| 8.1.2. DFG Pathologique | 15 |

| | | |
|------------|---|----|
| 8.2. | Mesure du DFG..... | 15 |
| 8.2.1. | Marqueurs exogènes | 15 |
| 8.2.1.1. | Inuline | 15 |
| 8.2.1.1.1. | Clairance d'inuline | 16 |
| 8.2.1.2. | Les isotopes radioactifs..... | 16 |
| 8.2.1.3. | Agents de contraste radiologique..... | 16 |
| 8.2.2. | Marqueurs endogènes | 17 |
| 8.2.2.1. | La créatinine..... | 17 |
| 8.2.2.1.1. | Créatininémie..... | 17 |
| 8.2.2.1.2. | La créatininurie..... | 17 |
| 8.2.2.1.3. | Clairance à la créatinine | 17 |
| 8.2.2.1.4. | Dosage biologique de la créatinine..... | 18 |
| 8.2.2.2. | Urémie..... | 18 |
| 8.2.2.3. | Protéinurie | 19 |
| 8.2.2.4. | Microalbuminurie | 19 |
| 8.2.2.5. | Leucocyturie | 20 |
| 8.2.2.6. | L'hématurie..... | 20 |
| 8.2.2.7. | Cystatine C..... | 20 |
| 8.3. | Estimation du DFG | 20 |
| 8.3.1. | L'équation de Cockcroft-Gault..... | 21 |
| 8.3.2. | L'équation MDRD..... | 21 |
| 8.3.3. | L'équation de la créatinine CKD-EPI ou Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation..... | 21 |
| 8.3.3.1. | Conditions d'application des formules de Cockcroft-Gault et MDRD | 22 |
| 8.3.3.2. | Différences entre les deux formules | 23 |
| 9. | Confirmation de l'IRC..... | 23 |
| 10. | Affirmation des caractères de L'IRC..... | 23 |
| 11. | Complication de l'insuffisance rénale chronique | 24 |
| 11.1. | Troubles cardiovasculaires..... | 24 |
| 11.1.1. | L'hyperhomocystéinémie | 24 |
| 11.1.2. | L'hypertension artérielle..... | 24 |
| 11.1.3. | Atteintes cardiaques et vasculaires | 25 |
| 11.1.3.1. | Diagnostic par les marqueurs cardiaques | 25 |
| 11.1.4. | Diabète | 26 |
| 11.1.5. | Les dyslipidémies | 26 |
| 11.2. | Troubles du métabolisme phosphocalcique | 26 |
| 11.3. | Conséquences hématologiques | 27 |

| | | |
|----------|---|----|
| 11.4. | Conséquences métaboliques | 27 |
| 11.4.1. | Hyperuricémie | 27 |
| 11.4.2. | Hyperkaliémie..... | 27 |
| 11.5. | Acidose métabolique..... | 28 |
| 11.6. | Troubles hydroélectrolytiques..... | 28 |
| 11.7. | Autres troubles | 28 |
| 12. | La relation entre le cœur et le rein | 28 |
| III. | Marqueurs biologiques cardiaques | 31 |
| 1. | Historique des marqueurs cardiaques | 31 |
| 2. | Les anciens marqueurs..... | 32 |
| 2.1 | Le bilan lipidique | 32 |
| 2.2 | Les enzymes cardiaques (ASAT ; LDH ; CPK) | 32 |
| 2.3. | creatine kinase MB (CK-MB)..... | 33 |
| 3. | Les marqueurs récents..... | 34 |
| 3.1. | La troponine | 34 |
| 3.1.1. | Définition de la Troponine..... | 34 |
| 3.1.2. | Troponine I et T | 35 |
| 3.1.3. | Les troponines I et T cardiaques, des marqueurs cardiospécifiques..... | 35 |
| 3.1.4. | Les troponines, des marqueurs sensibles et spécifiques de l'atteinte du cardiomyocyte | 36 |
| 3.1.5. | Troponines et insuffisance rénale | 36 |
| 3.2. | Le peptide natriurétique de type B (BNP) | 37 |
| 3.2.1. | BNP et NT-pro BNP | 38 |
| 3.2.2. | Rôle physiologique et mécanisme d'action | 38 |
| 3.2.2.1. | BNP et syndromes coronaires aigus : | 39 |
| 3.2.3. | BNP et Insuffisance rénale | 40 |
| 4. | Les valeurs usuelles chez un sujet sain /malade | 41 |
| 4.1. | BNP et NT pro BNP | 41 |
| 4.1.1. | Valeurs de références :..... | 41 |
| 4.1.2. | Valeurs pathologiques : | 42 |
| 4.2. | Troponines TnT et TnI..... | 42 |
| 4.2.1. | Valeurs attendues :..... | 42 |
| | Problématique..... | 43 |
| | Chapitre II : Matériel et méthodes..... | 44 |
| ➤ | Matériel..... | 45 |
| 1. | Prélèvements..... | 45 |

| | | |
|------|---|-----|
| 2. | Automates | 45 |
| 2.1. | AQT90 FLEX : (Annex I)..... | 45 |
| 2.2. | MINIVIDAS : (Annex I)..... | 45 |
| 2.3. | VITROS ECIQ : (Annex I) | 45 |
| ➤ | Méthodes..... | 45 |
| 1. | Méthode immuno-fluorométrique : (POCT) point of care (rapide)..... | 45 |
| 1.1. | Principe du test..... | 45 |
| 1.2. | La différence entre les deux marqueurs cardiaques | 46 |
| 2. | Méthode immun-enzymatique (coup par coup)..... | 46 |
| 2.1. | Principe du test : MINIVIDAS | 46 |
| 2.2. | La différence entre les deux marqueurs cardiaques | 47 |
| 3. | Dosage de la troponine I par immunochimiluminescence via le VITROS ECiQ | 47M |
| | Chapitre III : Résultats et discussion..... | 49 |
| 1. | Résultats..... | 50 |
| 2. | Discussion..... | 51 |
| 2.1. | NT pro BNP et BNP..... | 51 |
| 2.2. | Troponines | 53 |
| 2.3. | L'intérêt des pronostiques des biomarqueurs cardiaques | 55 |
| | Conclusion..... | 56 |
| | Références | |
| | Annexes | |

Introduction

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est d'abord un syndrome biologique puis clinique définie comme un dysfonctionnement rénal s'étendant sur au moins trois mois où la filtration du sang par les reins ne s'opère plus correctement. L'IRC est une épidémie silencieuse qui progresse de façon alarmante et concerne des millions d'êtres humains dans le monde. En Algérie, selon la courbe présentée par la fédération nationale des insuffisants rénaux, on constate qu'en 1980 le pays comptait une centaine de malades. Le stress lié au terrorisme ainsi que d'autres facteurs dont l'absence totale de prévention ont fait grimper ce taux à 7894 malades en 2006, 13 000 en 2007, 23 900 en 2016 jusqu'à atteindre la barre des 24 000 patients en 2017. Cette hausse exponentielle démontre la gravité de la situation. (Bader, 2006 ; Fédération Nationale des insuffisants rénaux)

La forte prévalence des facteurs de risques traditionnels (hypertension artérielle, diabète...) chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique constitue un risque plus élevé de contracter des maladies cardiovasculaires et représente la première cause de mortalité chez ces derniers. (Uhlig et al., 2003 ; Madore, 2005)

Notre travail est divisé en trois grands chapitres : le premier est un rappel bibliographique dans lequel nous avons regroupé ce qui a été décrit dans la littérature sur les notions de base de l'insuffisance rénale chronique, des marqueurs cardiaques et le lien éventuel entre les deux. Le deuxième chapitre est celui de « matériel et méthodes » qui décrit les techniques et méthodes utilisées dans l'analyse sérologique des patients atteints d'IRC pour détecter et doser les marqueurs cités dans le premier chapitre. Enfin, dans le dernier chapitre « résultats et discussion » nous avons donné l'essentiel des résultats collectés en comparant différentes études tenant compte de la quantité des marqueurs cardiaques tels que BNP, NT pro BNP et les troponines (I et T) chez les patients atteints d'IRC afin d'en déduire une éventuelle corrélation. Pour ce faire, nous avons procédé à l'analyse d'une dizaine d'articles sur le sujet pour ensuite en évaluer le bilan et en tirer les conclusions adéquates.

Chapitre I : Rappels bibliographiques



I. Le rein

1. Définition du rein

Les reins font partie de l'appareil urinaire qui est composé de bassinets, de deux uretères, de la vessie et de l'urètre (Fig. 1). Ces derniers sont responsables de l'élimination des déchets et d'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères ; ils maintiennent la composition du milieu intérieur, donc le maintien de l'homéostasie de l'eau et des électrolytes ; ils assurent aussi une fonction endocrine avec les synthèses de la rénine, de l'érythropoïétine et du calcitriol. (Lacour, 2013 ; Rabiller, 2013)

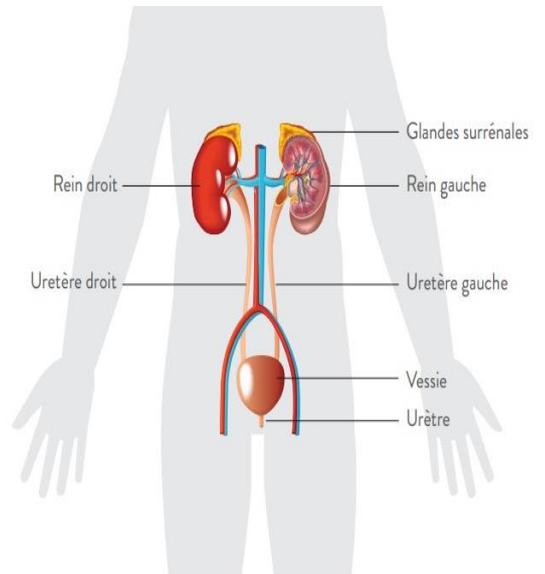


Figure 1 : Appareil urinaire (Abbott Laboratoire, 2017)

2. Anatomie du rein

Le rein se trouve dans l'abdomen au niveau de la taille ce qu'on appelle : Abdomen rétropéritonéal. Il est en forme d'haricot et mesure en moyenne 12 cm de long chez les adultes. De l'extérieur vers l'intérieur, on retrouve le fascia rénal, la graisse périrénale, la capsule rénale, le cortex, la médullaire et les voies urinaires. La coupe frontale d'un rein (Fig. 2) permet de distinguer, sous la capsule fibreuse lisse, le parenchyme rénal : composé d'une partie corticale externe et d'une partie médullaire interne, Il contient environ 1 à 1,5 million de structures microscopiques appelées néphrons qui filtrent le sang par les glomérules (composants d'un néphron). (Gueutin *et al.*, 2011 ; Lacour, 2013)

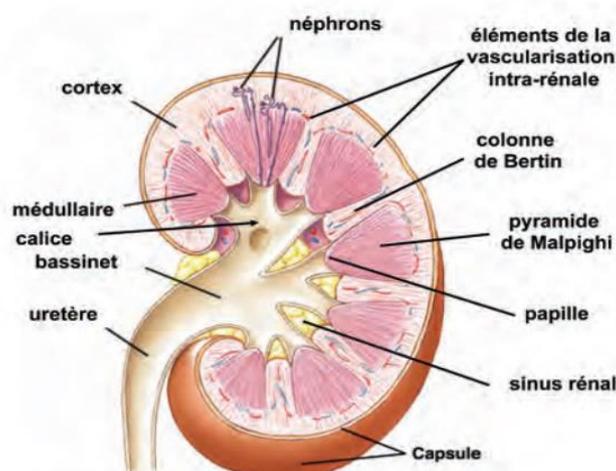


Figure 2 : Coupe frontale d'un rein. (Lacour, 2013)



2.1. Partie corticale : Cortex rénal

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 desquels prennent naissance les tubes urinaires. (Lacour, 2013)

2.2. Partie médullaire interne : Médulla

Elle est formée par les pyramides de Malpighi, dont la base s'appuie sur le cortex et le sommet pénètre dans la médulla 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. (Lacour, 2013)

2.3. Néphron

C'est l'unité filtrante responsable de l'élaboration de l'urine et ne sont pas strictement identiques (hétérogénéité néphronique), il est constitué de corpuscule rénal et de tubule urinaire (Fig. 3), qui vont assurer les opérations de filtration, de réabsorption et de sécrétion qui conduisent à la formation de l'urine définitive. (Lacour, 2013)

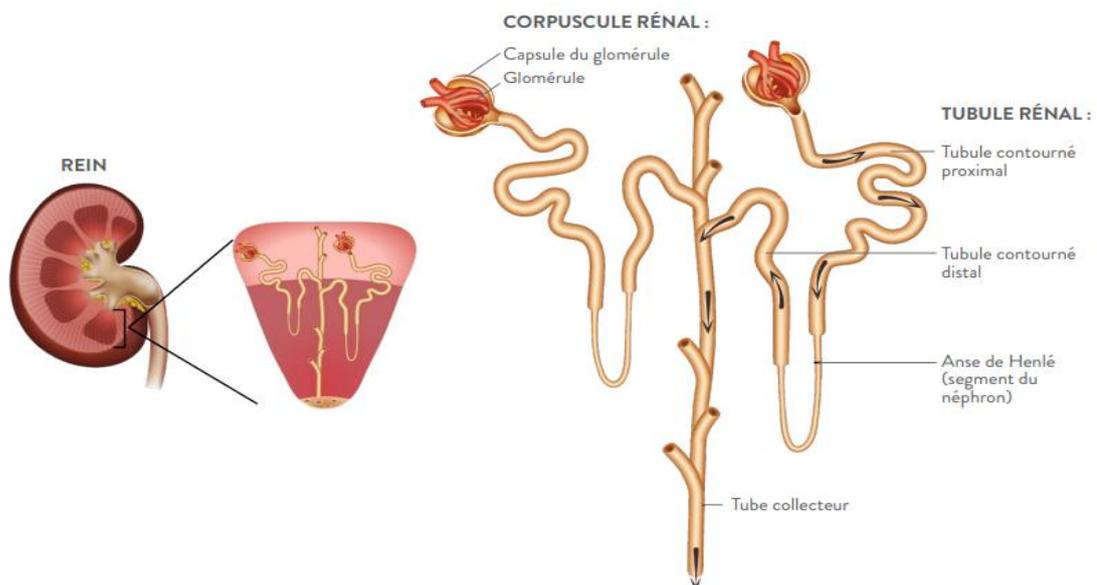


Figure 3 : Schéma d'un néphron représentant ses différentes parties (Abbott Laboratoire, 2017).

2.3.1. Corpuscule rénal (ou de Malpighi)

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

un réseau de 4 à 6 capillaires issus de l'artériole afférente qui sont enroulés autour d'une tige mésangiale. La barrière de filtration glomérulaire est constituée des cellules endothéliales qui ont un cytoplasme fenêtré, la membrane basale glomérulaire (MBG) et les cellules épithéliales viscérales ou podocytes (pédicelles) (Fig. 4). (Gueutin *et al.*, 2011 ; Lacour, 2013)

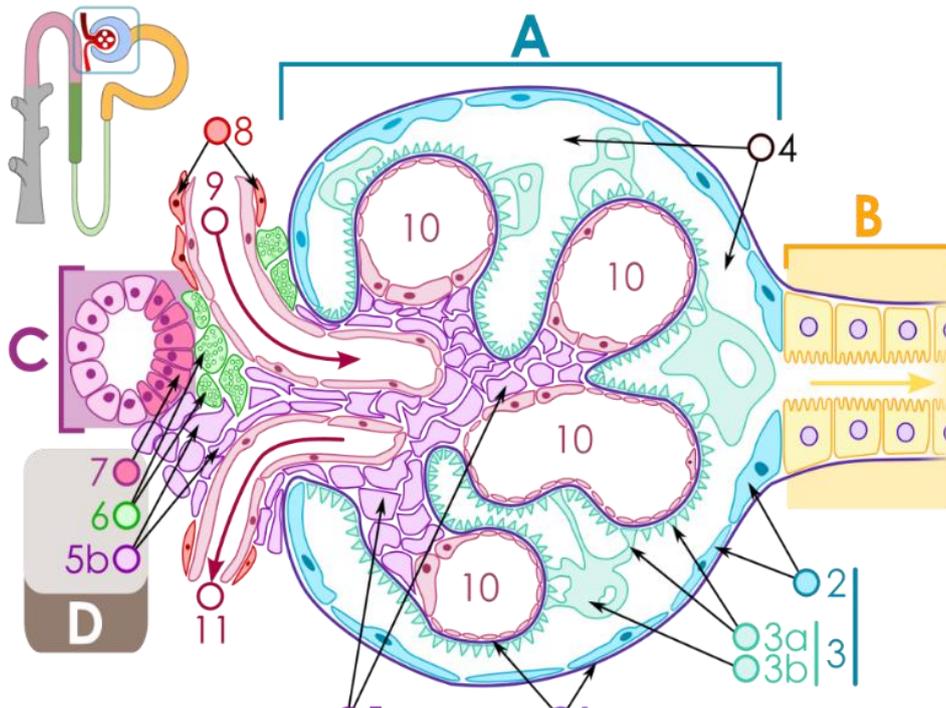


Figure 4 : Schéma légendé qui représente le corpsculaire rénal, son pôle vasculaire et urinaire avec ses différents composants. (Wikimedia Foundation, Inc., 2019)

A : Corpsculaire rénal ; B : Tubule proximal ; C : Tubule contourné distal ; D : Appareil juxtaglomérulaire ; 1 : Membrane basale glomérulaire ; 2 : Couche pariétale ; 3 : a. Pédicelle viscérale de podocyte, b. Podocyte ; 2 et 3 : capsule de Bowman ; 4 : Chambre urinaire ; 5 : a. Mésangium (cellules intraglomérulaires), b. Mésangium (cellules extraglomérulaires) 6 : Cellules granuleuses de l'appareil juxtaglomérulaire ; 7 : Macula densa ; 8 : Myocytes lisses ; 9 : Artériole afférente ; 10 : Anses capillaires ; 11 : Artériole efférente.

2.3.2. Tubule urinaire

C'est la zone d'échange où le plasma filtré par le corpsculaire rénal (urine primitive) passe par quatre parties principales :

Le tube contourné proximal (TCP) assure la réabsorption la plus importante de l'eau, du sodium, des bicarbonates, des acides aminés et des petites protéines qui ont été filtrées. Il assure également la production d'ion ammonium qui sera utile à l'excrétion d'acide sous forme de NH_4^+ dans le canal collecteur. (Gueutin *et al.*, 2011)



Il est formé par des cellules épithéliales : Néphrocytes, leur pôle apical présente des microvillosités qui assurent une très grande surface de contact avec le fluide tubulaire, favorisant les échanges qui sont intenses dans cette partie du tubule. (Lacour, 2013)

L'anse de Henlé fait suite au tube contourné proximal dans le cortex, elle est constituée de quatre parties : la branche descendante qui pénètre dans la zone médullaire, la branche fine ascendante, la branche large ascendante (BLA) médullaire et la BLA corticale, formant ainsi une épingle à cheveux, elle sert à diluer l'urine et à augmenter l'osmolarité de l'interstitium rénal, ce mécanisme génère le gradient cortico-papillaire. (Gueutin *et al.*, 2011 ; Gueutin *et al.*, 2012)

Le tubule contourné distal fait suite à la BLA et la macula densa. Son rôle principal est la réabsorption du Na Cl via un co-transporteur appelé (NCC), inhibé par les diurétiques thiazidiques, son fonctionnement est soumis à une régulation asservie à l'équilibre hydrosodé et minéral de l'organisme en modifiant qualitativement la composition de l'urine et il a pour rôle essentiel la réabsorption indépendante du calcium et du magnésium, le tubule distal comporte une première partie qui chemine entre les artérioles afférentes et efférentes du glomérule et constitue l'appareil juxta-glomérulaire. (Gueutin *et al.*, 2011 ; ; Gueutin *et al.*, 2012 ; Lacour, 2013)

Remarque : L'appareil juxtaglomérulaire est constitué de cellules myoépithéliales d'artériole afférente, cellules mésangiales du lacis et cellules de la macula densa (cellules du tube distal), les cellules myoépithéliales issues des cellules musculaires lisses contiennent des myofibrilles qui vont assurer la synthèse de la rénine. (Quérin et Valiquette, 2012)

Canal collecteur : Cortical et médullaire, il comporte au moins trois types cellulaires différents permettant à ce segment de remplir des fonctions très différentes et de participer à la régulation fine de différents systèmes comme le volume extracellulaire, l'osmolarité plasmatique ou l'équilibre acide-base qui fournit la concentration finale d'urine. Sa première partie est identique au tubule distal, puis les cellules P disparaissent progressivement et seules restent les cellules intercalaires, en particulier les cellules intercalaires A qui sont responsables de l'acidification de l'urine. (Gueutin *et al.*, 2012)

3. Vascularisation

Les deux reins sont vascularisés par une artère rénale principale, parfois avec une artère polaire supplémentaire. (Gueutin *et al.*, 2011)

La vascularisation rénale représente 20% du débit cardiaque. Les artères rénales génèrent des artères segmentaires. Celles-ci se diviseront ensuite en artères arquées, puis en artères interlobulaires, qui se ramifient pour alimenter les glomérules par des artérioles afférentes. (Boccaro, 2015) , le sang est donc acheminé vers le glomérule par l'artériole afférente, après filtration, le sang artériel quitte le glomérule



par l'artériole efférente. Celle-ci descend dans la médullaire pour donner naissance aux vasa recta qui participent aux échanges avec l'interstitium rénal auxquels les tubules pourront assurer les échanges entre l'urine et le sang. Après avoir assuré ces échanges, les vasa recta donnent naissance au système veineux parallèle au système artériel. (Gueutin *et al.*, 2011 ;Gueutin *et al.*, 2012)

4. Fonctionnement d'un néphron

Le sang arrive au glomérule par l'artériole afférente et en ressort par l'artériole efférente formant ainsi l'ultrafiltrat qui est collecté dans la chambre urinaire (délimité par la capsule de Bowman). Sa composition est identique à celle du sang sans les globules rouges, les plaquettes et les protéines de grande taille comme l'albumine (69 000 kDa) car la membrane basale glomérulaire (MBG) et les diaphragmes des fentes de filtration (formé par les pédicelles éloignés) sont responsables de la sélection principale de la taille. (Gueutin *et al.*, 2011), l'urine primitive (ultrafiltrat) va donc de la chambre urinaire vers le tube contourné proximal où 99% du filtrat sera réabsorbé. (Lacour, 2013)

4.1. Réabsorption tubulaire

Au niveau du tube contourné proximal, la totalité du glucose, des acides aminés et des protéines de faible poids moléculaires vont être réabsorbés, ainsi que la majeure partie de l'eau et des substances dissoutes filtrées par le glomérule, c'est-à-dire les électrolytes, avec 85% de réabsorption pour les bicarbonates, 75% pour le calcium, eau, sodium, potassium et le chlore, sauf pour le magnésium qui n'est réabsorbé qu'à 20%, la réabsorption fait intervenir différents mécanismes passifs (osmose) ou actifs. Il assure également la sécrétion d'ammoniac grâce aux cellules ayant une glutaminase mitochondriale très active, qui transforme la glutamine en glutamate avec génération de NH_3 et sécrétion des ions H^+ . (Gueutin *et al.*, 2011 ; Gueutin *et al.*, 2012 ;Lacour, 2013),

Le filtrat arrive à l'anse de Henlé avec un débit de 40ml /min [sur 125 ml/min (débit de filtration glomérulaire)] (Lacour, 2013), a ce segment du tube urinaire, il existe une réabsorption couplée du sodium, du calcium et du magnésium. (Gueutin *et al.*, 2011), le système de multiplication à contre-courant créé par les différences de perméabilité des deux branches de l'anse de Henlé associé avec les vasa recta permettent de générer le gradient cortico-médullaire nécessaire à la réabsorption de l'eau dans le néphron distal et donc nécessaire à la concentration des urines. (Gueutin *et al.*, 2012)

Le néphron distal comporte le tube contourné distal, le tube connecteur, le canal collecteur corticale et le canal collecteur médullaire. Le rôle majeur du TCD est de réabsorber environ 5 % du Na Cl filtré sauf dans les cas où la quantité de Na Cl délivrée au TCD augmente : c'est la balance glomérulotubulaire laquelle participe aussi la branche large ascendante (BLA), à ce segment il n'y aura pas de la réabsorption d'eau, il contribue donc à la dilution de l'urine (Gueutin *et al.*, 2012).



Les cellules du tubule distal qui sont en contact avec l'artériole afférente formant la macula densa (appareil juxtaglomérulaire) ont pour rôle majeur de contrôler le débit de Na Cl du liquide tubulaire. (Lacour, 2013), en plus le tube contourné distal (TCD) a pour rôle essentiel la réabsorption indépendante du calcium et du magnésium (Gueutin *et al.*, 2011) et le maintien de l'équilibre acido-basique sanguin. C'est sa fonction primaire assurée par les cellules intercalaires qui réabsorbent le K⁺ et les bicarbonates secrétés par les cellules principales et secrètent les protons (contrôle final du pH sanguin). (Boccaro, 2015)

Dans la dernière partie du néphron, le canal collecteur traverse toute la zone médullaire et conduit l'urine jusqu'à la papille, l'urine est acidifiée et concentrée. La particularité de la réabsorption du Na Cl dans ce segment est qu'il est séparé et le transport de Na⁺ a des propriétés électriques. (Gueutin *et al.*, 2012 ; Lacour, 2013)

5. Débit de filtration glomérulaire

On appelle débit de filtration glomérulaire (DFG), le volume du liquide filtré par le rein par unité de temps (ml/min). Les deux déterminants de ce débit sont la structure de la membrane de filtration (perméabilité de la barrière de filtration glomérulaire) et de la différence entre les pressions hydrostatiques (P°) et oncotiques (Π) dans le capillaire glomérulaire et dans la chambre urinaire (pression nette de filtration (PNF) ou pression d'ultrafiltration (PUF)). (Gueutin *et al.*, 2011 ; Rabiller, 2013 ; Lacour, 2013)

Le DFG est calculé par la formule suivante : (Gueutin *et al.*, 2011)

$$\text{DFG} = K_f \times \text{PNF}$$

Avec $\text{PNF} = \Delta P = (P^{\circ}_{\text{cap glom}} - P^{\circ}_{\text{u}}) - (\Pi_{\text{cap glom}} - \Pi_{\text{u}})$

$K_f = \text{surface} \times \text{perméabilité}$ (K_f : Le coefficient d'ultrafiltration glomérulaire)

Les valeurs physiologiques du DFG sont de 120 à 130 ml/min rapportés à 1,73 m² de surface corporelle. (Lacour, 2013)

La régulation du débit de filtration glomérulaire repose en grande partie sur la régulation de la pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires. Elle est donc dépendante de la résistance respective des artérioles afférentes (AA) et efférentes (AE), c'est le maintien de l'équilibre entre les résistances AA et AE qui permet de maintenir constant le DFG.

La régulation des résistances afférentes est une régulation locale, par ailleurs, La régulation des résistances efférentes fait surtout intervenir l'angiotensine II, le résultat de la libération de rénine qu'elle



est soi-même sécrétée en réponse à une diminution de la quantité de Na délivrée à la macula densa, ou bien en réponse à une stimulation du système sympathique. (Lacour, 2013)

6. Fonctions endocrines du rein

En plus de l'élimination des déchets azotés, le rein assure des fonctions endocrines -comme mentionné précédemment- importantes pour le bon fonctionnement du corps dont : le métabolisme phosphocalcique qui dépend de l'action de la vitamine D active , la stimulation de la production des globules rouges exécutées par l'érythropoïétine(EPO) ,la régulation du débit de filtration glomérulaire (DFG), ainsi que du volume extracellulaire (VEC) et la régulation de la tension artérielle assurée par le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). (Lacour, 2013)

6.1. Activation de la vitamine D

L'apport de la vitamine D au corps humain est fourni par l'alimentation. Elle existe sous deux formes : D2 (ergocalciférol) d'origine végétale et la D3 (cholécalférol) d'origine animale. En outre, la vitamine D3 est synthétisée essentiellement dans la peau sous l'influence des rayonnements UVB. Toutefois, la vitamine D est inactive, elle doit subir deux métabolisations : au niveau du foie et au niveau du rein, le foie hydroxyle le cholécalférol en C25 donnant le métabolite hépatique native 25(OH) Vitamine D3 qui va atteindre sa deuxième hydroxylation par les cellules du tubule proximal en C1 réalisé par l'enzyme 1-alpha-hydroxylase pour donner le 1,25 dihydroxycholécalférol (métabolite actif « calcitriol »). (Gueutin *et al.* , 2012 ; Lacour, 2013 ; Boccara, 2015)

La vitamine D active sert à l'absorption du calcium et du phosphore au niveau de l'intestin, stimule la résorption osseuse et augmente la réabsorption tubulaire du calcium et du phosphore. (Rabiller, 2013)

6.2. Erythropoïétine

Erythropoïétine est une glycoprotéique synthétisée par les cellules interstitielles périrubulaires du cortex rénal stimule un phénomène qui s'effectue dans la moelle osseuse : c'est l'érythropoïèse médullaire. Ce dernier s'identifie par la différenciation et la prolifération des précurseurs érythrocytaires (CFU-E) en érythrocytes, Il est contrôlé par l'hypoxie (diminution de la pression partielle tissulaire en O₂). Une fois que la concentration en hémoglobine est inférieure à 125g/l, la réponse à l'EPO commence. (Gueutin *et al.*, 2012 ; Lacour, 2013 ; Boccara, 2015)

6.3. La rénine

Le rein est le seul organe capable de libérer dans la circulation sanguine de la rénine active. C'est une enzyme protéolytique sécrétée par l'appareil juxtaglomérulaire sous l'effet d'une diminution de la quantité de Na⁺ délivrée à la macula densa (feedback tubulo-glomérulaire), ou d'une hypovolémie (il est à noter que le sodium est l'ion principal du volume extracellulaire retenant l'eau dans ce secteur donc sa diminution entraîne une hypovolémie). La rénine transforme l'angiotensinogène (d'origine hépatique)



en angiotensine I par une cascade de clivage protéique, l'angiotensine I est un décapeptide inactif donc va être convertit en angiotensine II, Ce dernier agit principalement sur les AE (artériole efférente), entraînant une augmentation du DFG (Gueutin et al., 2012 ; Lacour, 2013). Il existe un lien étroit entre la volémie extracellulaire, le DFG et la natriurèse. Le DFG varie en cas de changement significatif du VEC, le SRAA (système rénine angiotensine aldostérone) est défini dans le cas des plus petits changements dans VEC et responsable de l'augmentation ou de la diminution de la réabsorption du sodium en CC. (Gueutin *et al.*, 2011)

A propos du SRA, des recherches récentes montrent que l'angiotensine II peut stimuler différentes voies de signalisation dans le cœur, les vaisseaux sanguins, les reins et les tissus gras, le pancréas et cerveau. (Rabiller, 2013)



II. Insuffisance rénale chronique

1. Maladie rénale chronique

On appelle maladie rénale chronique (MRC) un état défini par :

- La présence depuis au moins 3 mois d'anomalies rénales de structure ou de fonction, associées ou non à une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) et se manifestant par des anomalies histologiques et des marqueurs d'atteinte rénale incluant des anomalies sanguines ou urinaires ou des anomalies à l'imagerie.
- Un débit de filtration glomérulaire $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ depuis au moins 3 mois, associé ou non à des marqueurs d'atteinte rénale.

Cette définition prend en compte non seulement l'IRC, mais également des dommages rénaux avec une fonction rénale normale. (Kara-Hadj-Safi et Benmansour, 2013)

2. Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique (IRC) se définit par une diminution prolongée, souvent définitive, des fonctions rénales exocrines et endocrines objectivée par une diminution permanente et irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG). Elle résulte d'une destruction anatomique irréversible des néphrons causés par le surcroît de travail qui leur est demandé par l'organisme urémique pour assurer l'excrétion des substances azotées et maintenir l'homéostasie de l'eau et des électrolytes. Elle peut être la conséquence de nombreuses maladies rénales, qu'il s'agisse de néphropathie glomérulaire, interstitielle, vasculaire, ou héréditaire comme la polykystose rénale (Tableau I). (El-omairi, 2012 ; Lacour et Massy, 2013 ; Brel, 2015)

Le tableau qui suit nous donne une idée claire sur le pourcentage de risque de contracter une insuffisance rénale terminale chez des patients atteints de différents types de néphropathies.



Tableau I : Types de néphropathies causales de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse (Lacour et Massy, 2013)

| Types de néphropathies | Risque de contracter une IRT (%) |
|--|----------------------------------|
| Glomérulonéphrites chroniques primitives | 14.6 % |
| Pyélonéphrites | 5.0 % |
| Néphropathie hypertensive ou vasculaire | 22.8 % |
| Polykystose | 6.6 % |
| Néphropathie diabétique | 20.3 % |
| Autres | 15.8 % |
| Inconnues | 14.9 % |

3. Epidémiologie de l'IRC

La maladie rénale chronique est une affection fréquente. Elle touche près de 600 millions de personnes dans le monde, dont 1,5 million d'Algériens. Les deux principales causes sont la néphro-angiosclérose (30%) et la néphropathie diabétique (20%). En 2016, près de 23 900 patients en insuffisance rénale terminale (IRT) sont traités par épuration extra rénale et greffe rénale en Algérie, dont 91% par dialyse, 3% par dialyse péritonéale et seulement 6% par greffe rénale. La prévalence de l'IRT traitée est de 556 patients par million d'habitants. L'incidence est de 104 patients par an et par million d'habitants. (Société Algérienne de Néphrologie Dialyse et Transplantation, 2016)

4. Cause et étiologie de l'IRC

De nombreuses causes peuvent provoquer une IRC, la vitesse à laquelle ces maladies se transforment en IRT varie d'une maladie à l'autre (Tableau II). (Lacour et Massy, 2013)

Tableau II : Les causes de l'insuffisance rénale chronique (Bige et Lorhtioir, 2013)

| Causes | Arguments |
|-------------|--|
| Héréditaire | <ul style="list-style-type: none"> • Antécédent familial de maladie rénale. • Arbre généalogique. |
| Obstructive | <ul style="list-style-type: none"> • Obstacle chronique : Prostate, vessie de lutté. Tumeurs. Lithiases à répétition. Dilatation chronique des CPC. |



| | |
|-----------------------|---|
| Vasculaire | <ul style="list-style-type: none">• Antécédents, facteurs de risque cardiovasculaire :• Souffle vasculaire.• Progression lente.• Pas ou peu de protéinurie.• Pas d'hématurie. |
| Glomérulaire | <ul style="list-style-type: none">• Diabète• Maladie auto-immune.• HTA• OMI• Protéinurie glomérulaire.• Hématurie. |
| Tubulo-interstitielle | <ul style="list-style-type: none">• Médicaments pourvoyeurs : AINS, Analgésiques, Lithium.• Antécédents urologiques : Lithiases, infections urinaires à répétition, reflux vésico-urétéral.• Progression lente.• Protéinurie habituellement peu abondante (mais peut l'être).• Pas d'hématurie.• Leucocyturie aseptique.• Signes de tubulopathie :• Acidose• Protéinurie tubulaire.• Perte de sel.• Reins bosselés, encoches à l'échographie. |

5. Population à risque de l'IRC

- Âge > à 65 ans.
- Homme.
- Peau noire.
- Conditions socio-économiques précaires.
- HTA.
- Diabète, obésité, syndrome métabolique.
- Maladies cardio-vasculaires.
- Uropathie, malformation urinaire, lithiase rénale.
- Maladie auto-immune.
- Dysglobulinémies monoclonales.
- Hépatopathies.
- Médicament néphrotoxique (lithium, AINS).
- Grossesse.
- Chimiothérapie, radiothérapie injection de produit de contraste.
- Antécédents familiaux de maladies rénales. (Jungers *et al.*, 2011)



6. Les signes biologiques et cliniques de l'IRC

6.1. Les signes biologiques

- Une augmentation de la créatininémie, de l'urée sanguine, de l'uricémie, de la kaliémie et de la phosphorémie.
- Une diminution de la forme active de la vitamine D due à un défaut d'hydroxylation en C1 générant ainsi une diminution de l'absorption du calcium et donc une hypocalcémie.
- Une anémie hémolytique générée par une diminution de la synthèse d'EPO et la présence d'hémolyse.
- Une HTA générée par une augmentation de la synthèse de la rénine et une rétention hydrosodée. (Rabiller, 2013)

6.2. Les signes cliniques

Les symptômes cliniques associés à l'IRC sont divers, principalement dus au syndrome urémique : fatigue (en particulier à l'effort, essoufflement, difficultés de concentration, troubles du sommeil) envie fréquente d'uriner (la nuit), perte d'appétit et dégoût de certains aliments (Dégoût de la viande en raison de l'accumulation de l'urée dans le sang), peau sèche et prurigineuse, crampes, œdèmes. (Rabiller, 2013)

7. Classification de l'IRC

La National Kidney Foundation (NFK) a classé la maladie rénale chronique en cinq stades correspondant à une dégradation progressive de la fonction rénale. (Tableau III)

Tableau III : Classification de la MRC par la NKF (Kara-Hadj-Safi et Benmansour, 2013)

| Stade | Définitions | DFG (ml/min/1,73 m ²) |
|---|---|-----------------------------------|
| 1 | MRC avec DFG normal mais présence de marqueurs d'une atteinte rénale* | ≥ 90 |
| 2 | MRC avec DFG légèrement diminué | [60 ; 90] |
| 3 | IRC Modérée | [30 ;60] |
| 4 | IRC Sévère | [15 ;30] |
| 5 | IRC Terminale | < 15 (ou dialyse) |
| * protéinurie, hématurie, leucocyturie, anomalies morphologiques (recherchées par une échographie rénale) ou histologiques ou marqueurs d'un dysfonctionnement tubulaire qui persiste plus de 3 mois. | | |



8. Méthodes d'évaluation de la fonction rénale

8.1. DFG Physiologique et pathologique

8.1.1. DFG physiologique

La valeur normale du DFG dépend de trois facteurs : l'âge, le sexe et la surface corporelle. Entre 20 et 50 ans, le DFG chez les hommes est de 130 ± 20 ml/min/1,73 m² et pour les femmes le DFG est d'environ 120 ± 20 ml/min/1,73 m², à partir de 50 ans, une diminution physiologique de la fonction rénale se produit avec une baisse du DFG vers 0,5 ml/min/1,73 m² tous les ans. (Joly, 2002) Le déclin est calculé avec l'équation suivante :

$$DFG \text{ année}_n - DFG \text{ année}_{n+1} \text{ (Moulin et Peraldi, 2016)}$$

Par conséquent, le niveau du DFG des sujets jeunes exempts de maladie rénale est supérieur à 90ml/min/1,73m² et le DFG des sujets sains doit rester supérieur à 70 ml /min/1,73m² quel que soit leur âge. (Joly, 2002)

8.1.2. DFG Pathologique

Au fil du temps, la diminution progressive du DFG indique un développement de l'insuffisance rénale chronique. (Joly, 2002)

8.2. Mesure du DFG

Le débit de filtration glomérulaire est calculé en mesurant la clairance des substances exogènes telles que l'inuline ou les marqueurs isotopiques. Toutefois, ces techniques sont difficiles à mettre en œuvre en pratique clinique et ne peuvent être utilisées que pour des protocoles de recherche ou des situations difficiles (malnutrition, évaluation pré-transplantation des patients atteints de cirrhotique, etc.). D'un autre côté, le DFG peut être mesuré par des substances endogènes telles que la créatinine. (Bourquin et Martin, 2006)

8.2.1. Marqueurs exogènes

8.2.1.1. Inuline

L'inuline est la première substance à être utilisée historiquement, c'est un polymère de fructose (polyfructosan) avec un poids moléculaire d'environ 5,2 kDa, il a les caractéristiques idéales. La substance est totalement filtrée par le glomérule, par contre elle n'est ni réabsorbée ni sécrétée par les tubules rénaux. Le fait que l'inuline soit la première substance utilisée, a conduit les scientifiques à utiliser sa clairance comme référence pour comparer toutes les techniques de mesure du DFG. Ce qui signifie que la dose de charge est injectée par voie IV puis la dose d'entretien est perfusée, on procède ensuite au recueil fractionné de l'urine dans laquelle l'inuline sera dosée. En réalité, le dosage de



l'inuline comporte plusieurs étapes (hydrolyse puis méthode colorimétrique) avec une interférence possible avec le glucose, et ces deux éléments réduisent la précision de la mesure. Par ailleurs, la clairance plasmatique de l'inuline peut surestimer le DFG, probablement du fait d'un temps d'équilibration important. (Joly, 2002 ; Colas, 2015 ; Vidal-Petiot et Flamant, 2017)

8.2.1.1.1. Clairance d'inuline

Le calcul de la clairance correspond à la concentration urinaire **U** [inuline] multipliée par le volume **V** d'urine, par l'unité de temps. Divisé par la concentration plasmatique **P**[inuline].(Joly, 2002)

L'équation de la clairance d'inuline :
$$\text{Clairance} = \frac{U[\text{inuline}] \times V}{P[\text{inuline}]} \text{ (Joly, 2002)}$$

8.2.1.2. Les isotopes radioactifs

Ce sont des substances idéales en matière de comportement rénal, avec marquage radioactif. Les principaux isotopes utilisés sont le diéthylène-triamino-penta-acétate marqué au technétium ($[^{99m}_{TC}]$ -DTPA), l'iothalamate marqué à l'iode ($[^{125}_I]$ -iothalamate) et l'acide éthylène-diamine-tétra-acétique marqué au chrome 51 ($[^{51}_{Cr}]$ -EDTA). Le radiotraceur est injecté dans l'organisme. Quand il y a une distribution homogène, l'analyse se fait à partir de la décroissance plasmatique (clairance plasmatique) ou de la clairance urinaire. Les avantages de ces substances c'est qu'elles ont une grande précision de dosage et une distribution rapide mais elles présentent aussi des inconvénients ; elles nécessitent l'application de l'injection dans un service agréé, elles ont des contre-indications en cas de grossesse, une gestion des produits radioactifs même si l'irradiation reste faible et sont très coûteux. (Colas, 2015 ; Vidal-Petiot et Flamant, 2017)

8.2.1.3. Agents de contraste radiologique

Parmi ces substances hydrosolubles, nous retrouvons l'Iothalamate non marqué ou l'Iohexol. Ces produits permettent de mesurer le DFG. Ils n'ont pas les désavantages des manipulations de produits radioactifs et certains auteurs en conseillent l'utilisation plus fréquente en cas de besoin. Ils sont principalement utilisés en mesure de clairance plasmatique. Elle est plus précise car la méthode est très simple ; c'est une injection unique dont on connaît les limites avec l'inuline. Il convient néanmoins de noter des points négatifs, l'utilisation de la chromatographie liquide à haute pression pour les petites doses d'Iohexol ou d'Iothalamate utilisées, la vitesse de distribution de l'Iohexol est lente, ce qui nécessite, pour une bonne précision de la mesure, que les clairances plasmatiques soient effectuées avec des temps très tardifs (10 heures, voire 24 heures), ce qui n'est pas toujours possible en pratique courante. (Colas, 2015 ; Vidal-Petiot et Flamant, 2017)



8.2.2. Marqueurs endogènes

8.2.2.1. La créatinine

8.2.2.1.1. Créatininémie

La créatininémie ou bien la créatinine plasmatique est un déchet endogène, non-toxique, c'est un produit de dégradation de la créatine principalement du muscle squelettique contenant plus de 90 % du stock de créatine, mais elle est également présente dans d'autres organes comme le cerveau, le cœur et le rein, sa production quotidienne est constante. Il s'agit du marqueur le plus utilisé pour évaluer la fonction rénale, car il ne nécessite pas l'utilisation de marqueurs exogènes coûteux et complexes. Il est filtré par les glomérules (pas de réabsorption ou de métabolisme), mais peut également être éliminé par les sécrétions tubulaires rénales. (Joly, 2002 ; Colas, 2015)

Pour les femmes la limite généralement acceptable est de 60 à 95 $\mu\text{mol/l}$, pour les hommes elle est généralement de 80 à 110 $\mu\text{mol/l}$. (Colas, 2015)

Certains facteurs affectent les niveaux de créatinine :

- Variation de la masse musculaire.
- Consommation de viande cuite.
- Etat d'hydratation.
- Variation diurne (activité musculaire ...).
- Médicaments (Réduction de la sécrétion tubulaire : cimétidine, ranitidine).
- Facteurs liés à la technique de mesure (la méthode utilisée pour l'analyse et le temps de centrifugation de l'échantillon sanguin). (Colas, 2015)

8.2.2.1.2. La créatininurie

Quelle que soit la fonction rénale, la créatininurie des 24 heures est égale à la production musculaire ; elle est donc constante et ne reflète que la masse musculaire du patient. Dans la pratique, la créatinine peut à peu près confirmer que la collecte d'urine sur 24 heures est correcte. (Joly, 2002)

8.2.2.1.3. Clairance à la créatinine

La clairance rénale représente le volume de plasma complètement épuré d'une substance par unité de temps, c'est la méthode de référence pour déterminer le DFG. Elle est considérée comme le moyen le plus simple d'estimer la fonction rénale d'un patient car celle-ci est proche du débit de filtration glomérulaire tandis qu'elle est un marqueur imparfait du DFG étant donné que son taux plasmatique est influencé par certains facteurs (âge, poids, sexe, masse musculaire), en plus la relation entre la créatininémie et le DFG n'est pas linéaire. (Colas, 2015)



8.2.2.1.4. Dosage biologique de la créatinine

Ces dernières années, les techniques de dosage de la créatinine ont connu des évolutions importantes, surtout quand le problème rénal est devenu l'un des problèmes majeurs de la santé publique. Les méthodes sont :

- Méthodes colorimétriques basées sur la réaction de Jaffé.
- Méthodes enzymatiques.
- Méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse. (Colas, 2015)

8.2.2.2. Urémie

L'urée est un composé organique formé dans le foie lors du cycle d'urée (Fig. 5) qui élimine l'azote issu de la dégradation de protéine. C'est un mauvais marqueur du DFG car plus susceptible à des variations indépendantes de la filtration, les taux de l'urée dans le sang sont donc un reflet de la fonction rénale, on parle d'un taux normal de l'urée lorsque ce dernier varie entre [0,15 à 0.5 g/l]. (Patte et Tourris, 1981 ; Colas, 2015) Dans certaines conditions de l'apport alimentaire riche en protéines animales et l'hypercatabolisme protéiques (infection, corticoïdes, chirurgie) le taux de l'urée s'augmente. Ce composé à une élimination spéciale par filtration glomérulaire avec une réabsorption tubulaire variable (jusqu'à 50%). (Colas, 2015)

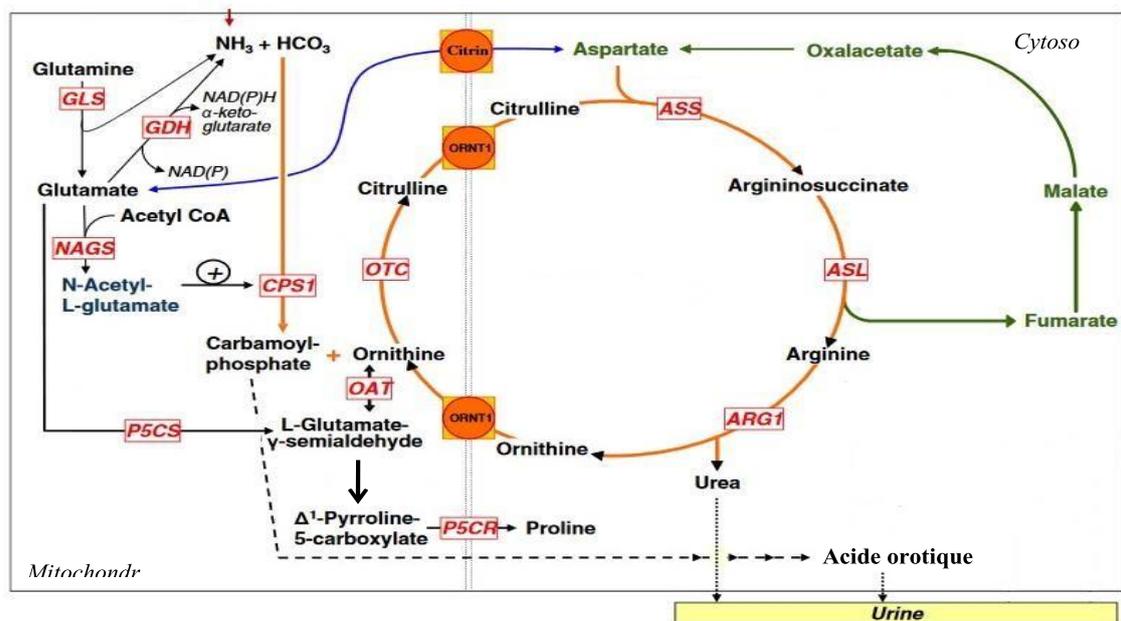


Figure 5 : Cycle de l'urée (Bensmane, 2016)

NAGS : N-acétylglutamate synthétase, CPS-1 : carbamoyl phosphate synthétase 1, OTC : l'ornithine transcarbamylase. ASS argininosuccinate synthétase, ASL : argininosuccinate lyase ; ARG1 : argininase I ; P5CS : delta-1-pyrroline-5- carboxylate-synthétase ; OAT : ornithine delta amino transférase ; GDH : glutamine déshydrogénase ; GLS : glutaminase ; ORNT1 : protéine de transport de la membrane mitochondriale de l'ornithine et de la citrulline.

8.2.2.3. Protéinurie

La protéinurie est principalement constituée de protéines de faible PM (<60000D) qui sont filtrés par le glomérule. La protéinurie ne permet pas une évaluation précise de la fonction rénale, mais elle est un marqueur de la dégradation de la barrière glomérulaire, même lorsque le DFG est normal. C'est un marqueur indépendant important dans l'évaluation et la gestion des maladies rénales car il est associé à la progression de l'IRC, des maladies cardiovasculaires et de la mortalité quelle qu'en soit la cause.

Taux pathologique de Protéinurie : > 300 mg/24 h ou rapport protéinurie/créatininurie > 200 mg/24 h. (Joly, 2002 ; Rabiller, 2013 ; Colas, 2015)

8.2.2.4. Microalbuminurie

Taux pathologique de microalbuminurie 20-200 µg/min ou 30-300 µg/24 h ou rapport albuminurie/créatininurie > 2 mg/ mmol. (Rabiller, 2013)



8.2.2.5. Leucocyturie

Taux pathologique Leucocyturie : Globules Blancs $> 10/\text{mm}^3$ ou 10 000/ml. (Rabiller, 2013)

8.2.2.6. L'hématurie

C'est la présence d'une quantité de sang dans les urines. L'hématurie peut être un signe d'une infection urologique, une tumeur, des lithiases ou à un rapport avec une des maladies rénales et généralement glomérulaire.

Taux pathologique d'Hématurie : Globules Rouges $> 10/\text{mm}^3$ ou 10 000/ml. (Joly, 2002 ; Rabiller, 2013)

8.2.2.7. Cystatine C

La Cystatine C est une protéine d'environ 13 kDa, classée sous la famille des inhibiteurs de la Cystatine Protéase, produite par toutes les cellules nucléées de l'organisme de manière constante. Après la filtration glomérulaire libre de la Cystatine C, cette dernière est réabsorbée totalement au niveau du tubule proximal où elle est presque complètement catabolisée. (Colas, 2015 ; Vidal-Petiot et Flamant, 2017)

Des recherches récentes ont trouvé certains défauts à ce marqueur notamment des variations dans la production en cas de dysthyroïdie, de syndrome inflammatoire, de tabagisme et une élimination extra-rénale. Pourtant chez la personne âgée, cette protéine est moins sensible aux facteurs métaboliques ou extra-rénaux par rapport à la créatinine et particulièrement aux variations de la masse musculaire. Les données ne sont pas définitives pour le moment. Plusieurs équations basées sur la Cystatine C ont été développées mais aucune n'a été validée et ne montre de réelle supériorité par rapport au MDRD. Le seul intérêt est d'intégrer plusieurs co-variables dans l'algorithme développé, comme la Cystatine C, la créatininémie, l'âge, le sexe et la race. Les chercheurs retrouvent une supériorité par rapport au MDRD pour l'estimation du DFG chez l'insuffisant rénal chronique. (Colas, 2015)

8.3. Estimation du DFG

L'estimation du DFG se fait à partir des substrats exogènes ou endogènes, ce qui rend la créatinine plasmatique la mesure la plus facile à la réalisation et la plus couramment utilisée. Cependant La créatininémie est un marqueur imparfait du DFG car elle dépend de quelques variables cliniques et anthropométriques et des apports alimentaires de protéines, la créatininémie donc est plus basse chez les femmes et chez les sujets âgés ou dénutris, par contre elle est plus élevée chez les sujets de race noire ; cette estimation est basée sur des équations mathématiques. (Joly, 2002 ; Charriere, 2009 ; Kara-Hadj-Safi et Benmansour, 2013)

**8.3.1. L'équation de Cockcroft-Gault**

$$\text{DFG ml/ min} = \frac{(140 - \text{âge (ans)}) \times \text{poids (kg)}}{\text{Créatininémie } (\mu\text{mol/L})} \times k$$

K=1, 24 chez l'homme et 1, 04 chez la femme.

Cette formule est toujours très utile dans l'évaluation précoce, mais elle ne doit pas être utilisée si le DFG est inférieur à 30 ml / min / 1,73 m² ou pour déterminer les indications de dialyse. (Bourquin et Martin, 2006)

8.3.2. L'équation MDRD

La mise en place de la formule MDRD est due aux milliers de patients impliqués dans l'étude de modification du régime alimentaire dans les maladies rénales. Après confrontation avec une mesure du DFG l'équation originale a 6 variables, mais l'équation simplifiée actuelle MDRD contient 4 variables : la créatinine sérique, l'âge, le sexe et la race. La valeur calculée est directement liée à la surface du corps, bien qu'elle ne soit pas mesurée. (Joly, 2002 ; Levey *et al.*, 2007)

$$\text{DFG [ml/min/1,73 m}^2] = k \times 186,3 \times ((\text{créatinine})^{-1,154} [\text{mg/dl}] \times (\text{âge})^{-0,203})$$

K=0,742 [pour les femmes] k=1 [pour les hommes]

K= 1,212 [pour les afro-américains]. (Joly, 2002 ; Bourquin et Martin, 2006)

8.3.3. L'équation de la créatinine CKD-EPI ou Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation

L'équation de la créatinine CKD EPI est plus récente et précise que l'équation du MDRD. En particulier à un DFG plus élevé (p<0.001 pour tous les comparaisons ultérieures), avec moins de biais (différence médiane entre la mesure et l'estimation) DFG, 2,5 vs 5,5 ml/min par 1,73 m², une précision améliorée (plage interquartile [IQR] des différences, 16,6 vs 18,3ml/ min par 1,73 m²) et une plus grande précision (pourcentage de GFR estimé à 30% du DFG mesuré 84,1% contre 80,6%). Dans la NHANES, le DFG médian estimé était de 94,5 ml/ min par 1,73 m² (IQR79,9 à 108,1) contre 85,0 (IQR,72,9à 98,5) ml/ min par 1,73m² et la prévalence des maladies chroniques la maladie rénale était de 11,5% (IC à 95%,10,6%à12,4%) contre 13,1% (IC ,12,1%à14,0%). Donc on pourrait remplacer l'équation de MDRD par l'équation de la créatinine CKD EPI pour une utilisation clinique de routine. (Levey *et al.*, 2009)

Les équations de CKD-EPI varient selon différents caractères tel que le sexe ,la race et la concentration plasmatique de la créatinine présente dans le tableau ci-dessous.

**Tableau IV** : Équation CKD-EPI pour l'estimation du DFG (Prigent, 2011) .

| Race et sexe | SCr(mol/L) | Équation |
|---|------------|--|
| Afro-américains | | |
| Femme | ≤ 62 | $DFG = 166 \times (Scr/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{age}$ |
| Femme | > 62 | $DFG = 166 \times (Scr/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{age}$ |
| Homme | ≤ 80 | $DFG = 163 \times (Scr/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{age}$ |
| Homme | > 80 | $DFG = 163 \times (Scr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{age}$ |
| Caucasiens et autres | | |
| Femme | ≤ 62 | $DFG = 144 \times (Scr/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{age}$ |
| Femme | > 62 | $DFG = 144 \times (Scr/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{age}$ |
| Homme | ≤ 80 | $DFG = 141 \times (Scr/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{age}$ |
| Homme | > 80 | $DFG = 141 \times (Scr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{age}$ |
| La valeur moyenne du DFG de la population « poolée » (dix études réunissant 8524 patients) était de 68 ml/min/1,73 m ² . Âge : en années ; poids : en kg. SCr : valeur de la concentration plasmatique de la créatinine en mol/L (méthode de dosage enzymatique Roche). | | |

8.3.3.1. Conditions d'application des formules de Cockcroft-Gault et MDRD

Les deux formules ne conviennent pas dans de nombreuses situations, par exemple en cas :

- D'insuffisance rénale aiguë.
- De sujets très âgés.
- De réduction importante de la masse musculaire chez les patients à cause :

De dénutrition ou en cas de régime végétarien.

D'amputation, maladie musculosquelettique, paraplégie, quadriplégie.

Dans ces cas, il est recommandé de mesurer le DFG grâce à la clairance d'un des traceurs évoqués plus haut dans l'utilisation des marqueurs exogènes. (Joly, 2002)



8.3.3.2. Différences entre les deux formules de Cockcroft-Gault et MDRD

Pour les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, le DFG estimé par la formule MDRD est légèrement plus précis en comparaison à la formule C-G. Les avantages de la formule MDRD dans certaines populations spécifiques sont plus évidents : les sujets âgés (la formule C-G sous-estime considérablement le DFG) et les sujets obèses (formule C-G surestime le DFG). L'avantage de la formule MDRD est qu'il n'est pas nécessaire de connaître le poids ou la taille du patient, ni de normaliser directement les résultats à la surface du corps. (Joly, 2002)

Le tableau suivant représente la validité des formules Cockcroft-Gault et MDRD dans différentes catégories.

Tableau V : Validité des formules d'estimation du DFG dans différents groupes de population. (Charriere, 2009)

| Groupe | Formule de C-G | Formule de MDRD |
|----------------------------|----------------|-----------------|
| Population générale | ↓ | ↓ |
| IRC modérée à sévère | ↑ | R |
| IRC terminale | ↑ | ↑ |
| Âge > 65 ans | ↓ | R |
| Diabète de type 2, Obésité | ↑ | R |
| Insuffisance cardiaque | ↑ | R |

↓ : sous-estimation ; ↑ : surestimation ; R : recommandée.

9. Confirmation de l'IRC

La découverte d'une insuffisance rénale doit être confirmée par la recherche des facteurs qui modifient la créatinine sérique : ces variations sont liées à d'autres substances, médicamenteuses ou non, les médicaments affectant la sécrétion tubulaire de créatinine (cimétidine, triméthoprime) ou aux circonstances du dosage. En cas de doute, il est recommandé d'utiliser la formule de Cockcroft et Gault pour la deuxième estimation du DFG. La créatinine sérique doit être déterminée par la même méthode, de préférence dans le même laboratoire. Si la suspicion persiste, il est recommandé de mesurer le DFG. (Pouteil-Noble *et al.*, 2003)

10. Affirmation des caractères de L'IRC

Les arguments en faveur du caractère chronique de l'insuffisance rénale sont :

- Avoir des antécédents familiaux de maladie rénale.
- Avoir des antécédents personnels de diabète, d'hypertension artérielle, d'infections urinaires hautes récidivantes, d'uropathie et de maladie athéromateuse.



- Utilisation à long terme des médicaments néphrotoxiques.
- L'augmentation du taux de la créatinine sérique et l'existence de la protéinurie et de l'hématurie.
- L'existence d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative, d'une hypocalcémie.
- L'existence d'une diminution de la taille des reins à l'imagerie (diamètre bipolaire < 10 cm à l'échographie rénale). Cependant, si la maladie rénale initiale est le diabète et l'amylose, la taille du rein peut ne pas diminuer et même augmenter dans le cas d'une maladie rénale polykystique.

L'insuffisance rénale serait chronique, présente depuis au moins 3 mois et irréversible. (Pouteil-Noble, *et al.*, 2003)

11. Complication de l'insuffisance rénale chronique

Le rein étant un organe essentiel qui entre dans plusieurs systèmes de régulation métabolique et hormonale, sa déficience provoque un déséquilibre de l'organisme à différents niveaux.

11.1. Troubles cardiovasculaires

L'insuffisance rénale chronique contribue à une dégradation de la fonction cardiaque, à une hypertrophie cardiaque et à un risque accru d'événements cardiovasculaires. (Boccaro, 2015)

11.1.1. L'hyperhomocystéinémie

Il s'agit de l'homocystéine, un acide aminé soufré, qui s'accumule dans le plasma chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, et sa concentration peut être trois à quatre fois supérieure à celle des personnes normales. Elle constitue un facteur important d'athérome, notamment coronarien. (Boccaro, 2015)

11.1.2. L'hypertension artérielle

L'HTA est à la fois cause, symptôme et facteur d'aggravation. L'hypertension artérielle est causée par de nombreux mécanismes, le principal étant l'augmentation du volume sanguin due à la rétention d'eau et de sodium, en plus le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), l'augmentation de l'activité nerveuse sympathique, l'élévation du calcium intracellulaire liée à l'hyperparathyroïdie secondaire, l'emploi d'agents stimulant l'érythropoïèse et l'accumulation de toxines urémiques sont impliqués. (Brel, 2015), l'hypertension artérielle augmente le risque de complications cardiovasculaires, prenant exemple le risque d'accident vasculaire cérébral et de cardiopathie ischémique. (Boccaro, 2015) , elle est définie chez les patients atteints d'IRC par une pression artérielle systolique supérieure à 130 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure à 80 mm Hg. (Brel, 2015)



11.1.3. Atteintes cardiaques et vasculaires

Habituellement, le système vasculaire de l'insuffisance rénale chronique est dilaté, épaissi et raide. Dans un même temps, les troubles du métabolisme du calcium minéral favoriseront également la calcification vasculaire, en particulier la calcification des vaisseaux sanguins coronaires et des tissus mous (valves), qui représentent la principale cause de maladie coronarienne. De ce fait, plus de 50% des décès sont liés à des accidents vasculaires artériels : accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, maladie artérielle des membres inférieurs. (Brel, 2015)

L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) et l'insuffisance cardiaque sont les principaux responsables de la morbi-mortalité cardiovasculaire, et en raison de l'accès vasculaire requis pour la purification extrarénale, l'hémodialyse chronique est particulièrement sensible à l'endocardite infectieuse causée essentiellement par les Staphylocoques. (Shariff *et al.*, 2004) L'HVG est précoce dans l'IRC, qui peut commencer à partir du taux de clairance de la créatinine de 60 ml/min, et sa physiopathologie est mixte. La cause principale de l'HVG est L'HTA qui provoque des modifications morphologiques très précoces du ventricule gauche, en particulier des modifications fonctionnelles, confirmant ainsi une cardiopathie hypertensive. (London, 1996)

11.1.3.1. Diagnostic par les marqueurs cardiaques

La troponine ultrasensible et sa série de résultats de tests améliorent les performances du diagnostics de l'infarctus du myocarde, en particulier dans les premiers stades. Chez les patients souffrant de l'IRC. Selon la méthode conventionnelle, une élévation de la TnT chez environ 53 % des patients souffrant d'IRC, contre 7 % pour la TnI. La différence entre les taux de TnT et I s'explique par leurs caractéristiques structurales et biochimiques : la teneur en TnT myocardique est deux fois plus élevée que TnI. La troponine T libérée dans le sang est décomposée en fragments détectables par les tests, tandis que les modifications de la troponine I masquent ses épitopes En dehors de la maladie cardiovasculaire. Il existe d'autres facteurs qui favorisent l'élévation des troponines dont les comorbidités (HTA, diabète, maladie coronarienne), l'urémie, l'activation du système rénine-angiotensine, le stress oxydatif et la perturbation du bilan phosphocalcique qui contribuent de plus à l'avancée de la maladie cardiovasculaire. (Kolb *et al.*, 2016)

Le taux des peptides natriurétiques est augmenté en cas d'IRC par différents mécanismes :

- Rétention hydrique et hyper volémie, responsables d'un étirement VG.
- Diminution de l'épuration rénale des PN.

De nombreuses études ont démontré une association étroite entre BNP, NT pro BNP, masse du VG et fonction systolique aussi bien chez les IRC dialysés (HD ou DP), que chez les IRC non dialysés. Les



taux de BNP et pro-BNP s'élèvent également dans l'ischémie myocardique chez les patients asymptomatiques avec IRC, mais leur taux doit être interprété en fonction du degré de l'IR et leurs seuils doivent être définis en fonction de la sévérité de l'IR. (Kara-Hadj-Safi et Benmansour, 2013)

11.1.4. Diabète

Contrairement aux patients diabétiques, la glycémie à jeun chez les insuffisants rénaux est normale, mais la glycémie augmente après les repas, c'est une intolérance au glucose où environ les deux tiers des patients atteints d'insuffisance rénale chronique la développent à des degrés divers selon le degré d'insuffisance rénale, la plupart de cette intolérance est attribuée à une résistance périphérique à l'insuline, conduisant ainsi à une hyperglycémie. Le diabète est comme l'HTA une cause mais aussi une conséquence de l'IRC. (Boccaro, 2015)

11.1.5. Les dyslipidémies

De nombreux facteurs soutiennent le développement précoce de l'artériosclérose, notamment les dyslipidémies au stade précoce de l'IRC, elles se manifestent soit par une hypertriglycéridémie associée à une diminution du HDL cholestérol (hyperlipidémie de type IV), Soit une hypercholestérolémie majeure en cas de pathologie glomérulaire, notamment. (Boccaro, 2015)

11.2. Troubles du métabolisme phosphocalcique

En cas d'insuffisance rénale chronique, les reins ne sont plus en mesure d'assurer une filtration adéquate et de retenir le phosphate, entraînant une hyperphosphatémie qui va engendrer une cascade de modification sur l'os. L'os va augmenter la sécrétion de l'hormone Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) qui va par son rôle entraîner une diminution de la réabsorption proximale du phosphate et la synthèse rénale du calcitriol (Fig.6) (Prié, 2015), ces derniers diminuent l'absorption intestinale du calcium provoquant une hypocalcémie. D'un autre côté, l'hypocalcémie induit à l'installation d'une hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) : excrétion excessive de l'hormone PTH, cette action augmente le remodelage osseux avec résorption et dégradation corticale. Tous ces troubles se manifestent en ostéodystrophie rénale constituée de l'ostéite fibreuse et de l'ostéomalacie. (Boccaro, 2015)

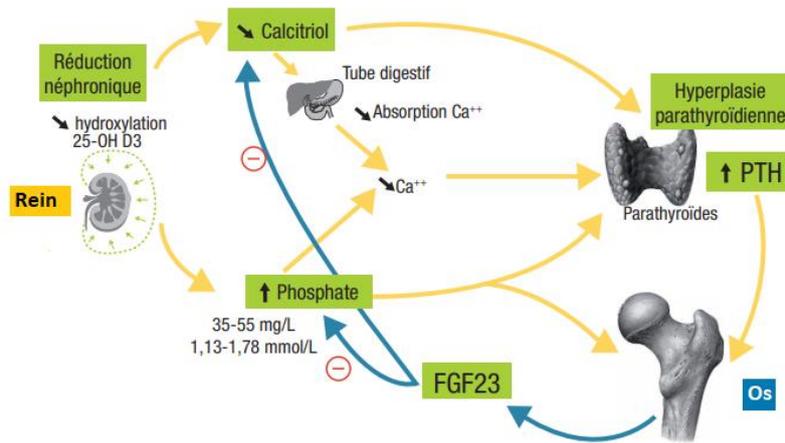


Figure 6 : mécanisme d'action de FGF23 et son influence sur la concentration du calcium (Moulin et Peraldi, 2016)

11.3. Conséquences hématologiques

L'anémie est l'issue hématologique majeure due au déficit en EPO qui est synthétisé normalement par le rein, mais aussi provoquée par les toxines urémiques, la diminution de la durée de vie des hématies, une carence martiale possible et des carences vitaminiques, cette anémie est dite normochrome, normocytaire et arégénérative, en outre, au cours de l'IRC avancée les hémorragies sont plus fréquentes et un déficit immunitaire est anticipé. (Boccaro, 2015 ; Moulin et Peraldi, 2016)

11.4. Conséquences métaboliques

11.4.1. Hyperuricémie

Le déficit d'excrétion des déchets azotés est parmi les différentes conséquences de l'insuffisance rénale chronique, l'augmentation du catabolisme protéique conduit à la libération de l'urée à des doses >40mmol/L qui est déterminé comme une toxicité urémique. (Boccaro, 2015)

Hyperuricémie est provoquée par l'accumulation de l'acide urique où il arrive à des taux de 420 $\mu\text{mol/l}$ chez l'homme et à 360 $\mu\text{mol/l}$ chez la femme, elle est asymptomatique et ne nécessite pas de traitement. (Brel, 2015)

11.4.2. Hyperkaliémie

Comme le rein est responsable de l'élimination de 90% du potassium en excès, son dysfonctionnement provoque une hyperkaliémie, elle est définie comme un taux de potassium sérique supérieur à 5,5 mmol/l, elle peut causer des problèmes cardiaques (arythmie ventriculaire) et neuromusculaires (faiblesse musculaire). (Fumeaux, 2007)



11.5. Acidose métabolique

Les reins ont un rôle important dans la régulation de l'équilibre acido-basique, et donc dans la régulation du pH sanguin.

L'acidose est définie par une concentration plasmatique des protons supérieure à 42 nmol/l ou un pH sanguin inférieur à 7,38. L'acidose est dite « métabolique » si la concentration plasmatique du bicarbonate est inférieure à 22 mmol/l (Moulin et Peraldi, 2018), Cette acidose a pour conséquences :

- Un catabolisme protéique musculaire excessif avec dénutrition et perte de masse maigre.
- Une déminéralisation osseuse avec aggravation des lésions d'ostéodystrophie rénale.
- Une majoration du risque d'hyperkaliémie. (Boccaro, 2015)

11.6. Troubles hydroélectrolytiques

Les reins assurent l'équilibre du bilan hydrique et du bilan sodé permettant à l'organisme de maintenir un état d'hydratation normal quelle que soit la quantité des apports hydriques. En cas d'IRC, le rein perd sa capacité de concentrer et de diluer les urines, cela signifie que les reins deviennent incapables de réabsorber l'eau dans un premier temps et donc provoque une polyurie, et plus tard avec l'aggravation de l'IRC, il provoque une hyperhydratation pouvant être responsable elle-même d'une hyponatrémie de dilution. (Boccaro, 2015)

11.7. Autres troubles

Un patient atteint d'IRC peut souffrir de troubles digestifs comme les nausées et les vomissements, des troubles neurologiques comme les crampes, des troubles du sommeil, des polynévrites urémiques, de l'encéphalopathie urémique, de l'encéphalopathie hypertensive. (Moulin et Peraldi, 2016)

12.La relation entre le cœur et le rein

Les personnes souffrant d'insuffisance rénale chronique (IRC) présentent un taux important de maladies cardiovasculaires (MCV). En effet, la prévalence des MCV est 10 à 30 fois plus élevée chez ces personnes que dans la population générale. Cet excès est lié en partie à une prévalence accrue des facteurs de risque « classiques » tels que l'hypertension artérielle, le diabète, le tabagisme et la dyslipidémie.

En effet, de nombreuses études épidémiologiques ont pu mettre en évidence, chez des personnes présentant une insuffisance cardiaque aiguë ou chronique, l'apparition d'une insuffisance rénale secondaire et vice-versa. En 2006, Smith et al. ont rapporté sur une cohorte de plus de 80 000 patients porteurs d'insuffisance cardiaque et suivis en ambulatoire ou à l'hôpital des proportions de 60 % de



patients ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 90 ml/min et de 30 % de patients avec un DFG inférieur à 53 ml/min. Ces interactions cœur-reins constituent le socle physiopathologique à l'origine du syndrome cardio-rénal (SCR). Le SCR a été initialement défini comme étant l'apparition d'une insuffisance rénale secondaire à une insuffisance cardiaque préexistante, mais également comme étant l'apparition d'une insuffisance cardiaque secondaire à une insuffisance rénale (Fig. 7). Cependant, jusqu'en 2008, le terme de SCR restait une entité mal définie dans laquelle étaient intriqués de nombreux rationnels physiopathologiques différents. La mise au point de Ronco et al. en 2008 a permis de mieux définir ce syndrome en proposant une nouvelle classification divisée en cinq types de SCR (Tableau VI). (Madore, 2003 ; Uhlig *et al.*, 2003 ; Madore, 2005 ; Goursaud et DuCheyron, 2014)

Le tableau ci-dessous représente les cinq types du syndrome cardiorénal et leur atteinte primitive et secondaire.

Tableau VI : Classification du syndrome cardiorénal (Goursaud et DuCheyron, 2014)

| Classification | Atteinte primitive | Atteinte secondaire |
|--|---|---|
| Type 1 : syndrome cardiorénal aigu | Insuffisance cardiaque aiguë (choc cardiogénique ; décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque congestive...) | Insuffisance rénale aiguë |
| Type 2 : syndrome cardiorénal chronique | Insuffisance cardiaque chronique (insuffisance cardiaque congestive) | Insuffisance rénale chronique progressive, voire permanente |
| Type 3 : syndrome rénocardiaque aigu | Insuffisance rénale aiguë (nécrose tubulaire aiguë toxique ou ischémique ; glomérulonéphrite) | Insuffisance cardiaque aiguë (ischémique, arythmique ou décompensation d'une insuffisance cardiaque congestive) |
| Type 4 : syndrome rénocardiaque chronique | Insuffisance rénale chronique (glomérulaire ou interstitielle chronique) | Insuffisance cardiaque chronique systolique et/ou diastolique (coronaropathie, cardiopathie hypertrophique, arythmie) |
| Type 5 : syndrome cardiorénal secondaire | Pathologie systémique aiguë ou chronique (sepsis, vascularite, diabète, amylose...) | Insuffisances cardiaque et rénale |

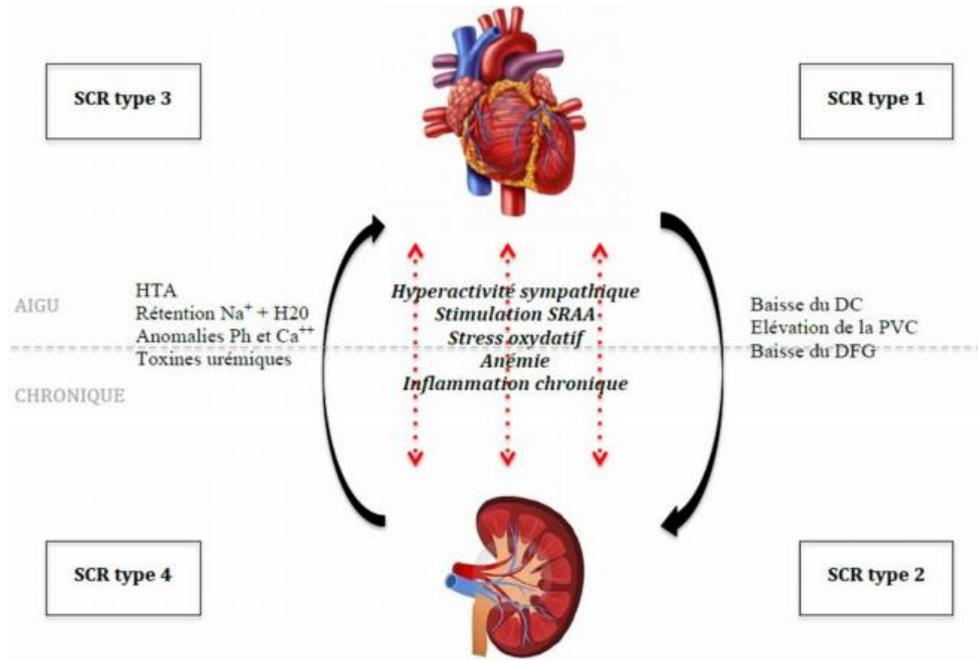


Figure 7 : Résumé des mécanismes physiopathologiques des différents syndromes cardiorénaux.
(Goursaud et DuCheyron, 2014)

HTA : hypertension artérielle ; SRAA : système rénine–angiotensine–aldostérone ; DC : débit cardiaque ;
PVC : pression veineuse centrale ; DFG : débit de filtration glomérulaire



III. Marqueurs biologiques cardiaques

1. Historique des marqueurs cardiaques

Historiquement, la recherche de marqueurs cardiaques spécifiques et sensibles permettant une aide rapide au diagnostic et au pronostic des pathologies ischémiques cardiaques a commencé dès 1954 avec la détermination de l'activité de l'aspartate-aminotransférase (ASAT) (Fig. 8) dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde (IDM), suivie rapidement par celle de la lactate-déshydrogénase (LDH). Bien que l'absence de spécificité d'organe de ces dosages fût rapidement démontrée, ils ont été utilisés jusqu'à l'introduction de la créatine-kinase (CK). À noter que la mise au point du dosage des isoenzymes (Fig. 8) plus cardio-spécifiques, la LDH2 et LDH1, via l'activité α -hydroxybutyrate-déshydrogénase pour la dernière, a permis d'augmenter la spécificité d'organe de ces méthodes enzymatiques. À partir des années 1960 (Fig. 7), la spécificité d'organe s'accrut par l'introduction du dosage de la CK qui est resté pendant 20 ans « l'étalon or » biologique de la nécrose cardiaque. (Lefèvre et Laperche, 2009)

L'augmentation de la CK dans les 4 heures après l'admission pour douleur thoracique et la cinétique caractéristique chez les patients présentant une onde Q de nécrose à l'ECG ont donné aux cardiologues un puissant outil de confirmation du diagnostic de l'IDM. La relation entre l'étendue de la nécrose et la quantité totale de CK libérée permit d'introduire la notion de pronostic liée au dosage d'un marqueur cardiaque. Avec le développement des méthodes électrophorétiques, la spécificité des dosages de la LDH et de la CK dans le diagnostic de l'IDM s'est accrue. Bien que le rapport LDH1/LDH totale apparût comme prometteur c'est finalement la détermination de l'isoenzyme « cardiaque » de la CK, la CK-MB qui s'imposa dans la recherche d'une spécificité cardiaque accrue, la teneur en CK-MB dans le myocarde (22 % de la CK totale) étant largement supérieure à celle du muscle squelettique (2 à 3 %). (Lefèvre et Laperche, 2009)

Cependant l'utilisation de l'électrophorèse était limitée par sa faible sensibilité ne permettant pas de détecter les événements précoces de la nécrose cardiaque. Ce problème fut partiellement résolu par l'introduction des dosages immunométriques de la CK-MB qui, de plus, ont permis d'éviter les « faux positifs » de CK liés à la présence de formes atypiques. Cet ensemble de critiques amena à se tourner vers des marqueurs de sensibilité analytique très élevée, les troponines. Un dosage ELISA de la troponine T fut développé par Katus et coll., suivi par le dosage de la troponine I. Depuis leur mise en routine, ces dosages sont largement impliqués en pratique clinique. L'histoire des troponines est caractérisée par des progrès analytiques constants allant de pair avec des recommandations de plus en plus précises sur leur utilisation. (Lefèvre et Laperche, 2009)

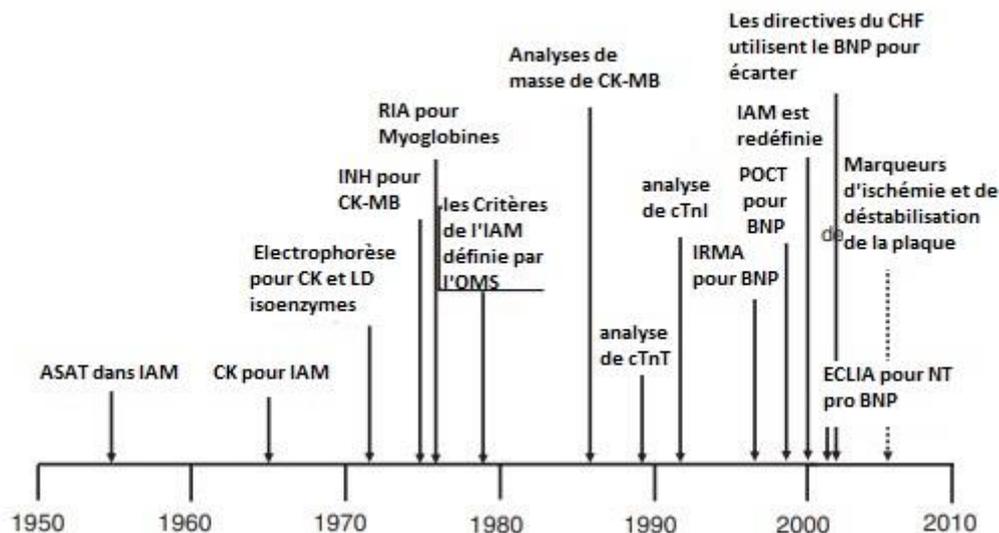


Figure 8 : L'histoire des marqueurs biologiques cardiaques. (Dolci et Panteghini , 2006)

2. Les anciens marqueurs

2.1 Le bilan lipidique

L'étude de Framingham avait permis de définir des valeurs optimales pour le HDL Cholestérol est de 0.45 g/l chez l'homme et 0.55 g/l chez la femme et indiqué que 57% des patients atteints de coronaropathies avaient un taux de HDL Cholestérol inférieur à 0.34 g/l et 70 avaient un taux inférieur à 0.44g/l. Ainsi un taux de HDL Cholestérol bas ou un ratio (Cholestérol total/ HDL Cholestérol) supérieur à 5 sont des marqueurs de risques importants permettant de mieux prédire l'expressivité de la pathologie ; ce qui confirme que le HDL Cholestérol joue un rôle prépondérant à côté du LDL Cholestérol et peut dans certains cas inciter à renforcer la prise en charge médicale du patient. (Guinchard-Foulon *et al.*, 2003)

2.2 Les enzymes cardiaques (ASAT ; LDH ; CPK)

- **L'ASAT** : C'est une enzyme intracellulaire, anciennement dénommée Sérum Glutamo-Oxaloacétate Transférase (SGOT) qui catalyse le transfert réversible du groupe amine NH₂ sur les acides alpha acétiques. Elle est présente principalement dans le foie. En pratique l'utilisation du dosage de l'ASAT est surtout retrouvée au cours des atteintes hépatiques (hépatites, cancer.), des myopathies et de l'infarctus du myocarde.

La mesure de l'activité de cette enzyme permet de mettre en évidence une cytolysse, de localiser l'atteinte d'un organe et de déterminer l'étendue de la nécrose.



La transaminase (ASAT) catalyse le transfert réversible d'un groupement aminé à partir de l'alanine et de l'acide aspartique vers l'acide α -cétoglutarique pour donner respectivement du glutamate, du pyruvate ou de l'oxaloacétate selon un mécanisme réactionnel qui fait intervenir le pyridoxal-5'-phosphate ou la vitamine B6 comme coenzyme. (Onared et Richard, 1995 ; Lhermitte *et al.*, 2002 ; Kubab et Hakawati, 2015)

- **La LDH :** La lactate déshydrogénase ou Lactico déshydrogénase (LDH), de poids moléculaire de 135 kDa, est une enzyme intracellulaire qui catalyse la transformation réversible du pyruvate en lactate en présence de $\text{NAD}^+ / \text{NADH}$. Elle est retrouvée dans le rein, le cœur, les muscles, le pancréas, la rate et le foie, le dosage de ce marqueur est ainsi réalisé en hématologie en oncologie, en cardiologie et dans de nombreuses autres spécialités. Au cours de l'IDM, l'élévation de la LDH commence 10-12 heures après le début, atteint son pic en 48-72 heures et persiste pendant 10-14 jours. L'augmentation isolée de la LDH peut donc se voir longtemps après l'infarctus lorsque les autres enzymes sont revenues à la normale. (Legris, 2010 ; Crozatier *et al.*, 2017)
- **La CPK :**
La créatine kinase CK, anciennement appelée phosphocréatine kinase (CPK) est une enzyme cellulaire de poids moléculaire d'environ 87 kDa, qui catalyse la réaction de phosphorylation réversible de la créatine par l'ATP en créatine phosphate par le complexe Mg^{++} -ATP. Elle se trouve en majorité dans les muscles squelettiques et cardiaques, d'où son dosage lors des atteintes musculaires ou cardiaques. Lors d'un IDM, l'activité sérique des CK totales commence à augmenter entre la 4^e et la 8^e heure, atteint un pic vers la 24^e heure, et reste élevée pendant 1 à 3 jours, avec un retour à la normale vers le 3^e jour. Ainsi, les CKMB augmentent entre la 4^e et la 8^e heure, atteignent un pic entre la 12^e et la 18^e heure et retournent à des valeurs normales vers la 24^{ème} heure. D'autres causes cardiaques d'élévation des CKMB sont rapportées : chirurgie cardiaque, myocardite, tachycardie supraventriculaire prolongée, cardioversion. (André-Fouët, 1999 ; Valdiguié, 2000 ; Albert, 2007 ; Janssens, 2009 ; Legris, 2010)

2.3. créatine kinase MB (CK-MB)

Dans les années 1980, le CK-MB était considéré comme le test de premier choix pour le diagnostic de l'IDM et l'estimation de la taille de l'infarctus. La (CK-MB) est une des isoenzymes de la CPK, contrairement à celle-ci l'isomère MB est retrouvé de manière prédominante au niveau du myocarde, le muscle squelettique, la rate et la prostate.



Sa concentration devient détectable dans les 3 à 12 heures suivant un infarctus du myocarde, avec un pic vers la 24^e heure et un retour à la normale dans les 72 heures. L'intérêt du dosage de la CK-MB massive réside dans son augmentation plus précoce et sa plus grande sensibilité par rapport à la mesure de l'activité de la CK-MB par immuno-inhibition.

Le dosage de la CK-MB est utilisé dans le diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde, mais elle serait moins sensible que la myoglobine dans cet usage, pour estimer le moment de survenue de l'infarctus, sa taille est son extension, et de diagnostiquer la récurrence d'ischémie ou d'infarctus. (Dolci et Panteghini, 2006 ; Legris, 2010)

3. Les marqueurs récents

3.1. La troponine

3.1.1. Définition de la Troponine

La troponine (Tn) est un complexe protéique (Fig. 9) constitutif des myofibrilles et de régulation du tissu musculaire. Elle régule la contraction musculaire par l'interaction de l'actine et de la tropomyosine dans le muscle strié squelettique et cardiaque.

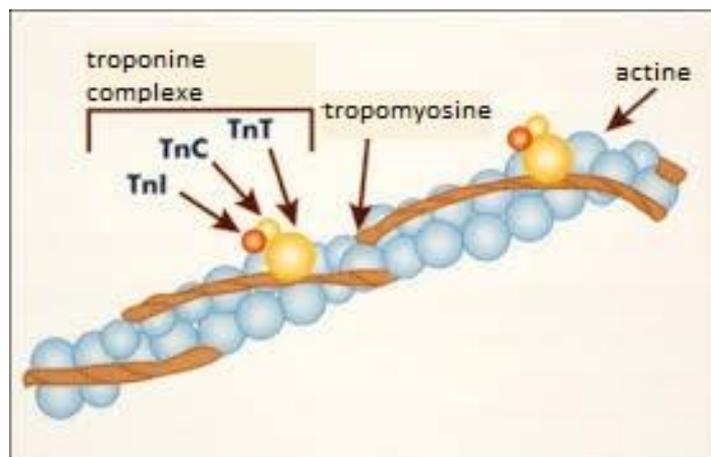


Figure 9 : Le complexe de la troponine (Dumort, 2012)

Elle est formée de trois sous-unités I, T et C (Fig. 9) dont les rôles sont différents :

- La troponine I (TnI) inhibe l'activité ATPasique du complexe actine-myosine (inhibition de la liaison entre la myosine et l'actine). Elle empêche ainsi la contraction musculaire en l'absence de calcium.
- La troponine T (TnT) lie le complexe à la tropomyosine



- La troponine C (TnC) fixe le calcium grâce à quatre sites de fixation, ce qui induit un changement conformationnel de la TnI sous une forme étirée. Elle module ainsi l'action de la TnI avec laquelle elle se complexe. (Bugugnani et Leroy, 2002)

3.1.2. Troponine I et T

La troponine existe sous forme libre dans le cytosol qu'il s'agisse de la troponine I ou de la troponine T, en effet, la troponine I cardiaque ainsi que la troponine T cardiaque sont reconnues aujourd'hui comme des marqueurs à priori « 100 % spécifiques » du cardiomyocyte ; une nécrose du muscle cardiaque même minime est ainsi détectable biologiquement. Les troponines sont plus sensibles que la CK-MB pour détecter une atteinte du cardiomyocyte, l'élévation des troponines peut être observée pendant une période de temps où la CK-MB reste normale malgré un épisode d'ischémie aiguë et les troponines restent plus longtemps élevées que la CK-MB après un épisode de nécrose du cardiomyocyte. Cette augmentation de la spécificité et de la sensibilité pour le diagnostic biologique d'une nécrose du myocarde ne doit pas pour autant faire oublier l'importance de la clinique dans le diagnostic de syndrome coronarien aigu. (Lavoinnie et Cauliez, 2004)

Il existe trois isoformes différentes aussi bien pour la troponine T que pour la troponine I, chaque isoforme étant spécifique d'un type de fibre :

- Une première isoforme est spécifiquement exprimée dans les fibres lentes du muscle strié squelettique
- Une deuxième dans les fibres rapides du muscle strié squelettique
- Une troisième dans les fibres du muscle cardiaque.

Par exemple, l'isoforme cardiaque de la troponine I possède 31 acides aminés supplémentaires à son extrémité N-terminale par rapport à celles exprimées dans le muscle strié squelettique ; De plus sa fréquence en acide aminés ne présente que 60% d'homologie avec ces dernières. (Lavoinnie et Cauliez, 2004)

3.1.3. Les troponines I et T cardiaques, des marqueurs cardiospécifiques

La troponine I cardiaque est libérée dans la circulation sanguine minoritairement sous forme libre et majoritairement sous forme de complexes, chaque forme pouvant renfermer des molécules de troponine modifiées dans leur structure, une protéine pouvant subir de multiples modifications. La troponine I cardiaque n'est pas exprimée dans le muscle strié squelettique qu'il s'agisse du muscle fœtal, du muscle en régénération ou du muscle pathologique (maladie de Duchenne, polymyosite ou insuffisance rénale



terminale). Quelle que soit la pathologie considérée, toute élévation de la troponine I cardiaque reflète donc une atteinte du cardiomyocyte. (Lavoinne et Cauliez, 2004)

La troponine T, en revanche, a fait l'objet de nombreux débats sur sa cardiospécificité dans ces situations. En effet, la troponine T cardiaque ou, du moins, de multiples isoformes de la troponine T cardiaque peuvent être exprimées dans ces situations. Par exemple, chez les insuffisants rénaux, des troponines T de structure voisine de la troponine T cardiaque sont exprimées dans le muscle strié squelettique. (Lavoinne et Cauliez, 2004)

Les troponines I et T font partie d'un complexe protéique, le complexe des troponines, ce complexe est associé à l'actine par l'intermédiaire d'une autre protéine, la tropomyosine, et est composé de 3 protéines comme la troponine I (masse moléculaire de 25 kDa), la troponine C (de structure similaire dans le myocyte et le cardiomyocyte ; masse moléculaire de 18 kDa) et la troponine T (masse moléculaire de 37 kDa). Dans la cellule musculaire. Le reste de la troponine étant associé à l'actine sous forme d'un complexe troponines– tropomyosine. (Lavoinne et Cauliez, 2004)

Le dosage des troponines est un immunodosage reposant sur l'utilisation d'un couple d'anticorps (technique de type « sandwich ») : Tout patient possédant des anticorps capables de reconnaître les anticorps utilisés dans ces techniques de type « sandwich » pourra présenter une élévation apparente de la concentration de troponine. (Lavoinne et Cauliez, 2004)

3.1.4. Les troponines, des marqueurs sensibles et spécifiques de l'atteinte du cardiomyocyte

Les troponines I et T cardiaques sont des marqueurs spécifiques du cardiomyocyte. Il faut souligner qu'une augmentation de la concentration de la troponine cardiaque si elle reflète une atteinte du cardiomyocyte n'indique bien sûr pas le mécanisme mis en jeu. En effet, des élévations de la concentration des troponines ont été rapportées en l'absence de signes cliniques d'ischémie coronarienne. (Lavoinne et Cauliez, 2004)

3.1.5. Troponines et insuffisance rénale

Concernant la troponine T cardiaque, il est maintenant admis que ce marqueur est un facteur prédictif indépendant de toutes les causes de mortalité chez les patients hémodialysés. De plus, la concentration de troponine T chez ces patients peut être corrélée à la masse du ventricule gauche. Une augmentation de la troponine T cardiaque est également observée chez des patients sous dialyse péritonéale, ce marqueur étant là encore un facteur prédictif de mortalité.

Les études portant sur la troponine I sont plus rares. Dans une étude faite par Khan et al en 2001 avec un suivi de deux ans et en excluant lors de l'inclusion tout patient ayant une pathologie cardiaque



associée ils ont conclu que la troponine I cardiaque, contrairement à la troponine T, aurait un rôle prédictif de mortalité limité chez les insuffisants rénaux chroniques sous dialyse. D'autres auteurs ont suggéré qu'il pourrait y avoir de « faux positifs » lors de l'utilisation de la troponine T chez l'insuffisant rénal, ce qui n'est pas le cas avec la troponine I. (Lavoinne et Cauliez, 2004)

3.2. Le peptide natriurétique de type B (BNP)

Le **BNP** Peptide natriurétique de type B, est une « neurohormone » cardiaque découverte en 1988 dans le cerveau du porc, d'où sa première appellation de Brain natriuretic peptide. Il a été mis en évidence dans le cœur humain en 1991, où il est synthétisé essentiellement dans les myocytes du ventricule gauche. Il existe plusieurs peptides natriurétiques, de structure moléculaire voisine, essentiellement l'ANP (atrial ou peptide natriurétique de type A), le BNP et le CNP (peptide natriurétique de type C) (Fig. 10) ; ce dernier n'est pas sécrété par les myocytes cardiaques mais par l'endothélium vasculaire et n'est pas considéré comme un peptide natriurétique cardiaque.

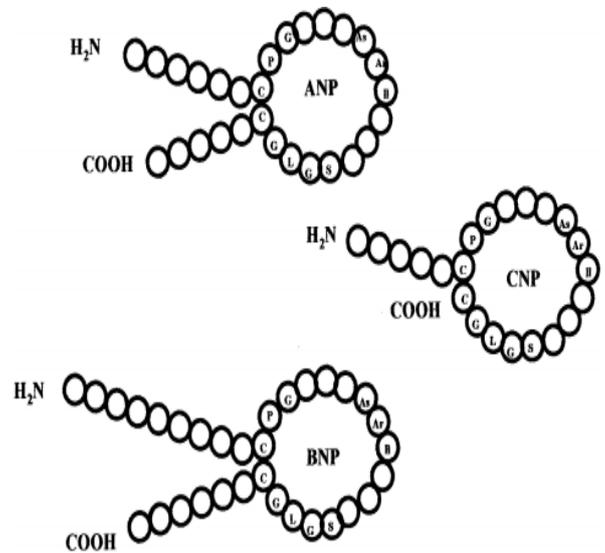


Figure 10 : Structure des peptides natriurétiques (Bugugnani et Leroy, 2002)

Un DNP a été également mis en évidence. Tous ont comme structure commune un anneau de 17 acides aminés dont 11 sont identiques. Cet anneau est essentiel pour la fixation au récepteur et l'activité biologique. L'ANP et le BNP sont synthétisés sous la dépendance de gènes différents, localisés sur le chromosome 1. Le CNP est sous la dépendance de gènes localisés sur le chromosome 4. L'ANP est un peptide de 28 acides aminés sécrété dans l'oreillette sous forme de pro ANP (126 acides aminés), qui se clive en N-terminal. Pro ANP (98 AA) biologiquement inactif et en ANP. Le BNP est un peptide de 32 acides aminés, produit sous forme d'un précurseur, le pro BNP (108 aa), lui-même clivé (Fig. 12) avant sa sécrétion en N-terminal pro-BNP (76 aa) biologiquement inactif et en BNP. (Fig.11) (Bugugnani et Leroy, 2002)

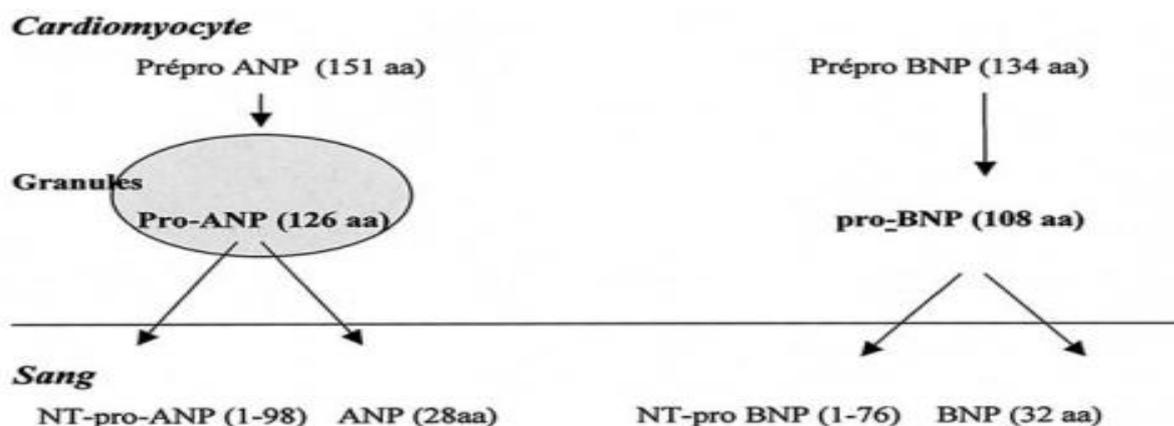


Figure 11 : Sécrétion des peptides natriurétiques. (Bugugnani et Leroy, 2002)

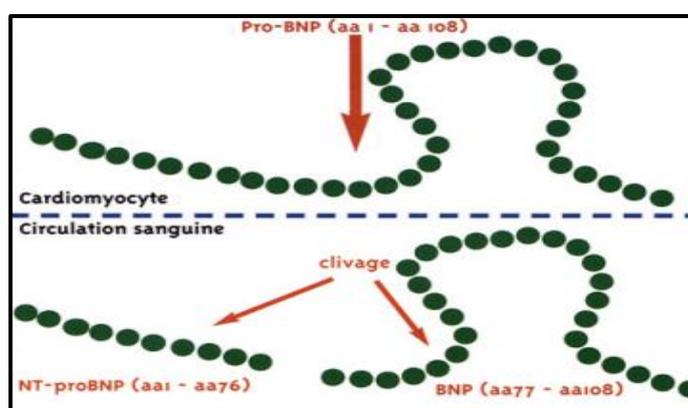


Figure 12 : Physiologie du BNP (Barthez *et al.*, 2004)

3.2.1. BNP et NT-pro BNP

Le Nt-pro BNP a une demi-vie plus Longue que le BNP et sa concentration plasmatique est également plus stable à température ambiante que celle du BNP, le délai d'obtention des résultats est de l'ordre de 20 minutes. Physiologiquement, les taux de BNP et de Nt-pro BNP sont plus élevés chez les femmes et chez les sujets âgés ; ainsi, les résultats des dosages de ces marqueurs doivent être interprétés en fonction du sexe et de l'âge du patient. (Bugugnani et Leroy, 2002 ; Barthez *et al.*, 2004)

3.2.2. Rôle physiologique et mécanisme d'action

Le BNP est sécrété principalement au niveau du ventricule gauche, en réponse à des stimuli surtout mécaniques : distension du ventricule par expansion de volume ou augmentation de pression à l'intérieur du ventricule gauche. Dans ce cas, son élévation est très rapide et sensible. Le BNP a une action antagoniste du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et du système sympathique. Il a ainsi une action diurétique, natriurétique, et vasodilatatrice périphérique, et permet ainsi de compenser en partie la surcharge hydrique et l'élévation des résistances systémiques induites par l'insuffisance



cardiaque. C'est pourquoi on peut observer une élévation de son taux alors que la maladie est encore asymptomatique.

L'ANP et le BNP ne peuvent agir que s'ils sont d'abord fixés sur un récepteur localisé dans l'endothélium vasculaire et les cellules musculaires lisses de différents tissus-cibles. La liaison se fait par leur pont disulfure. On connaît trois récepteurs différents, le NPR-A, B, et C. Les trois fixent les différents peptides natriurétiques, mais avec des affinités différentes : le NPR-A, le plus abondant, lie l'ANP et dix fois moins le BNP, ce sont des protéines transmembranaires comportant un site de liaison extracellulaire et une partie intracellulaire. Le BNP, pour exercer son action vasodilatatrice, doit d'abord s'attacher au récepteur sur la paroi artérielle. Une fois lié au NPR, il peut traverser la membrane cellulaire et agir sur la cellule musculaire après activation de la guanylate-kinase qui transforme le guanosine triphosphate en guanosine monophosphate sous forme cyclique (GMPc). Le GMPc, puissant vasodilatateur, agit comme un second messager du BNP. Ensuite, un autre récepteur, le NPR-C, localisé surtout dans les reins et les vaisseaux, assure la clairance du BNP circulant, ce qui permet la régulation de sa disponibilité pour les tissus ciblés. L'ANP et le BNP sont ainsi dégradés, soit par des enzymes lysosomiales soit par une endopeptidase neutre (NEP) liée à la membrane cellulaire, qui ouvrent la structure annulaire et inactivent la molécule. (Bugugnani et Leroy, 2002)

Le NPR-C et le NEP ont une plus grande affinité pour l'ANP que pour le BNP, ce qui engendre une demi-vie de l'ANP d'environ trois minutes, alors que celle du BNP est de 22 minutes, celle du N-terminal pro BNP est de deux heures. Cette notion est importante pour expliquer que l'on préfère doser le BNP en raison de la stabilité de son taux au cours d'une atteinte aiguë et également pour vérifier suffisamment vite l'efficacité du traitement. On peut doser actuellement l'ANP et le BNP, et une technique de dosage du N-terminal pro BNP est en cours de commercialisation. (Bugugnani et Leroy, 2002)

3.2.2.1. BNP et syndromes coronaires aigus :

La concentration de BNP augmente dans les 24 premières heures d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM), avec un pic aux environs de 300 ng/L. Cette élévation semble due à une augmentation de la tension de paroi aussitôt après l'IDM puis à l'augmentation de la pression de remplissage du ventricule. L'effet natriurétique et vasodilatateur du BNP est un facteur protecteur contre l'étendue de la lésion. La concentration de BNP cinq à sept jours après IDM a une valeur prédictive d'un remodelage ventriculaire et de dysfonction ventriculaire gauche dans les 30 jours post infarctus. Il a aussi une bonne valeur pronostique dans la survie à long terme. La concentration de BNP est plus élevée pour les IDM antérieurs que pour les IDM inférieurs ou latéraux. (Bugugnani et Leroy, 2002)



Une évolution monophasique avec des taux élevés de BNP dans les deux à trois jours après IDM puis une baisse régulière est en faveur d'un IDM non compliqué d'insuffisance cardiaque. Par contre, un autre profil biphasique peut se voir : après une première diminution, se produit une réascension et un deuxième pic à J 5 puis une baisse mais avec un taux supérieur à la normale pendant environ deux mois : cette évolution biphasique semble avoir une valeur prédictive péjorative lorsque les taux de BNP à J 7 sont supérieurs à 456 ng/L. (Bugugnani et Leroy, 2002)

La concentration de BNP entre J 3 et J 7 et à deux mois semble corrélée à la mortalité à un an. Une étude de De Lemos, au cours d'un IDM avec ou sans élévation du segment ST et au cours d'un angor instable, montre qu'une concentration de BNP dans les 40 premières heures après la douleur au-dessus de 80 ng/L a une valeur prédictive d'un risque de mortalité ou d'événement cardiaque récurrent : nouvel IDM ou insuffisance cardiaque à 30 jours et à dix mois. Ainsi l'ischémie myocardique aiguë, même sans nécrose ni insuffisance ventriculaire gauche, semble augmenter la synthèse et la libération du BNP, probablement par augmentation de la tension de la paroi du ventricule gauche. Ceci suggère que l'activation du système neurohormonal cardiaque est un facteur de risque de mortalité après un syndrome coronaire aigu, avec ou sans insuffisance cardiaque associée. (Bugugnani et Leroy, 2002)

Le seuil de 80 ng/L précédemment défini comme indiquant une insuffisance cardiaque congestive s'applique donc aussi pour les syndromes coronaires aigus. Cette étude porte sur un seul dosage de BNP dans les 48 premières heures du syndrome coronaire aigu. Une autre étude portant sur un nombre restreint de patients a analysé la cinétique du BNP chez des patients hospitalisés pour des douleurs thoraciques avec ou sans élévation de la troponine I, et indemnes de dysfonction ventriculaire gauche. Elle montre qu'une concentration de BNP à H18 \pm 3 après la douleur supérieure ou égale à 50 ng/L et la décroissance de la concentration de BNP entre H18 et H30 sont les paramètres les plus discriminants pour le diagnostic de l'ischémie myocardique même si le taux de troponine reste indétectable. Cette cinétique du BNP semble donc plus sensible que la troponine pour indiquer l'origine coronarienne d'une douleur thoracique. (Bugugnani et Leroy, 2002)

3.2.3. BNP et Insuffisance rénale

Dans l'insuffisance rénale en phase terminale ou chez les patients hémodialysés, les taux de BNP peuvent être élevés. Chez les dialysés sans hypertrophie ventriculaire gauche ni dysfonction ventriculaire gauche, la concentration de BNP reste normale. Cela signifie que l'insuffisance rénale seule n'augmente pas le BNP. Il augmente en relation avec l'hypertrophie ventriculaire gauche et la rétention hydrique. (Bugugnani et Leroy, 2002)



4. Les valeurs usuelles chez un sujet sain /malade

4.1. BNP et NT pro BNP

4.1.1. Valeurs de références :

Elles dépendent de la technique utilisée, augmentent avec l'âge dépendent du sexe (femme>homme), de l'index de masse corporelle (diminution de la concentration plasmatique de BNP chez les obèses) et débit de filtration glomérulaire

N.B: 1ng /l = 0.29pmol /l

Le tableau suivant représente la variation des valeurs des deux marqueurs cardiaques BNP et NT pro BNP selon l'âge et le sexe.

Tableau VII : Valeurs de BNP et NT pro BNP selon le sexe et l'âge (Biomnis, 2012)

| BNP (ng/l) | <45 Ans | 45-54 Ans | 55-64 Ans | 65-74 Ans | >75 Ans |
|-------------------|---------|-----------|-----------|-----------|---------|
| Homme | 24 | 39 | 72 | 63 | 78 |
| Femme | 47 | 72 | 81 | 95 | 179 |
| NT pro BNP (ng/l) | <50 Ans | | 50-65 Ans | | |
| Homme | 84 | | 194 | | |
| Femme | 155 | | 222 | | |

BNP: Brain Natriuretic Peptide; NT pro BNP: N- terminal pro Brain Natriuretic Peptide

- NT pro BNP chez L'enfant :

Le tableau qui suit nous donne des valeurs de la NT pro BNP chez les garçons et chez les filles de 0 jusqu'à 18 ans.

Tableau VIII : Valeurs de NT pro BNP chez les enfants (Biomnis, 2012)

| | NT pro BNP médian (ng/l) | Intervalle de référence 95% (ng/l) |
|-------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Garçons | 38,7 | 5-742 |
| Filles | 70,8 | |
| Filles 0-10 ans | 173,8 | 21-1122 |
| Filles 11-13 ans | 118,5 | 11-1122 |
| Filles 14-18 ans | 61,1 | 6-1122 |

NT pro BNP: N- terminal pro Brain Natriuretic Peptide



4.1.2. Valeurs pathologiques :

Seuils à considérer pour le BNP est et le NT pro BNP pour exclure ou confirmer une dyspnée aigue d'origine cardiaque. VPN : valeur prédictive négative / VPP : valeur prédictive positive.

Les valeurs de l'absence ou présence d'insuffisance chronique en fonction de l'âge sont représentées dans le tableau ci-dessous (tableau X)

Tableau IX : Valeurs de BNP et NT pro BNP pour confirmer l'absence ou la présence d'IC (Biomnis, 2012)

| | Forte probabilité d'absence d'IC | Zone grise | Forte probabilité de présence d'IC (VPP> 90%) |
|--------------------------|---|--|---|
| BNP (ng/l) | < 100 | 100-400 | >400 |
| NT pro BNP (ng/l) | < 300 | En fonction de l'âge 300-450 < 50 ans 300-900 > 50-75 ans 300-1800 > 75 Ans | En fonction de l'âge >450 <50 ans >900 > 50- 75 ans >1800 > 75 Ans |

BNP: Brain Natriuretic Peptide; NT pro BNP: N- terminal pro Brain Natriuretic Peptide

Hors contexte aigue, la valeur seuil permettant d'exclure une IC est < 125ng/l pour le NT pro BNP et < 35 ng/l pour le BNP.

Donc, le BNP/NT pro BNP permet de conforter (ou d'informer un diagnostic d'IC, mais pas d'en préciser le mécanisme (systolique ou diastolique). (Biomnis, 2012)

4.2. Troponines TnT et TnI

4.2.1. Valeurs attendues :

Chez le sujet sain, les TnT et TnI sont indétectables.

NB : les résultats de Tn doivent être rendus avec un turn around time (TAT=temps entre le prélèvement et le résultat) < 60 minutes, et des valeurs seuils < 99^{-ème} percentile d'une population de référence (établi pour un minimum 120 sujets sains) avec un coefficient de variation (CV) < 10% au 99^{em} percentile. (Biomnis, 2012)



Problématique

Après cette revue bibliographique, il était prévu que l'on fasse le dosage des marqueurs cardiaques (Troponines I et NT pro BNP) chez les insuffisants rénaux dialysés à l'HCA (Hôpital Central de l'Armée), afin d'évaluer leur statut puisqu'ils sont prédictifs de développer une maladie coronarienne ou d'avoir un risque de mortalité élevé à cause des affections cardiovasculaires, notre pratique au laboratoire ne s'est malheureusement pas faite à cause de la pandémie du Covid. Néanmoins, nous avons assisté à une manipulation de ces différents paramètres sur différents automates existants au laboratoire. Pour pouvoir continuer ce travail, nous avons fait une étude théorique et des comparaisons entre une dizaine de travaux existants dans la littérature au quels nous aurions souhaité rajouter le nôtre sans y arriver.

Enfin ce travail vise à établir une évaluation du statut cardiaque chez les malades atteints d'insuffisance rénale chronique étant donné les liens physiologiques étroits entre la fonction rénale et la fonction cardiaque. Nous avons voulu mettre en évidence l'impact de l'IRC sur le statut cardiaque à travers les marqueurs spécifiques qui sont la BNP, la NT-pro-BNP et les Troponines I et T. Notre travail tend à confirmer la corrélation directe qui permettra aux cliniciens de prévoir une approche thérapeutique et préventive plus efficace pour réduire les risques cardiovasculaires secondaires aux IRC.

Chapitre II : Matériel et méthodes



C'est une séance pratique qui s'est déroulée en 16/07/2020 ayant pour but d'améliorer nos connaissances sur les techniques utilisées au niveau du laboratoire de biochimie de HCA MOHAMED SEGHIR NEKKACHE dans le cas de l'évaluation du statut cardiaque chez les IRC. Pour ce faire nous avons assisté à la manipulation de 3 automates avec les paramètres de la Troponine I et du NT pro BNP. Les automates en question sont cités ci-dessous.

➤ **Matériel**

1. Prélèvements

Les prélèvements sont réalisés sur tube gélosé ou tube sec à jeun au pli du coude. Comme il s'agit de paramètre d'urgence, les malades peuvent ne pas être à jeun.

2. Automates

La troponine et NT-Pro BNP peuvent être dosés sur les automates suivants existants :

2.1. AQT90 FLEX : (Annex I)

Dosage par méthodes immuno-fluorométrique.

2.2. MINIVIDAS : (Annex I)

Dosage par méthode immuno-enzymatique (ELFA)

2.3. VITROS ECIQ : (Annex I)

Dosage par méthode immuno-chimielumineuse

➤ **Méthodes**

1. Méthode immuno-fluorométrique : (POCT) point of care (rapide)

1.1. Principe du test

L'AQT90 FLEX® utilise une technique sandwich avec des réactifs sous forme sèche dans une cupule de test, toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Les anticorps de capture sont biotinylés et pré-immobilisés à la surface de la cupule. Les anticorps traceurs utilisés pour la détection sont marqués avec un chélate d'euporium et sont ajoutés aux anticorps de capture. Cette opération permet au NT-pro BNP/troponine I de se lier d'une part aux anticorps biotinylés fixés sur la



surface de la cupule et d'autre part aux anticorps couplés au chélate d'euporium formant ainsi un sandwich. Des étapes de lavage éliminent les composés non fixés. La révélation s'effectue par un signal émis mesuré à 616nm. La force du signal émis est proportionnelle à la concentration de l'analyte* mesuré dans l'échantillon.

* : NT-pro BNP et Troponine I.

Le tableau suivant compare les tubes de prélèvement, les échantillons, la centrifugation, le pipetage, le temps de déroulement et les valeurs de la troponine I et la NT pro BNP

1.2. La différence entre les deux marqueurs cardiaques

Le tableau suivant compare les tubes de prélèvement, les échantillons, la centrifugation, le pipetage, le temps de déroulement et les valeurs de troponine I et NT pro BNP selon la méthode immuno-fluorométrique.

Tableau X : La différence entre les deux marqueurs cardiaques troponine I et NT pro BNP selon la méthode immuno-fluorométrique

| | Troponine I | NT-Pro BNP |
|----------------------------|---------------------|-------------------------------|
| Tube de prélèvement | EDTA* | EDTA* |
| Echantillon | Sang total | Sang total |
| Centrifugation | Sans Centrifugation | Centrifuger : 3min/3500 tours |
| Pipetage | 200µl | 200µl |
| Temps | 20 min | 10 min |
| Valeur d'attendues | <0,023 µg/l | < 125 pg/ml |

* : avec anticoagulant

2. Méthode immun-enzymatique (coup par coup)

2.1.Principe du test : MINIVIDAS

Le principe du dosage associe la méthode immuno-enzymatique sandwich en une étape à une détection finale en fluorescence (ELFA). Le cône (SPR®) à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et pré-répartis dans la cartouche.

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. L'échantillon est prélevé puis transféré dans le puits contenant l'anticorps anti-NT-pro BNP /anti-troponine cardiaque marqué à la phosphatase alcaline (PAL) (conjugué). Le mélange échantillon/conjugué est aspiré puis refoulé plusieurs fois par le cône. Cette opération permet au NT-pro BNP/troponine I de se lier d'une part aux



immunoglobulines fixées sur le cône et d'autre part au conjugué formant ainsi un sandwich. Des étapes de lavage éliminent les composés non fixés.

Deux étapes de révélation sont ensuite effectuées successivement. À chaque étape, le substrat (4-Méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône ; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-Méthyl- ombelliferone) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur du signal de fluorescence est proportionnelle à la concentration en antigène présent dans l'échantillon.

A la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à deux courbes de calibration mémorisées correspondant aux deux étapes de révélation. Un signal Seuil gère le choix de la courbe de calibration à utiliser pour chaque échantillon. Puis les résultats sont imprimés.

2.2. La différence entre les deux marqueurs cardiaques

Le tableau suivant compare les tubes de prélèvement, les échantillons, la centrifugation, le pipetage, le temps de déroulement et les valeurs de troponine I et NT pro BNP selon la méthode immuno-enzymatique.

Tableau XI : La différence entre les deux marqueurs cardiaques troponine I et NT pro BNP selon la méthode immuno-enzymatique

| | Troponine I | NT-Pro BNP |
|----------------------------|-------------|--|
| Tube de prélèvement | Sec * | Sec* |
| Echantillon | Sérum | Sérum |
| Centrifugation | Centrifuger | Centrifuger |
| Pipetage | 200µl | 200µl |
| Temps | 30 min | 20 min |
| Valeur d'attendues | <0,019µg/l | <75 ans valeur seuil à 125pg/ml >75 ans valeur seuil à 450pg/ml |

* : tube sec car anticoagulant inhibe la PAL.

3. Dosage de la troponine I par immunochimiluminescence via le VITROS ECiQ

Il s'agit d'un dosage quantitatif immunologique microparticulaire par chimioluminescence (CMIA), ça veut dire l'utilisation d'anticorps marqué par un traceur qui va émettre une lumière capturée par le luminomètre de l'appareil.

La troponine I contenue dans le sérum des patients est dosée donc par deux étapes :

Etape 1 : La troponine I est fixée sur l'anticorps qui lui est spécifié, ce dernier est fixé sur un support solide. (Fig. 13)



Etape 2 : Le complexe formé est « pris en sandwich » par un anticorps marqué par le luminol (Fig. 13) emmétrant ainsi sous l'action de l'enzyme peroxydase des photons qui seront capturés et mesurés pour donner directement la concentration de la troponine I.

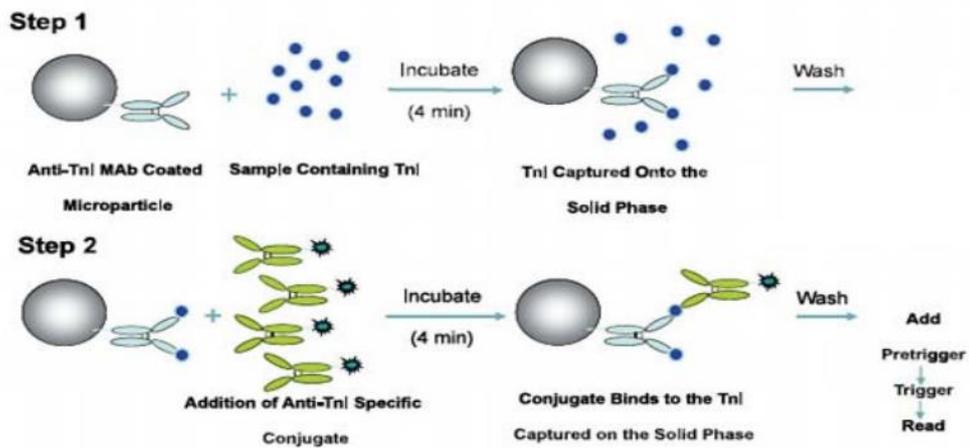


Figure 13 : Schéma représentant le dosage de la troponine I (Thomas, 2019)

Dans le VITROS ECiQ, on met 100 µl de sérum dans un tube sec, on le place dans le portoir. Sur l'écran, on choisit ensuite le paramètre à doser (ici c'est la troponine I) et on lance l'analyse.

Le temps de l'analyse est de 18 minutes, et le seuil est de 0,034 µg /l.

Chapitre III : Résultats et discussion



1. Résultats

Comme définit ci-dessus dans le chapitre des rappels bibliographiques, les BNP, NT pro BNP sont des produits de clivage d'un précurseur (le pro BNP), ils sont majoritairement sécrétés par les cardiomyocytes.

Quant aux troponine T et I, elles forment un ensemble de protéines qui intervient dans la régulation de la contraction musculaire. Un taux élevé de ces derniers peut être le signe d'une lésion du myocarde.

Pour une analyse théorique, on a regroupé dans le tableau ci-dessous une série d'études indépendantes sur la variation des valeurs des marqueurs cardiaques : BNP, NT pro BNP et troponines T et I.

Tableau XII : évaluation des biomarqueurs BNP, NT pro BNP et troponines T et I selon différentes études.

| | <i>Auteurs et années</i> | <i>Nombres de malades</i> | <i>Variation des biomarqueurs cardiaques (taux moyens)</i> | <i>Traitement de l'IRC</i> | <i>Statut cardiaque</i> |
|-------------------------------------|--|---------------------------|--|--|---|
| BNP et NT pro BNP (pg/ml) | McCullough <i>et al.</i> (2003) | 1452 | BNP : 487.15 [238.8-720.8] | Non hémodialysé | Asymptomatiques |
| | Chenevier-Gobeaux <i>et al.</i> (2005) | 324 | NT pro BNP : 4372.5 [745-10014] BNP : 642 [161-1381] | Non hémodialysé | Dyspnée d'origine cardiaque |
| | DeFilippi <i>et al.</i> (2005) | 207 | NT pro BNP : 1145.9 [148.9-3040] | Non hémodialysé | Asymptomatiques |
| | Khan <i>et al.</i> (2006) | 54 | NT pro BNP : 1586 [239-13,798] BNP : 187.5 [82-634] | Non hémodialysé | Asymptomatiques |
| | Le Goff <i>et al.</i> (2007) | 86 | NT pro BNP : 23 616 ± 36 403 | Hémodialysé | Asymptomatiques |
| | Kara <i>et al.</i> (2018) | 244 | NT pro BNP: 4774.1 | / | 25% des patients présentent un PRVG élevées |
| | Arab (2018) | 144 77 128 | NT pro BNP 8132[2946-27996] NT pro BNP 9517 [3293-28799] NT pro BNP 7904[4242-35000] | T0 pré dialyse T1 postdialyse T2 | Asymptomatiques |
| TROPONINE (µg/l) | Diris <i>et al.</i> (2004) | 63 | TnT : 0.051 [0.027-0.097] | Hémodialysé | Asymptomatiques |
| | Deléaval <i>et al.</i> (2006) | 50 | TnT: 0.102 ± 0.070 Tn I: 0.015 ± 0.041 | Avant la dialyse | Asymptomatiques |



| | | | | |
|------------------------------|-------------------------|--|--|-----------------|
| | | TnT: 0.085 ± 0.067 Tn I: 0.017 ± 0.048 | Après la dialyse | |
| | | TnI : 0.015 ± 0.041 TnI _T : 0.020 ± 0.018 | Avant la dialyse | |
| Le Goff <i>et al.</i> (2007) | 86 | TnT : 0.11 ± 0.23 | Hémodialysé | Asymptomatiques |
| Poux <i>et al.</i> (2018) | 98 | TnT : 0.0631 [0.0101-0.3145] | Hémodialysé | Asymptomatiques |
| Arab (2018) | 145 77 128 145 | TnTc Hs: 0.046[0.033-0.069] TnTc Hs: 0,050 [0.037-0.082] TnT Hs: 0.056 [0.038-0.071] TnI c U :0.01 [0.01-0.01] | T0 pré-dialyse T1 postdialyse T2 | Asymptomatiques |

BNP : Brain Natriuretic Peptide ; NT pro BNP : N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide ; TnI : troponine I ; TnI c U : troponine I conventionnelle ULTRA ; TnI_T : troponine I de groupe témoin ; TnT : troponine T ; TnT c Hs : troponine T cardiaque hypersensible

2. Discussion

2.1. NT pro BNP et BNP

La source du BNP plasmatique est constituée par les ventricules cardiaques, ce qui en fait un indicateur plus sensible et plus spécifique des troubles ventriculaires que les autres peptides natriurétiques. Le BNP est sécrété de manière pulsatile, avec une demi-vie d'environ 22 minutes dans le sang. (McCullough *et al.*, 2003)

On a constaté dans l'étude de Khan *et al.*, que le NT pro BNP et le BNP des patients ambulatoires atteints d'IRC non hémodialysés peuvent identifier avec une précision similaire ceux qui sont atteints d'HVG et de coronaropathie et présentant ainsi le risque cardiovasculaire le plus élevé. Etant donné que les concentrations de ces deux marqueurs cardiaques augmentent lorsque la fonction rénale s'aggrave, ceci peut expliquer que ces taux élevés sont dus à la combinaison d'une réelle insuffisance et de la présence d'une maladie cardiaque sous-jacente, plus précisément la présence d'un dysfonctionnement systolique sous-jacent du ventricule gauche selon Chenevier-Gobeaux *et al.* (Chenevier-Gobeaux *et al.*, 2005 ; Khan *et al.*, 2006) Néanmoins, l'analyse des données échocardiographiques de 86 patients suggère que le dysfonctionnement systolique du ventricule gauche n'explique pas les niveaux progressivement plus élevés du NT pro BNP associés aux cardiopathies ischémiques, signale DeFilippi *et al.* (DeFilippi *et al.*, 2005)

L'analyse sémiologique des taux de NT pro BNP faite par Arab montre des taux plasmatiques de NT pro BNP élevés de 4 à 280 fois par rapport aux seuils définis pour le diagnostic de l'insuffisance



cardiaque chez 100% de ses patients, de plus une indépendance de la variation du NT pro BNP en fonction de l'âge et du sexe a été rapportée dans cette étude, contrairement à la population générale. (Arab, 2018)

Selon l'étude menée par Arab L'influence de l'âge sur la production du pro BNP ou NT pro BNP peut être expliqué par un cœur vieillissant avec une fonction et une structure du myocarde normale. En ce qui concerne les patientes de sexe féminin, cette production peut être due à l'effet des hormones estrogènes. Une corrélation négative et significative a été observée dans la cohorte étudiée entre le NT pro BNP et l'IMC, le cholestérol total et les triglycérides. Il a aussi été observé une corrélation positive et significative avec l'hypertension artérielle et les troponines. (Arab, 2018)

Khan *et al.* ont émis l'hypothèse que le NT pro BNP pourrait dépendre davantage de la clairance rénale que le BNP. Leurs résultats indiquent effectivement une augmentation plus importante des niveaux de NT pro BNP par rapport aux niveaux de BNP, cette hypothèse est confirmée aussi par les études de McCullough *et al.*, Kara *et al.*, DeFilippi *et al.* et Chenevier-Gobeaux *et al.*, toutefois, une telle constatation selon Khan *et al.* est également fréquente dans divers états pathologiques, tels que l'insuffisance cardiaque congestive et les syndromes coronariens aigus chez les patients dont leur fonction rénale est normale. (McCullough *et al.*, 2003 ; Chenevier-Gobeaux *et al.*, 2005 ; Khan *et al.*, 2006 ; Kara *et al.*, 2018)

Selon McCullough *et al.*, il a été démontré que l'ICC est courante chez les patients atteints d'IRC se présentant avec des douleurs thoraciques aiguës, ce qui suggère une augmentation chronique du volume sanguin et une tension accrue de la paroi ventriculaire gauche. Les deux marqueurs sont utiles pour distinguer l'origine de la dyspnée cardiaque ou non cardiaque rajoutent Chenevier-Gobeaux *et al.* (McCullough *et al.*, 2003 ; Chenevier-Gobeaux *et al.*, 2005)

L'étude de Khan *et al.* a fournis des valeurs optimales prédictives des lésions cardiovasculaires, le BNP était de 228 pg/ml comme prédicteur de la coronaropathie et de 220 pg/ml comme prédicteur de l'hémorragie pulmonaire gauche. De même, la valeur optimale du NT pro BNP était de 979 pg/ml comme prédicteur de coronaropathie et de 762 pg/ml comme prédicteur de HVG. (Khan *et al.*, 2006)

D'un autre côté, DeFilippi *et al.*, qui ont fait une étude sur 116 patients atteints de l'IRC asymptomatique dont 56 % des patients présentaient des taux élevés de NT pro BNP ont apporté un nouvel éclairage sur l'association entre des taux élevés de NT pro BNP et des états pathologiques cardiaques documentés chez ces patients. Leur étude se distingue par le fait que l'élévation du niveau de NT pro BNP dans la population étudiée identifie des sous-groupes de patients ayant connu une cardiopathie ischémique indépendamment des facteurs de risque traditionnels tels que l'âge avancé, le diabète et la présence



d'HVG, ils ont mentionné que le rôle des deux marqueurs est généralement limité au diagnostic de l'insuffisance cardiaque chez les patients présentant des symptômes de dyspnée. (DeFilippi *et al.*, 2005)

Il est de plus en plus reconnu que les niveaux de NT pro BNP et de BNP augmentent en réponse à une ischémie isolée et à une lésion myocardique en l'absence d'insuffisance cardiaque. La valeur de NT pro BNP reflète les états pathologiques du ventricule gauche malgré une mauvaise clairance rénale, elle reflète aussi l'augmentation de l'épaisseur de la paroi (épaisseur relative de la paroi de 0,45), mais pas seulement une augmentation de la masse ventriculaire gauche. Une explication à cela pourrait être que la surcharge volumique causée par l'IRC puisse entraîner une hypertrophie du ventricule gauche et une tension de la paroi accrue et stimuler la sécrétion de BNP. Or que le niveau de NT pro BNP ne peut pas indiquer une maladie coronarienne chez les patients très âgés atteints d'IRC, mentionnent DeFilippi *et al.* (DeFilippi *et al.*, 2005)

Khan *et al.* se sont plus concentrés sur ce point en accordant d'autres mécanismes possibles d'un taux élevé de NT pro BNP et de BNP dans les maladies coronariennes et l'hémophilie ventriculaire gauche : une ischémie résiduelle due à une maladie coronarienne, une ischémie sous-endocardique due à l'hypertension et une pression intracardiaque plus élevée. (Khan *et al.*, 2006)

McCullough *et al.* suggèrent que la majorité des BNP endogènes ne sont pas éliminés par les reins, vu que le BNP immunoréactif, qui est de 4 kd, a été trouvé en quantités infimes (0 à 15 pmol/j) dans l'urine recueillie sur 24 heures chez des patients souffrant de maladies rénales. Ainsi, les élévations des taux de BNP constatées chez les patients atteints d'IRC sont considérées comme de véritables réponses contre-régulatrices des ventricules cardiaques. (McCullough *et al.*, 2003)

2.2. Troponines

La troponine cardiaque joue un rôle important dans la détection des lésions cardiaques aiguës chez les personnes atteintes ou non d'insuffisance rénale. Pour les patients avec hémodialyse stable, même en l'absence d'ischémie cardiaque significative, il a été démontré que des taux élevés de troponine prédisent des effets indésirables. La prévalence, le seuil et l'importance d'une Tn I élevée sont encore incertains.

L'étude de Diris *et al.* a été portée sur 63 patients hémodialysés afin de savoir si la fragmentation in vivo de la troponine T (TnTc) pouvait expliquer l'augmentation obscure de ce dernier. Ses résultats indiquent clairement que les taux de cTnT en augmentation lente (quartiles médians toujours inférieurs à 0,10 g/l) ne sont pas dus à une augmentation individuelle de la libération myocardique due à une détérioration de l'état cardiovasculaire, mais ils sont simplement le résultat de l'accumulation de fragments de TnTc. Diris *et al.* pensent que la valeur plasmatique du cTnT (0,00020,0001 g/l) chez les sujets sains est le résultat d'une microperte continue de cardiomyocytes pendant la vie normale. Il en résulte une perte



estimée négligeable de 27 mg de tissu cardiaque par an, sur la base d'un taux de clairance rénale de 1,2 heure, d'un volume plasmatique de 3 L et d'une teneur en tissu cardiaque de 234 $\mu\text{g/g}$. (Diris *et al.*, 2004)

Ceci met en évidence l'hypothèse qui relie l'accumulation ou bien la diminution d'élimination rénale de la TnTc avec la déficience de la fonction rénale. En revanche, Arab suppose que l'élévation de la troponine est multifactorielle : un myocarde endommagé par la toxicité urémique, une ischémie macrovasculaire ou microvasculaire et la diminution de la clairance rénale. Cette même étude précise qu'il existe une corrélation significative entre la troponine T et I et les indices de masse ventriculaire gauche, il s'ensuit que l'augmentation des troponines dans l'IRT est supposément un marqueur de l'hypertrophie ventriculaire gauche. (Arab, 2018)

Deléaval *et al.* n'ont rien apporté sur l'origine de l'augmentation de la troponine T, ils ont évalué la spécificité des troponines I et T dans un groupe de patients hémodialysés asymptomatiques en les mesurant avant et après la dialyse et comparant les résultats obtenus à un groupe témoin sans insuffisance rénale. Cette comparaison a révélé des taux de cTnT supérieurs à la norme ($> 0,1 \mu\text{g/l}$) retrouvés chez 23 patients hémodialysés (46 %) contre aucun dans le groupe témoin ($p 0,01$). Par contre des valeurs de TnI similaires au groupe témoin ce qui en fait une mesure recommandée pour le diagnostic du syndrome coronarien aigu chez les patients hémodialysés, la raison de l'élévation de la cTnT chez de nombreux patients hémodialysés asymptomatiques et la différence entre les taux de cTnI et de cTnT chez le même patient reste incertaine dans la littérature. (Deléaval *et al.*, 2006)

On a constaté dans l'étude de Arab, que l'analyse sémiotique des taux de troponine des patients hémodialysés chroniques asymptomatiques a révélé que les taux circulants étaient plus élevés et que les ratios de troponine TnThs et TnIU étaient de 93% et 15%, respectivement ce qui était supérieur au seuil de 99 percentiles. La différence de proportion entre TnThs et TnIU peut s'expliquer par la différence de technique utilisée. En fait, le test TnThs utilise un anticorps chimérique, augmentant ainsi sa sensibilité. Quant au test TnIU, il s'agit d'un test classique qui consiste à utiliser des anticorps monoclonaux de souris dont la localisation de l'épitope est inconnue. Les troponines dites hypersensibles ont une grande sensibilité clinique, elles sont hautement spécifiques d'une souffrance des cardiomyocytes mais non spécifiques de l'infarctus du myocarde type 1. Chez 70% des patients, l'analyse a signalé une augmentation significative de moins de 50 % de la Troponine T hs après une année de suivi. (Arab, 2018)

Récemment une étude a été faite seulement sur la troponine T hypersensible cardiaque par Poux *et al.* qui indique l'influence du sexe, de l'âge et du diabète sur les taux de TnT cardiaque chez les hémodialysés. Conformément à cette même étude, les hommes ont des concentrations beaucoup plus élevées que les femmes. En outre, les patients diabétiques ont des concentrations plus élevées que les patients non diabétiques, Il y avait une corrélation entre la TnT HS et l'âge des patients, néanmoins,



aucune corrélation n'a été trouvée entre la durée de la dialyse et la concentration de la TnT. (Poux *et al.*, 2018)

Cette recherche nous amène au résultat suivant : l'augmentation de la TnTc chez les patients atteints d'IRC indique probablement une insuffisance myocardique comme l'ischémie myocardique. Par ailleurs une atteinte cardiaque microcirculatoire infraclinique peut provoquer l'augmentation de la concentration de TnT HS observée chez les patients diabétiques. (Poux *et al.*, 2018)

2.3. L'intérêt des pronostiques des biomarqueurs cardiaques

Il est important de mentionner que la troponine T et le NT pro BNP ont un rôle pronostique sur le plan cardiovasculaire. Cet intérêt est confirmé par l'étude de Le Goff *et al.* qui dit que l'association de taux élevés de NT pro BNP (supérieur à 5000 pg/ml) et de cTnT (supérieure à 0,1 g/ml) chez les patients atteints d'IRC permet d'identifier un groupe de patients dont le risque de décès toutes causes confondues est de 73 %. Et surtout dans lequel se trouve la majorité des décès par causes cardiaques, cette combinaison a permis d'isoler un groupe de patient à très haut risque de décès à trois ans (mortalité globale : 73,2 %, mortalité pour cause cardiaque : 32 %). Cette étude précise que les taux de NT pro BNP sont positivement corrélés à la mortalité à moyen terme quelles que soient les causes de décès chez les patients hémodialysés chroniques. (Le Goff *et al.*, 2007)

Arab quant à elle a confirmé ce rôle aussi en sortant avec des valeurs pronostiques de la TnT hs et le NT pro BNP présenté pour les groupes ayant des concentrations élevées avec des HR respectifs de 4,99 et de 5,008. Le NT pro BNP est un meilleur marqueur que le BNP dans la prédiction de la mortalité globale avec des valeurs seuils de 31376 pg/ml, par ailleurs pour une valeur seuil de TnT hs de 0,082ug/l le risque de mortalité instantané est d'environ 5 fois durant deux années. D'après cette même étude, le NT pro BNP et la troponine T hs sont des facteurs pronostiques de la mortalité globale qui dépend de l'âge, l'albumine, l'HTA et le taux de LDL. (Arab, 2018)

Conclusion

Dans ce travail nous avons fait une analyse et des comparaisons entre une dizaine d'articles traitant la relation des marqueurs cardiaques chez les personnes atteintes d'IRC afin d'en déduire une éventuelle corrélation. En effet les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique présentent les facteurs de risques classiques des maladies cardiovasculaires.

Notre analyse a bien mis en évidence que les marqueurs cardiaques sont constamment élevés chez les hémodialysés chroniques en dehors de toute manifestation clinique d'insuffisance cardiaque. Contrairement aux mécanismes d'augmentation des taux de ces derniers qui sont quant à eux, mal connus.

Il est à noter que parmi ces facteurs l'augmentation est plus importante pour le NT pro BNP que pour le BNP. Le NT pro BNP est donc un marqueur prédictif fort et indépendant de l'ICC après avoir pris en considération la fonction rénale. Aussi, le NT pro BNP pourrait dépendre davantage de la clairance rénale que le BNP. Les résultats indiquent effectivement une augmentation plus importante des niveaux du NT-pro-BNP par rapport aux niveaux du BNP.

En parallèle, l'élévation du taux de la troponine T est mal connue car elle n'est pas liée essentiellement au cœur. En revanche, la troponine I est plus sensible et spécifique car elle n'est pas influencée par la déficience de la fonction rénale.

Cette étude a donc permis de déduire que le dosage de ces marqueurs est un outil de pronostic puissant dans l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique, et il doit donc être considéré comme une approche biologique de première ligne.

Et bien que les NT-pro-BNP, BNP et Troponines (I et T) restent d'excellents marqueurs d'atteinte cardiovasculaire, il est de ce fait recommandé de :

- Standardiser l'utilisation de ces marqueurs cardiaques afin d'évaluer le risque de mortalité chez les patients souffrants d'une IRC ou d'une insuffisance rénale chronique terminale
- D'avoir un suivi médical et une bonne hygiène de vie à savoir : un arrêt de la consommation du tabac, une perte de poids en cas de surpoids et une activité physique régulière.

Références

Ouvrages :

- André-Fouët X., (1999). *Cardiologie* : Presses Universitaires, Lyon, 910p.
- Bigé N. et lorthioir A., (2013). *Néphrologie*. Édition 2013, Paris, 179 p.
- Janssens G., (2009). *Répertoire d'analyses de biologie clinique*. 3^{ème} édition, 257 p.
- Joly D., (2002). *Néphrologie*. 3^{ème} édition, Paris, 304 p.
- Jungers P., Joly D., Man N.-K. et Legendre C., (2011). *L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement* .4^{ème} édition, 311 p.
- Kubab N. et Hakawati I., (2015). *Guide des examens biologiques* .6^{ème} édition, 792 p.
- Moulin B. et Peraldi M.-N., (2016). *Insuffisance rénale chronique et maladies rénales chroniques*. In : *Néphrologie*, 7^{ème} Edition, Paris, p.p. 229-254
- Moulin B. et Peraldi M.-N., (2018). *Désordres de l'équilibre acide-base*. In : *Néphrologie*, 8^{ème} Edition, Paris, p.p. 71-90
- Moulin B. et Peraldi M.-N., (2018). *Éléments De Physiologie Rénale*. In : *Néphrologie*, 8^{ème} Edition Paris, p.p. 13-18.
- Patte D. et Tourris H., (1981). *Abrégé illustré des maladies des reins et des vois urinaires*. Masson, 237 p.
- Quérin S. et Valiquette L., (2012). *La néphrologie et l'urologie*. 3^{ème} édition.461 p.
- Valdiguié P., (2000). *Biochimie clinique*. 2^{ème} édition, France, 340 p.

Articles :

- Albert S., (2007). Marqueurs cardiaques. *Biotribune Magazine*. 1(22) : pp. 11-8.
- Bader J.-M., (2006). L'insuffisance rénale en forte croissance dans le monde. *Journal le Figaro*.
- Barthez O., L'Huillier I., Zeller M. et Cottin Y., (2004). Le BNP dans l'exploration de l'insuffisance cardiaque et le syndrome coronarien aigu. *BioTribune Magazine*. 11 : pp. 32-33.
- Biomnis, (2012). BNP et NT pro BNP. *Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées*.
- Biomnis, (2012). troponines. *Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées*.
- Bourquin V., Martin P.-Y., (2006). insuffisance rénale chronique : prise en charge. *Curriculum forum med suisse* .6(30) : pp. 794-803.

- Bugugnani M. et Leroy G., (2002). Peptide natriurétique de type B (BNP) et troponine. intérêt du dosage au cours de l'insuffisance cardiaque et des syndromes coronaires aigus. *immuno-analyse & biologie spécialisé*. 17(2) : pp. 90-103.
- Chenevier-Gobeaux C., Claessens Y.-E., Voyer S., Ekindjian O.-G., Ginsburg C. et Desmoulin D., (2005). Concentrations plasmatiques du peptide natriurétique type B (BNP) et du fragment N-terminal du propeptide (NT-proBNP) aux urgences : influence de la fonction rénale. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*. 20 : pp. 295–300.
- Charriere S., Rognant N., Chiche F., Cremer A., Deray G. et Priouf M., (2009). Insuffisance rénale chronique et maladie cardiovasculaire. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 58(1) : pp. 40–52.
- Crozatier L., Level C. et Oberlin M., (2017). Insuffisance cardiaque à haut débit et anémie mégaloblastique : attention aux raccourcis ! *Médecine Intensive Réanimation* .1(26) : pp. 85-8.
- DeFilippi R.-C., Fink J.-C., Nass M.-C., Chen H. et Christenson R., (2005). N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide for Predicting Coronary Disease and Left Ventricular Hypertrophy in Asymptomatic CKD Not Requiring Dialysis. (A. J. Dis, Ed.) *American Journal of Kidney Diseases* .46(1): pp. 35-44.
- Deléaval P., Descombesb É., Magnin J.-L., Martin P.-Y. et Fellay G., (2006). Comparaison des taux de troponines cardiaques I et T mesurés chez des patients hémodialysés asymptomatiques selon différents immunodosages de dernière génération. *Néphrologie & Thérapeutique*.2 pp : 75–81.
- Diris J.-H.C. , Hackeng C.-M. , Kooman J.-P. , Pinto Y.-M. , Hermens W.-T. et van Diejjen- Visser M.-P., (2004). Impaired Renal Clearance Explains Elevated Troponin T Fragments in Hemodialysis Patients. *Circulation*. 1(109) : pp. 23–25.
- Dolci A. et Panteghini M., (2006). The exciting story of cardiac biomarkers: From retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. *Clinica Chimica Acta*. 369(2) : pp. 179-187.
- Fumeaux Z., (2007). Hyperkaliémie. *Rev Med Suisse*, 3.
- Goursaud S. et DuCheyron D., (2014). Le syndrome cardiorénal : diagnostic, physiopathologie et prise en charge. *Réanimation* .23 : pp. 585-594.
- Gueutin V., Deray G., Isnard-Bagnis C. et Janus N., (2011). La physiologie rénale. *J Pharm Clin*. 30(4) : pp. 209-214.
- Gueutin V., Deray G. et Isnard-Bagnis C., (2012). Physiologie rénale. *Synthèse General review* .99(3) : pp. 237-49.
- Guinchard-Foulon C., Rodriguez-Lafrasse C. et Rousson R., (2003). HDL-cholestérol ; place de son dosage dans l'évaluation d'un risque cardiovasculaire. *Annales de biologie clinique*. 61(5) : pp. 54-56.
- Khan I.-A., Fink J., Nass C., Chen H., Christenson R. et DeFilippi R.-C., (2006). N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and B-Type Natriuretic Peptide for Identifying Coronary Artery Disease

and Left Ventricular Hypertrophy in Ambulatory Chronic Kidney Disease Patients. *Miscellaneous/B-Type Natriuretic Peptides in Renal Disease*. 97: pp. 1530–1534.

- Kara L., Abbou A., Grari R., Regagba D. et Benmansour M., (2018). Apport du NT-Pro BNP dans le diagnostic d'insuffisance cardiaque diastolique chez l'insuffisant rénal chronique. *Néphrologie & Thérapeutique*. 14(5) : pp. 335–402.
- Kolb M., Guinand A., Marco R., Saudan P. et Nendaz M., (2016). Interprétation des troponines ultrasensibles dans l'insuffisance rénale chronique. *Rev Med Suisse*.12 : pp. 1766-71.
- Lacour B., (2013). Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. *Revue francophone des laboratoires*. 451 : pp. 25-37.
- Lacour B. et 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* ,451(43) : pp. 59-73.
- Lavoine A. et Cauliez B., (2004). Les troponines I et T cardiaques : des marqueurs spécifiques du cardiomyocyte. *Médecine Interne*.25(2) : pp. 115-123.
- Lefèvre G. et Laperche T., (2009). Marqueurs biochimiques. *Revue Francophone Des Laboratoires*. 409 : pp. 51-57.
- Le Goff C., Bovy C., Aldenhoff M.-C., Krzesinski J.-M. et Chappelle J.-P., (2007). Intérêt pronostique à trois ans de la troponine T cardiaque (cTnT) et du fragment N-terminal du propeptide du peptide natriurétique de type B (NT-proBNP) chez les patients hémodialysés. 22 : pp. 377—383.
- Legris C., (2010). Utilisation des marqueurs cardiaques dans la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque chez les adultes en médecine ambulatoire. *HAS* : pp. 11-18.
- Levey A.- S., Lesley A.-S. et Schmid C.-H., (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 150 : pp. 604-12.
- Levey A., Coresh J. et Greene T., (2007). Expressing the modification of diet in renal diseases study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* .53 : pp. 766-72.
- Lhermitte M., Klein A. et Danel, T., (2002). Les marqueurs biologiques de la consommation d'alcool. *Annales de toxicologie analytique*.1(14) : pp. 58 – 63.
- London G.-M. , Guerin A.-P. , Marchais S.-J. , Pannier B. , Safar M.-E. , Day M. et Metivier F., (1996). Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2(50): pp.600-8.
- Madore F., (2003). Uremia-Related Metabolic Cardiac Risk Factors. *The Clinical Epidemiology Of Cardiovascular Diseases In Chronic Kidney Disease* . 16(2) : pp. 148–156.
- Madore F., (2005). Facteurs de risque vasculaire et insuffisance rénale. *M/S. médecine sciences*. 20(12) : pp. 1100–1103.

- McCullough P.- A., Omland T., McCord J., Nowak R.-M., Hollander J.- E., Herrmann H.-C. et Steg P.- G., (2003). B-Type Natriuretic Peptide and Renal Function in the Diagnosis of Heart Failure. *An Analysis From the Breathing Not Properly Multinational Study* . 41(3) : pp. 571-579.
- Onared B. et Richard L., (1995). Marqueurs biologiques de l'infarctus du myocarde. *Spectra Bio.*6(95) : pp. 52-60.
- Pouteil-Noble C., Lasseur C., Carré É., Charmes J.-P., Dézier J.-F., Drahi E. et Stroumza P., (2003). Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. *Diabetes & Metabolism*. 29(3) : pp. 315–324.
- Poux J.-M., Citarda S., Gérard C., Masseron T., Galland R., Bully C., Serusclat, P., Caillette-Beaudoin A. et Labeeuw M., (2018). Troponine T cardiaque hypersensible et hémodialyse : influence du sexe, de l'âge et du diabète. *Ann Biol Clin* .76(2).
- Prié D., (2015). Os et FGF23. *Annales d'endocrinologie* .3(8) : pp. 297-302.
- Prigent A., (2011). Mesures de la performance rénale en clinique : principes et limites. *Journal de Radiologie*. 92(4) : pp. 274–279.
- Shariff G., Brennan M.-T., Kent L., Fox P.-C., Weinrib D., Burgess P. et Lockhart P.-B., (2004). Relationship between oral bacteria and hemodialysis access infection. *Oral Medicine*. 98(4) : pp. 418-422
- Uhlig K., Levey AS. et Sarnak MJ., (2003). Traditional Cardiac Risk Factors in Individuals with chronic kidney disease. *Seminars in Dialysis*. 16(2) :pp. 118–127.
- Vidal-Petiot E. et Flamant M., (2017). Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire. *Néphrologie & Thérapeutique*. 13(7) : pp. 560–568.
- Wood D., De Backer G., Faergeman O., Graham I., Mancia G. et Pyörälä K., (1998). Prevention of coronary heart disease in clinical practices.19 : pp. 434-503.

Thèses :

- Arab M., (2018). Sémiologie des marqueurs cardiaques dans la morbidité cardiovasculaire des urémiques chroniques. Doctorat En Sciences Médicales, Université d'Alger 1, Pharmacie, Alger.
- Boccaro, E., (2015). La diététique de l'insuffisant rénal chronique. Thèse De Doctorat, Université De Nantes, Pharmacie.
- Brel O., (2015). Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'insuffisance rénale. Thèse, Université De Lorraine, Faculté De Pharmacie.
- Colas S.-T., (2015). Evaluation de la fonction rénale chez la personne âgée selon les formules CG, MDRD, CKD-EPI et son impact sur les prescriptions médicamenteuses. Thèse pour le diplôme d'état de docteur, Université Paris Diderot, médecine, Paris.
- El-omairi., (2012). L'insuffisance Rénale Chronique Chez L'enfant. Thèse de doctorat, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah.

Kara-Hadj-Safi L., et Benmansour M., (2013). Hypertrophie ventriculaire gauche au cours de l'insuffisance rénale chronique : prévalence et facteurs de risque. Thèse de doctorat, université Abou bekr belkaid, faculté de médecine, Telmcen.

Rabiller J., (2013). Exploration des difficultés dans la prise de traitements au. Thèse de doctorat, université Angers, Département Pharmacie.

Sites internet :

Fédération Nationale Des Insuffisants Rénaux. (2017). Communiqué du ministère de la santé.

Société Algérienne de Néphrologie Dialyse et Transplantation. (2016). Actualités : La tenue du VIe congrès maghrébin de Néphrologie les 25,26 et 27 Novembre 2016 à Alger. Retrieved from lesoirdalgerie.com

Références pour les figures :

Abbott Laboratoire. (2017). ABBOTTDIAGNOSTICS.com. (D. A. Killeen, Ed.) Retrieved from https://www.corelaboratory.abbott/sal/learningGuide/ADD-00061641-FR%20170096%20Kidney_Learning_Guide.pdf

Bensmane F., (2016). Etude descriptive d'une population de 24 patients adultes atteints d'un déficit enzymatique du cycle de l'urée (ornithine transcarbamylase et argininosuccinatelyase). Thèse Pour Le Diplôme D'état De Docteur En Médecine, Université Lille 2 Droit Et Sante, Faculté De Médecine Henri Warembourg.

Dumort C., (2012). Chapitre 1 : Le cytosquelette Les microfilaments d'actine. UE2 : Trafic et migration cellulaire. Université Joseph Fourier de Grenoble. France.

Thomas V., (2019). Evaluation d'une stratégie d'exclusion d'un syndrome coronarien aigu par un dosage. Thèse, université de Grenoble Alpes, sciences pharmaceutiques.

Wikimedia Foundation, Inc. (2019 , mai 1). wikipédia . Retrieved from Mésangium: <https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9sangium>

Annexes



Figure 14 : Automate AQT90 Flex

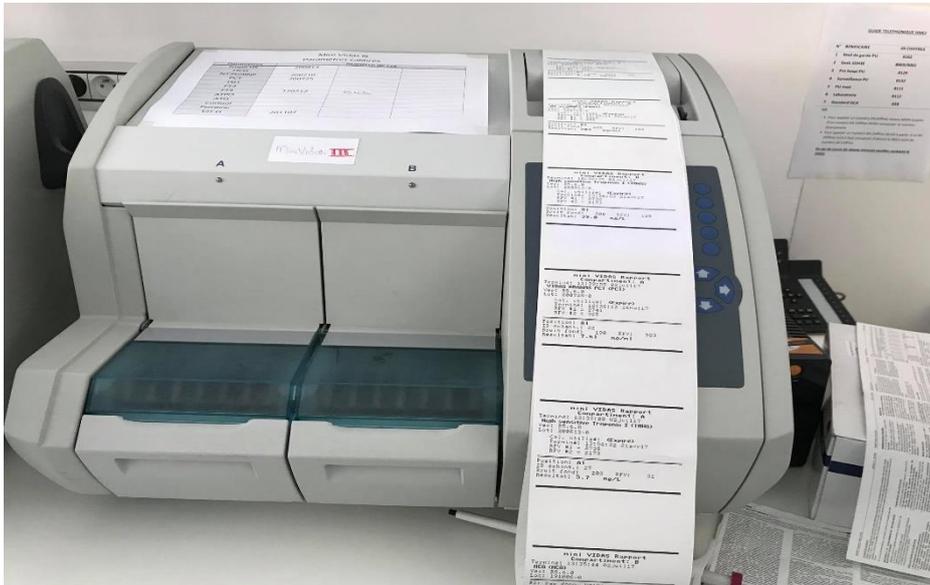


Figure 15 : Automate Mini vidas.



Figure 16 : Automate Vitros ECIQ.