الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة امحمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès

Faculté Des Sciences - Département De Biologie

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDE

En vue de l'obtention du diplôme de master académique

Domaine : Science de la nature et de la vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème :

ETUDE DE LA VARIATION D'ALDOSTERONE CHEZ LES HÉMODIALYSES CHRONIQUES

Présenté par :

Mlle. **MATOUK NAZIHA**

Mlle. **TAHRAOUI YASMINA**

Soutenue le 18/11/2020 devant le jury :

Mr. **BENMOULOUD.A**	Maître de conférences **B** – UMBB	**Président**
Mm. **NOURREDDINE.F.Z**	Maître assistante **A** –UMBB	**Examinatrice**
Pr. **ARAB.M**	Maître de conférences **A** EHS Pierre et Marie Curie	**Promotrice**

Année universitaire 2019 /2020

Résumé

L'Insuffisance rénale chronique (IRC) est un problème de santé publique, résultant de la perte progressive des néphrons. Elle aboutit progressivement à des désordres métaboliques, électrolytiques et endocriniens. En l'absence de prise en charge, la maladie progresse rapidement en insuffisance rénale stade terminal dont le traitement alternatif à la greffe rénale est le traitement de suppléance par dialyse en particulier l'hémodialyse.

L'objectif de notre travail est l'étude de la variation de l'aldostérone hormone minéralocorticoïde chez les hémodialysés chroniques.

Ce travail est basé sur une étude de littérature. En effet, huit travaux portant sur l'étude de l'IRC ont été sélectionnés sur les moteurs de recherche : pubmed et google scholar.

Résultats : l'analyse a montré que les taux plasmatiques de l'aldostérone chez les patients en hémodialyse varient en fonction de posture et des taux plasmatiques de la kaliémie avec respectivement des corrélations positives.

La surcharge volumique induit une diminution des concentrations de l'ALDO chez les hémodialysés avec des valeurs basses inferieurs à (<140 pg /ml) étaient associées avec un risque de mortalité élevé de 55,5%.

De plus, des taux élevés d'aldostérone étaient prédictifs de mortalité cardiovasculaire avec un HR 1,69 (IC à 95%, 1,06-2,69) chez cette population.

En conclusion : l'aldostérone est un marqueur de mauvais pronostique chez les hémodialysés chroniques.

Mot clés : Aldostérone, variation, hémodialyse chronique, mortalité.

Abstract:

Chronic renal failure (CRF) is a public health problem, resulting from the progressive loss of nephrons. It progressively leads to metabolic, electrolyte and endocrine disorders . If left untreated, the disease progresses rapidly to end-stage renal failure, for which the alternative treatment to kidney transplantation is dialysis replacement therapy , in particular hemodialysis. The objective of our work is to study the variation of the mineralocorticoid aldosterone hormone in chronic hemodialysis patients.

This work based on a study of the literature. In fact , eight works were selected on pubmed and google scholar .

Results: the analysis showed that plasma aldosterone levels in hemodialysis patients vary according to posture and plasma potassium levels with positive correlations.

Volume overload induces a decrease in ALDO concentrations in hemodialysis patients with low values less than (<140 pg / ml) were associated with a high risk of mortality of 55.5%.

In addition, elevated aldosterone levels were predictive of cardiovascular mortality with HR 1.69 (95% CI, 1.06-2.69) in this population.

In conclusion: Aldosterone is a marker of poor prognosis in chronic hemodialysis patients.

Keywords: Aldosterone, variation, chronic hemodialysis, mortality.

ملخص:

إن الفشل الكلوي المزمن مشكلة صحية عامة ناتجة عن الفقد التدريجي للنيفرونات، مما يؤدي الى اضطرابات التمثيل الايضي والالكتروليت والغدد الصماء. في حالة عدم وجود علاج، يتطور المرض بسرعة في نهاية مرحلة الفشل الكلوي الذي يتمثل علاجه البديل في زرع الكلى استبدالا بغسيل الدم الكلوي.

الهدف من عملنا هو دراسة تباين هرمون الالدوستيرون عند مرضى غسيل الكلى المزمن.

طرق البحث: هذه المراجعة الأدبية تم إجراءها على محركات البحث Googl Scholar و Pub Med بتحليل 8 دراسات.

النتائج :اظهر التحليل أن مستويات الالدوستيرون في البلازما لدى مرضى غسيل الكلى مرتبطة ايجابيا باختلاف وضعيات المرضى و مستويات البوتاسيوم في البلازما .

يسبب الحجم الزائد انخفاض في تراكيز الالدوستيرون عند مرضى غسيل الكلى، حيث ارتبطت قيم الالدوستيرون المنخفضة التي تقل عن140 جزء من الغرام/مل بارتفاع خطر الوفاة بنسبة 55.5 ٪ .

بالإضافة الى ذلك كانت مستويات الالدوستيرون المرتفعة تنبؤية لوفيات القلب والأوعية الدموية بمعدل ضربات القلب الذي يساوي (1,06−2,69 ,IC à 95%) 1,69.

في الختام هرمون الالدوستيرون مؤشر سيء في مرض الفشل الكلوي المزمن .

الكلمات المفتاحية : الالدوستيرون، تباين، غسيل الكلى المزمن، الوفيات .

Dédicace:

louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu

Je dédie ce travail …..

A ma merveilleuse mère Samia Zenoud

La plus douce et la plus merveilleuse de toutes les maman, Tu m'as donné la vie et l'envie de vivre, les plus précieux de tous les cadeaux. Tu incarnes la bonté, le bonheur et la tendresse. En reconnaissance des sacrifices qu'elle s'est imposé pour ma réussite , merci pour ta présence dans les moments les plus difficiles de ma vie . Puisse dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

Je t'aime maman.

A mon cher papa Hocine

Mon cher père je te remercie pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être , tu a été pour moi durant tout ma vie le père exemplaire , l'ami et le conseiller . Que Dieu te garde en bonne santé et langue vie .

Je t'aime papa

A mes chères sœurs

Hakima et GHalya qui ont toujours aidé et soutenue dans les moments difficiles, de ma tendresse et reconnaissance je vous souhaite une vie pleine de bonheur de succès.

A mes chers frères

Samir, Zouheir et Mohammed pour vos encouragements qui m'ont été d'un grand soutien. Je vous souhaite un avenir pleine de joie.

A mon très cher mari Abdelkader

qui a été prés de moi dans les moments de joie et de larmes et qui je remercie infiniment .

A mes nièces Amina et Asma

Pour tout les bons moments qu'ont a vécu ensemble, je vous souhaite tout le bonheur de monde .

A mes neveux

Abdelalahh, Ayoube, aymene et Abdelrahmane .

A toute ma famille élargie grandes et petites (Matouk et Zenoud)

Ma future belle famille (la famille Houghni) qui m'a accueillie et m'a aussi soutenue dans mon travail, veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A mes fideles amies

Tahraoui Yasmina et Boumhera Yousra

qui me rendent la vie plus belle. Que Dieu, le tout puissant , vous protège , et vous garde .

A touts la promotion de 2020 Biochimie appliquée

NAZIHA

Dédicace :

A la mémoire de mon cher papa et ma très chère maman

Papa: tu es pour moi un exemple de courage de persévérance et d'honnête dans l'accomplissement du travail bien fait, j'aurais souhaité tu sois parmi nous et que tu sois fier de moi.

Maman: tu as tous donné pour ma réussite. ton affectation et ton attention a mon égard n'ont pas d'égale. Puisse dieu le tous puissant te donne une longue vie pour gouter au fruit de ton labeur.

Puisse ce mémoire m'offrir l'occasion de me rendre digne de vos conseils, de votre estime et votre confiance.

A mes chers sœurs :Amel et Saida ,et mes formidables frères :Hamza et Ziad auxquels je souhaite tout le bonheur du monde.

A tout ma famille :oncles , et tantes, cousins et cousines.

A tout mes amis et collègues sortant ***BOUMEHIRA YOUSRA*** *et ma chère binôme* ***MATOUK NAZIHA .***

Enfin, à tous ceux qui sont dans mon cœur dont je n'ai pas cité le nom.

Yasmina

Remerciements :

*Au tout puissant **ALLAH** pour nous avoir donné la santé, la volonté, la force, et le courage de mener ce travail à bien.*

A l'issue de ce travail, nous voudrions Adresser notre profonde reconnaissance et nos sincères remerciements au:

Pr. Arab de nous Avoir fait l'honneur de nous encadrer.

Merci à vous d'Avoir Accepté de diriger ce travail .Merci pour votre perfectionnisme, soutien, disponibilité, et gentillesse .Merci pour votre sympathie et d'Avoir partagé vos compétences Avec nous tout au long de ces mois malgré la situation de notre pays avec la pandémie de corona.

Nous remercions également les membres du jury de nous avoir fait l'honneur d'Accepter de juger notre travail.

Un très grand merci au chef spécialité **Mme Fezouane** et à tout le corps enseignant de spécialité Biochimie Appliqué de l'université M'Hamed Bougara de Boumerdès qui nous a guidé durant toutes nos Années d'étude sans exception.

Enfin, nous présentons, nos plus sincères remerciements à tous nos amis pour leur précieux soutien tout au long de ce travail

Merci à tous et à toutes.

Liste des figures :

FIGURE 1: Anatomie macroscopique 04

FIGURE 2: Le Néphron 04

FIGURE 3: Une coupe frontale de la structure vasculaire de néphron (corpuscule rénale : le glomérule et la capsule de Bowman)..... 06

FIGURE 4: La structure du néphron 07

FIGURE 5: La fonction exocrine du rein 07

FIGURE 6: Voie d'activation de la vitamine d 10

FIGURE 7: Épuration extrarénale par hémodialyse..... 20

FIGURE 8: Principes physiques gouvernant les transferts de solutés dans un hémodialyseur .. 20

FIGURE 9: Un dialyseur 21

FIGURE 10: Moniteur-générateur d'hémodialyse 22

FIGURE 11: Le circuit extracorporel de l'hémodialyse 23

FIGURE 12: La fistule artériole-veineuse..... 23

FIGURE 13: Photos de cathéters de dialyse péritonéale 24

FIGURE 14: Schéma montrant le principe la dialyse péritonéale..... 25

FIGURE 15: La sécrétion de l'aldostérone..... 26

FIGURE 16: La glande surrénale 27

FIGURE 17: La structure chimique de l'aldostérone 27

FIGURE 18: Le mécanisme d'action de l'aldostérone..... 29

FIGURE 19 : Le rôle de l'aldostérone et sa libérations 30

FIGURE 20: Fonctionnement, régulation et actions de SRAA 31

Liste Des Tableaux:

Tableau 1 : Classification de la maladie rénale chronique et estimation du risque relatif de progression vers une IRT en fonction du DFG estimé (en ml/min/1.73 m2) et de l'albuminurie (mg/g de créatinine. 14

Tableau 2 : les changements des paramètres pendant la dialyse ..... .42

Liste des abréviations

MRC : Maladie rénale chronique.

MCV : Maladies cardiovasculaire.

TCP : Tube contourné proximale.

EPO : ERYTHROPOÏÉTINE.

IRC : Insuffisance rénale chronique.

IRCT : Insuffisance rénale terminale.

EER : Epuration extra rénale.

DFG : Débit filtration glomérulaire.

DFGe : Débit filtration glomérulaire estimé.

GA : Gradation albuminurie.

NHNES: National Health and Nutrition Examination Survey.

GN : Néphropathie glomérulaire.

NAS: Néphroangiosclérose.

HTA : Hypertension artérielle.

HGV : Hyper ventriculaire gauche.

DP : La dialyse péritonéale.

ALDO : Aldostérone.

SRAA : Système rénine angiotensine aldostérone.

Ag II : Angiotensine II.

LDL : Lipoprotéine de bas poids moléculaire.

3β -DH : Hydroxystéroïde désydrogénèse.

21β-HD: 21β-Hydroxylase.

11β-HD: 11β-Hydroxylase.

RM: Récepteur minéralcorticoide.

ACTH : Hormone Adrénocorticotrophine.

ECA: Enzyme de convertion d'anggiotensine I.

IEC: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

AGT : Angiotensinogène.

ANG : Angiotensine.

IP_3: Inositol triphosphate.

CA^{2+} : Calcium.

AMP_C : Adénosine mono phosphate cyclique.

PKA : Protéine kinase A.

HAP: Hyperaldostéronisme primaire.

PA: Pression artérielle.

HAS: Hyperaldostéronisme secondaire.

RIA: Radio-immunologique.

RAR: Rapport sur aldostérone et rénine active.

ARP: Activité de rénine plasmatique.

RD: Rénine directe.

ARA-II: Antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II.

L: Litre.

KDa : kilosdalton.

%: Pourcentage.

H3O+: Ions hydronium.

NH_4 +: Ammonium.

H^+: Proton.

NH_3 : Ammoniac.

mg : Milligramme.

min : Minute.

kg: kilogramme.

m^2 : Mètre au carrie.

ml: Millilitre.

h: Heure.

mm^3 : Millimètre cube.

mmol : Millimole.

µmol : Micromole.

g : Gramme.

dl : Décilitre.

Da : Dalton.

pg : Pico-gramme.

µg : Microgramme.

ng : Nano gramme.

pmol : Pico mol.

SI : Système internationale.

mUI: Milil-unité internationale.

P: P-value.

r: Coefficient de corrélation.

mEq: Milliéquivalent.

mm : Millimètre.

°C : Dégrée Celsius.

Table des matières

Abstract:.....

Liste des figures :.....

Liste Des Tableaux: .....

Liste des abréviations.....

Introduction générale 1

Chapitre I : Physiopathologie de l'Insuffisance rénale chronique 3

I.1. Rappel physiologique 3

1.1. Structure des reins 3

1.2 Le Néphron 4

1.3. Définition 5

1.3.1.1. Le glomérule 5

1.3.1.2. La capsule de Bowman ou la capsule glomérulaire 5

1.3.2. Une structure tubulaire : 6

1.3.2.1. Le tubule rénal 6

1.4. Les fonctions du rein 7

1.4.1. La fonction exocrine 7

1.4.1.1. La filtration glomérulaire 7

 Le transport actif 8

 Le transport passif se distingue en 3 type (Florian, 2011) 8

1.4.1.3. La sécrétion tubulaire 8

1.4.2. La fonction métabolique 9

1.4.2.2. Néoglucogenèse 9

1.4.3. La fonction endocrine du rein 10

1.4.3.1. La synthèse de la rénine 10

1.4.3.3. La synthèse d'érythropoïétine(EPO) 10

I.2. La physiopathologie de l'insuffisance rénale chronique 11

2.1. Définition de l'insuffisance rénale chronique 11

2.2. Évaluation la fonction rénale 11

2.2.1. Évaluation par Méthode de mesure du débit de filtration glomérulaire DFG ... 11

2.2.1.1. Mesure par le marqueur exogène 11

2.2.1.2. Mesure par le marqueur endogène 11

2.2.1.2.1. Définition de la créatinine 11

2.2.1.2.2. La clairance de la créatinine 12
2.3. Estimation de la fonction rénale à partir de la créatininémie ou le DFGestimé 12
2.3.1. La formule de Cockcroft et Gault 12
2.3.2. La Formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 12
2.3.3. Évaluation de la protéinurie ou de l'albuminurie 13
I.3.Classification de l'IRC 13
I.4 .Étiologies de la maladie rénale chronique 14
4.1. La Néphropathie glomérulaire (GN) 15
4.2.1. Sténoses athéromateuses des artères rénales 15
4.3. La Néphropathies interstitielles chroniques 15
4.4. La Néphropathie diabétique 16
4.5. La polykystose rénale 16
I.5. EPIDÉMIOLOGIE 16
I.6. Les complications de l'insuffisance rénale chronique 17
6.1. Complication métabolique 17
6.1.1. Le déficit d'excrétion des déchets 17
6.2. Les complications hématologiques 17
6.3. Les complications immunitaires ou le déficit immunitaire 18
6.4.Les complications cardiovasculaires 18
6.4.2. Prise en charge de l'hypertension dans l'insuffisance rénale chronique 18
I.7.Insuffisance rénale chronique terminale IRCT 19
7.1. L'hémodialyse 19
7.1.1. Le principe de l'hémodialyse 19
7.1.2. Le matériel de l'hémodialyse 20
7.1.2.1. Le dialyseur ou le rein artificiel (hémodialyseur) 20
7.1.2.2. le moniteur générateur 21
7.1.2.3. Le dialysat 22
7.1.2.4. Le circuit extracorporel 22
7.1.2.4.1 La fistule artério-veineuse 22
7.2. La dialyse péritonéale DP 24
Chapitre II : Aldostérone 26
II.1.Généralité 26
1.1. Définition 26

1.2. Lieu de synthèse 27
1.3. La structure 27
II.2. Métabolisme 28
2.1. Synthèse 28
2.2. Catabolisme 29
II.3. Actions biologiques de l'aldostérone 29
II.4. Rôles physiologiques 30
II.5. Régulation de la biosynthèse 30
5.1. Le système rénine angiotensine et l'aldostérone 31
5.2. L'ACTH 32
5.3. La kaliémie 32
5.4. La natrémie 32
II.6. Pathologies liées à l'aldostérone 32
6.1. Hypersécrétion de l'aldostérone 33
6.2. Hyposécrétion de l'aldostérone 33
II.7. Dosage de l'aldostérone 33
(Plouin et al., 1997) 33
7.1. Les conditions de prélèvements 33
7.2. Valeurs normale 33
7.3. Comment interpréter le résultat ? 34
8.1. La méthode de dosage 34
8.2. Facteurs influencé sur le rapport RAR 35
8.2.1. La kaliémie 35
8.2.2. Apport en sodium 35
8.2.3 Age 35
8.2.4. Le moment de journée 35
8.2.5. Le dysfonctionnement rénale 35
8.2.6. Les médicaments 36
-Bétabloquants 36
- IEC et ARA-II 36
-Diurétiques 36
- Inhibiteurs de la rénine 36
II.9. Le seuil du rapport RAR 36

Chapitre III : Aldostérone et Hémodialyse..... 38
III.1. La relation entre l'IRC et les concentrations plasmatiques d'ALDO 37
III.3. Les facteurs de dialyse influençant sur les concentrations d'ALDO ?..... 40
Tab 2 : Un tableau représente les changements des paramètres pendant la dialyse: 42
III.4. Ya t-il une relation entre la sécrétion de Na+ et de K+ et l'hormone d'ALDO ?..... 43
III.5. Y a t-il un lien entre la surcharge volémique et l'aldostérone chez les hémodialysés? 45
III.6. Le risque de mort cardiaque chez les patients hémodialysées..... 46
6.1.La synergie entre l'ALDO et le cortisol en corrélation avec les troubles cardiaques 46
III.7.Effet de l' hémodialyse sur les taux d'aldostérone plasmatique chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale..... 47
Conclusion et perspective :..... 49
- Références bibliographiques –.....
Site web.....

La Première partie :

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Introduction Général :

Introduction générale

La maladie rénale chronique (MRC) et l'insuffisance rénale chronique (IRC) sont devenues un enjeu de santé publique majeur au cours des dernières années . L'augmentation de l'incidence et de la prévalence de la MRC et de son stade ultime, l'IRCT, a été constatée à l'échelle mondiale dont la prévalence de l'IRC dans le monde est très variable puisqu'elle variait entre 8 et 16% dans les années 2000 **(El Nahas et al .,2001).**

La connaissance de l'épidémiologie de l'IRC se limitait à celle, des traitements de suppléance par dialyse ou greffe rénale . L'accroissement de l'incidence et de la prévalence de l'insuffisance rénale terminale dans le monde (**Nephrol Dial Transplant, 2006**) , et le coût élevé, **(Sarnak et al ., 2003 ; Noguès et al ., 2005)** qui l'accompagnent ont récemment conduit à s'intéresser aux stades précoces de la maladie rénale chronique considérée comme un problème important de santé publique de notre époque .

En Algérie**,** la prévalence est en constante augmentation . Plus de 3500 nouveaux cas sont enregistrés chaque année **(Graba, 2010)** , en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation des pathologies métaboliques qui est le diabète et l'hypertension artérielle **,** Ainsi que, le traitement de IRCT a démarré en 1973 à Alger par l'hémodialyse, en 1980 par la dialyse péritonéale continue ambulatoire et en 1986 par la greffe rénale **(Tahar,2003) .**

Le terme « hémodialyse » est un terme générique qui englobe l'ensemble des méthodes d'épuration extra rénale (EER) qui font appel à une circulation extracorporelle et qui sont capables de débarrasser le sang de l'insuffisant rénale chronique des toxines urémiques et de corriger les désordres hydroélectrolytiques, phosphocalciques et acide basiques résultant de la défaillance des fonctions excrétrices rénales **(Vanholder et al ., 1996)** .

Le traitement de suppléance rénale par dialyse assure à l'heure actuelle la survie de plus d'un million de sujets à travers le monde **(Hakim et Lazarus , 1986)** . Il est le procédé physique par lequel on élimine du sang du patient urémique des substances toxiques qui s'y accumulent à cause de l'insuffisance rénale et qui sont normalement éliminées par le rein.

Il est de plus en plus évident que l'aldostérone joue un rôle dans la régulation de l'équilibre des fluides et des électrolytes**,** mais qu'en est –il de sa variation et son rôle chez les patients en insuffisance rénale chronique stade terminal en hémodialyse sachant que ces derniers développent des maladies cardiovasculaires telles que l'hypertension artérielle ?.

Afin de répondre à cette question, il nous a paru utile de réaliser une monographie théorique

qui consiste à faire un rappel sur la physiopathologie de l'insuffisance rénale chronique en chapitre 1 suivi du chapitre 2 qui traite les voies métaboliques de l'aldostérone, son rôle physiologique et son dosage et enfin une revue de la littérature en chapitre 3 dont le but principal est d'étudier la variation d'aldostérone chez les hémodialysés chroniques.

Chapitre I :

La physiopathologie de l'insuffisance rénale chronique

Chapitre I : Physiopathologie de l'Insuffisance rénale chronique

Les (MRC) correspondent à un ensemble de pathologies responsables d'altérations structurales chroniques du rein (**Couchoud et al ., 2007)** .

La (MRC) et l'IRC sont actuellement des problèmes majeurs de santé publique. Sa physiopathologie reste mal connue, mais il est établi que toute atteinte rénale, quelle qu'en soit la cause, aboutit à une réduction du nombre de néphrons fonctionnels. Cette réduction néphrotique est responsable de processus adaptatifs complexes des néphrons sains restants pour maintenir une fonction rénale satisfaisante. Si la perte néphrotique est suffisamment importante, le parenchyme rénal va s'altérer progressivement aboutissant au remplacement des néphrons sains par un tissu fibreux puis au déclin de la fonction rénale **(Guillaume .,2012) .**

I.1. Rappel physiologique

1.1. Structure des reins

Les reins sont des organes jumeaux localisés dans la cavité abdominale au niveau des fosses lombaires, dans le rétro-péritoine et ont une forme de haricot. Ils mesurent en moyenne 12 cm chez l'adulte, 6 centimètres de largeur, 3 centimètres d'épaisseur et pèsent environ 150 grammes chacun des deux **(Gougoux, 2005) .**

Ils sont enveloppés d'une capsule fibreuse très résistante et d'un parenchyme rénal à l'intérieur (figure 1) .

Le parenchyme rénale est constitué : **(Raven et al., 2009)**

- d'un cortex en périphérie dont une couche d'environ 1 cm d'épaisseur située au contact de la capsule fibreuse. il contient les corpuscules rénaux (ou corpuscules de Malpighi) ainsi que les pyramides corticales .
- d'une **médullaire vers l'intérieur** : elle se situe entre le cortex et les calices .elle est organisée en structures coniques qui sont les pyramides rénales appelés pyramides de Malpighi . Entre ces pyramides, le cortex rénale forme des projections appelées les colonnes rénales (les colonnes de Bertin .le sommet de ces pyramides forme la papille rénale (**Gray, 1918).**
- vient ensuite le bassinet qui se divise en 2 à 3 calices majeurs, qui se divisent à leur tour en 2 à 3 calices mineurs. Chaque calice mineur communique avec la papille rénale et recueille l'urine sécrétée par celle-ci. L'urine sera ensuite recueillie par le calice majeur puis par le bassinet avant d'être conduite dans la vessie par l'uretère (**Marieb., 2008) .**

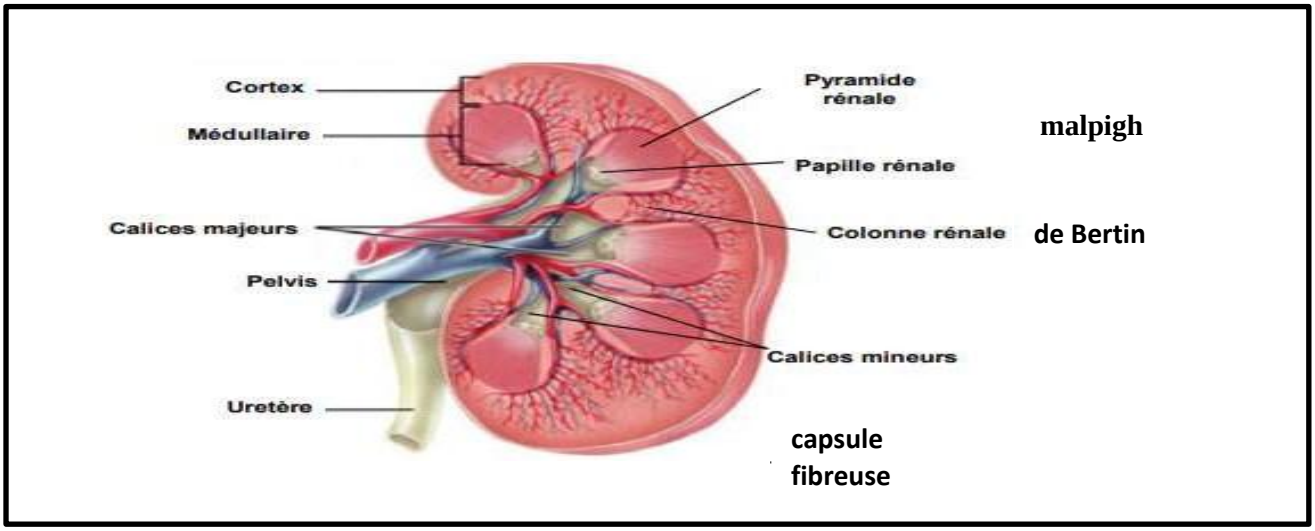


Figure .1: Anatomie macroscopique du rein (coupe frontale) . (**www.semanticscholar.org**)

1.2 Le Néphron

Chaque rein est irrigué par une artère rénale, il est connecté à un uretère servant à conduire l'urine produite vers la vessie **(Raven et al ., 2009) ,** et artère rénale pénètre dans le rein et se sépare en plusieurs embranchements avant de former les artérioles afférentes qui alimentent chacune un néphron (unité fonctionnelle du rein) en passant dans le corpuscule rénal. Le sang quitte le corpuscule rénal par l'artériole efférente qui se divise en capillaires péritubulaires qui parcourent tout le néphron avant de se regrouper et de rejoindre la veine rénale pour quitter le rein (**Gray, 1918),** (fig.2) .

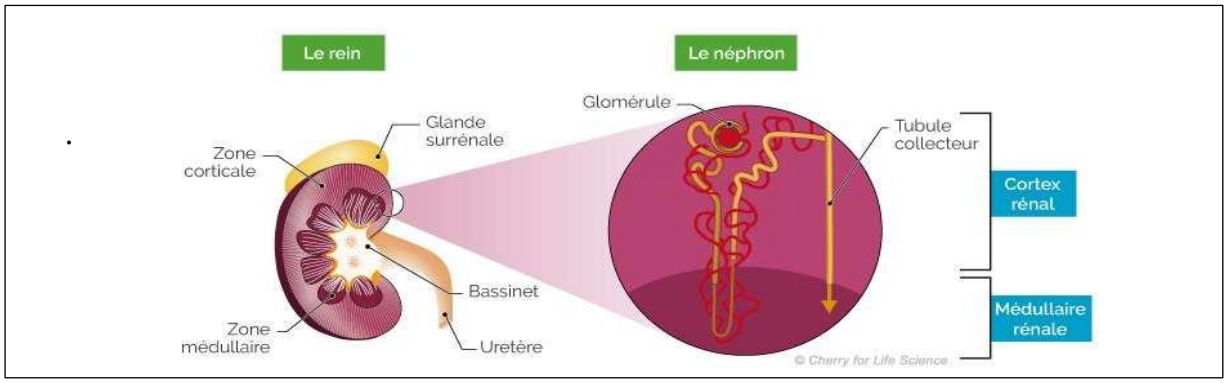


Figure .2: le néphron . (**www.sante-sur-le-net.com**)

1.3. Définition

Le néphron est l'unité fonctionnelle et structurelle du rein qui compte environ un million par rein.

Il existe chez l'homme **deux types de néphrons**

- les néphrons corticaux dont la boucle s'enfonce peu profondément dans la médullaire
- les néphrons juxta médullaires qui s'enfoncent plus profondément dans la médullaire (**Raven et al .,2009) .**

Le néphron est composé de **deux structures aux fonctions différentes**

Une structure vasculaire : elle inclue le corpuscule rénal situé dans le cortex rénal qui est divisé en deux pôles : **(Raven et al., 2009)**

- le pôle vasculaire qui inclue le glomérule.
- le pôle urinaire qui inclue la capsule de Bowman (**Gray,1918)** .

1.3.1.1. Le glomérule

Le glomérule est un constituant essentiel de la partie vasculaire situé dans la partie corticale du rein sous une forme d'une petite vésicule sphérique mesurant 200 à 300 micromètres de diamètre formé d'un peloton de capillaires. Chaque néphron a un glomérule. Il se distribue de 85 % dans les néphrons corticaux et 15 % dans les néphrons juxta médullaires **(Gougoux ,2005) .**

Son rôle est d'élaborer l'urine primitive par filtration du sang à partir d'une barrière glomérulaire de filtration composée de **trois couches successives qui sont** :

- les cellules endothéliales du capillaire glomérulaire
- la membrane basale glomérulaire (MBG)
- les cellules épithéliales ayant des pieds ou podocytes, forment le feuillet viscéral de la capsule de Bowman qui émettent de nombreux prolongements cytoplasmiques appelés les pédicelles, qui s'appliquent sur la membrane basale des anses capillaires.

1.3.1.2. La capsule de Bowman ou la capsule glomérulaire

Elle entoure le glomérule, elle est constituée en deux feuilles de deux faces :

- **la face interne** : composée d'un feuillet interne dit pariétal qui tapisse les podocytes **(Tryggvason , 1999) .**
- **La face extérieure** de la capsule de Bowman présente un feuillet externe dit viscéral, qui délimite la capsule.

Entre les deux faces, il y a un espace à l'intérieur de la capsule appelé espace de Bowman ou

la chambre glomérulaire. Il est formé par les pédicelles et possède une ouverture sur le tubule rénal **(Gray, 1918**).

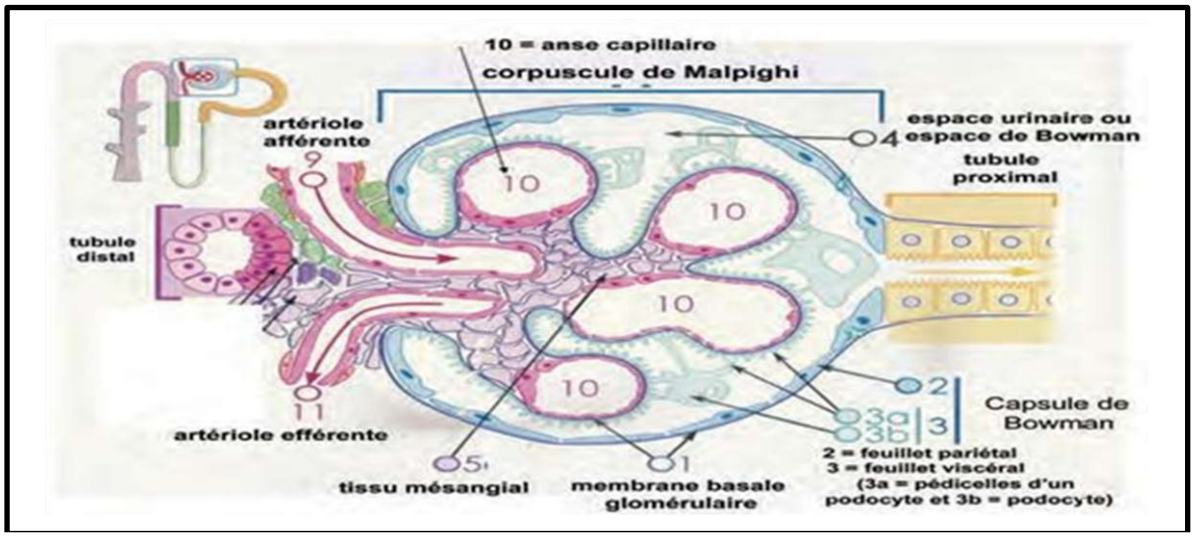


Figure.3: une coupe frontale de la structure vasculaire de néphron (corpuscule rénale : le glomérule et la capsule de Bowman

1.3.2.1. Le tubule rénal

le tubule rénal est divisé en trois parties :

- **Le tube contourné proximale** : situé à la sortie de la capsule de Bowman, c'est le plus long et le plus large segment du néphron. Localisé uniquement dans le cortex
- **L'anse de Henlé** : le tubule prend la forme d'un U avec un segment descendant qui s'enfonce du cortex vers la médullaire et un segment ascendant qui remonte de la médullaire vers le cortex
- **Le tubule contourné distal** : est le segment suivant de l'anse, situé dans le cortex.

Un canal collecteur : fait suite au tubule contourné distal, chaque tube collecteur s'enfonce dans la médullaire et débouche dans la cavité du bassinet (**Sherwood ,2006).**

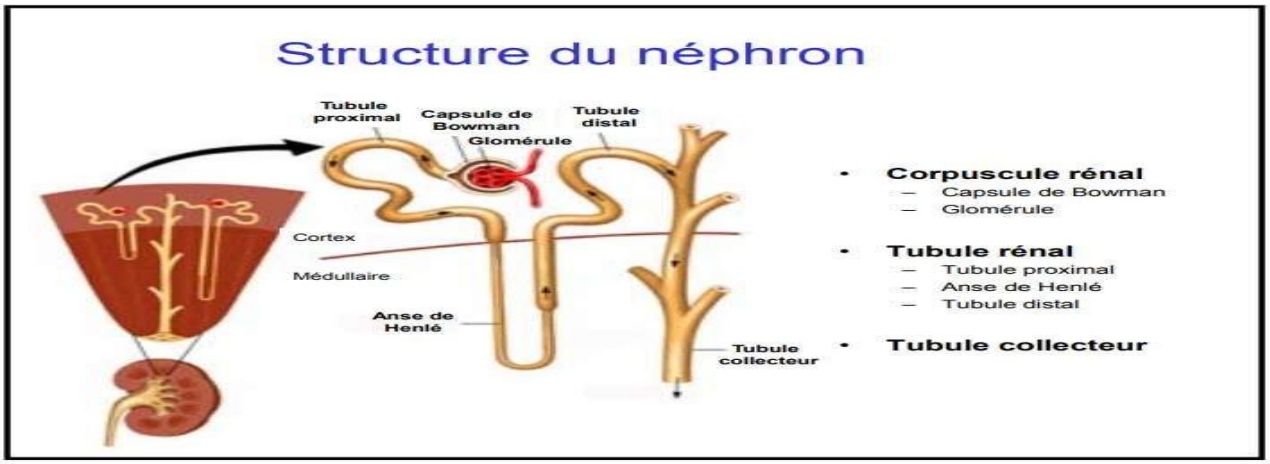


Figure.4: la structure du néphron (**https://dumas.ccsd.cnrs.fr).**

1.4. Les fonctions du rein

Les reins assurent trois groupes de fonctions :

1.4.1. La fonction exocrine

Cette fonction permet de maintenir l'équilibre du milieu intérieur de l'organisme en équilibrant les entrées et les sorties de l'eau, des électrolytes (potassium, sodium, chlore, bicarbonate), de l'azote, (élimination des déchets et l'épuration du sang) .

Le rein est capable de filtrer jusqu'à 180 litres de plasma par jour apportés par l'alimentation sous forme de protides et éliminés sous forme d'urée, de créatinine et d'acide urique.

Cette fonction est assurée par les néphrons passant par quatre mécanismes qui sont la filtration glomérulaire, la réabsorption des solutés et de l'eau, la sécrétion des éléments et l'excrétion du produit final **(Marieb, 2008).**

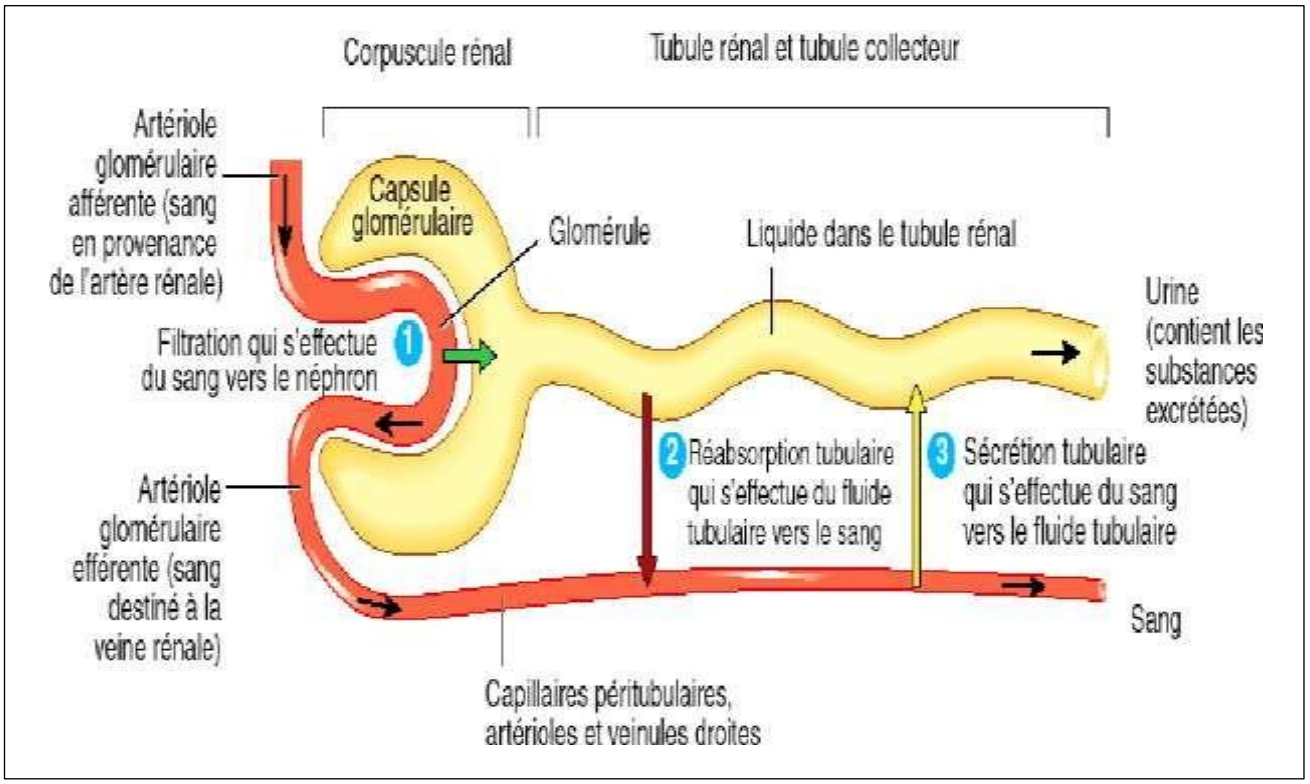


Figure.5: la fonction exocrine du rein **(Marieb, 2008)**

.

1.4.1.1. La filtration glomérulaire

C'est la première étape de la formation de l'urine qui consiste à filtrer de façon sélective le plasma et aboutit à la production de l'urine primitive**.** Elle est effectuée dans le glomérule précisément dans chaque corpuscule rénale de Malpighi . le plasma est filtré au niveau du compartiment vasculaire à l'espace de Bowman grâce à la pression des capillaires du glomérule formant l'urine primitive (ultrafiltrat glomérulaire).

Les molécules sont filtrées selon leur poids moléculaire et leur charge électrique :

- les molécules de faible poids moléculaire (inférieur à 70 kDa) traversent la membrane de filtration
- les molécules chargées positivement la traversent plus facilement que celles chargées négativement

Les électrolytes seront librement filtrés du fait de leur taille **(Groggel et al., 1988)** .

1.4.1.2. La réabsorption tubulaire

Après la formation de l'urine primitive obtenue par la filtration glomérulaire, cet ultra filtrat va subir des modifications de sa composition en passant dans les tubules rénaux qui sont le siège de la réabsorption, exactement le tube contourné proximal dont il est responsable de la réabsorption de la majeure partie de l'ultrafiltrat glomérulaire.

Cette étape assure la réabsorption par les tubules rénaux des néphron des substances utiles à l'organisme qui ne doivent pas être éliminées, comme l'eau 90%, le glucose et de certains solutés du sodium, des bicarbonates, des acides aminés et des petites protéines qui ont été filtrées suite à leur passage à travers la membrane de filtration par des mécanismes actifs et passifs **(Paillard, 2001) .**

La réabsorption du sodium est sous l'influence de l'hormone aldostérone .

- **Le transport actif**

C'est un transport qui nécessite de l'énergie . Il agit contre le gradient de concentration.

On distingue le transport actif primaire (pompe Na+ -K + ATPase) du transport actif secondaire (glucose) qui s'apparente aussi à certains types de diffusion facilitée.

- **Le transport passif se distingue en 3 type (Florian, 2011)**

– **La diffusion simple.**
– **La diffusion facilitée.**
– **L'osmose.**

1.4.1.3. La sécrétion tubulaire

Cette étape est représentée par le passage de différentes substances à partir de la circulation sanguine vers le fluide tubulaire en passant à travers l'épithélium du tubule rénal dans une direction opposée . Ces molécules sont transportées du milieu interne vers le filtrat.

Les molécules secrétées sont des toxines et des déchets métaboliques produits par l'organisme, notamment l'urée issue du métabolisme des protéines, l'acide urique issu du métabolisme des

acides nucléiques, la créatinine mais aussi des ions hydronium et ammonium qui sont secrétés par diffusion et aussi par transport actif pour compenser la réabsorption au niveau l'anse de Henlé **(Volek, 2008 ; Raven et al ., 2009 ; Kim, 2009) .**

1.4.1.4. Excrétion des déchets

C'est l'élimination hors de l'organisme de tous les constituants du plasma filtrés ou sécrétés (filtrat final obtenu) et principalement des néphrons juxta médullaires.

Ce filtrat est amené vers les uretères puis la vessie pour être enfin excrétée **(Raven et al ., 2009).**

1.4.2. La fonction métabolique

1.4.2.1. Excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et la composition du milieu intérieur

Le rein assure également la production d'ion ammonium excrété sous forme de NH4+ dans le canal collecteur **(Paillard, 2001)** par la présence d'une glutaminase dans le tube contourné proximale induit qui la formation de glutamine qui est filtrée et réabsorbée au niveau TCP, puis la formation d'ammoniac NH3 qui peut se lier à 1 H + pour former l'ion ammonium (NH4 +) et du glutamate **(Lacour et Belon, 2015).**

1.4.2.2. Néoglucogenèse

Le rein c'est un site pour le processus de la néoglucogenèse. La néoglucogenèse est une voie métabolique qui permet la biosynthèse de glucose à partir de précurseurs non glucidiques tels que le pyruvate, le lactate, le glycérol, les acides aminés (glutamine, alanine) et des métabolites du cycle de Krebs**(Cherrington et Nordlie et al .,1999).** Le rein joue un rôle important dans l'homéostasie glucidique aussi bien en période post- absorptive qu'en période post –prandiale, via trois mécanismes différents **(Girard, 2013).**

- **La néoglucogenèse rénale par le cortex**

la production de glucose se fait au niveau du cortex rénal :

À l'état post-absorptif, ce glucose est produit dans la circulation à raison de 2 mg/min/kg dont 50 % du glucose proviennent de la glycogénolyse hépatique, et 50 % proviennent de la néoglucogenèse rénale et hépatique .De plus le rein produit 25 % de glucose de l'organisme et 75 % est produite par le fois (**Landau et al ., 1996 ; Stumvoll et al ., 1997).**

1.4.3. La fonction endocrine du rein

1.4.3.1. La synthèse de la rénine

Le rein est le seul organe capable de libérer dans la circulation sanguine de la rénine active. Elle est libérée avec son précurseur la pro-rénine à partir des cellules juxta glomérulaires rénales localisées dans les artérioles afférentes glomérulaires. elle est inactive peut être sécrétée telle quelle ou subir une dernière maturation dans les granules de sécrétion, qui aboutira à la forme active de la rénine, qui va activé l'angiotensine I à partir de l'angiotensinogène, puis sous l'action de l'enzyme l'ECA circulante (enzyme de conversion de l'angiotensine I) ce dernier est convertie en angiotensine II. l'angiotensine II va stimuler la production d'aldostérone et ainsi augmenter la pression artérielle par la réabsorption du sodium au niveau du tubule contourné distal et du tube collecteur **(Toffelmire, 1989).**

1.4.3.3. La synthèse d'érythropoïétine(EPO)

Cette molécule est une glycoprotéine essentielle pour la production des érythrocytes afin de maintenir la masse des érythrocytes au niveau sanguin. Elle est produite au niveau du cortex rénal par les cellules péri-tubulaires ce qui représente 90% de la production **(Erslev, 1991).**

1.4.3.3. La synthèse de la vitamine D

Le rein assure aussi la synthèse de la 1,25-dihydroxy vitamine D. En effet dans les cellules du tubule contourné proximal. le 25OH-cholécalciférol métabolite inactif produit par le foie, subit une 2eme hydroxylation pour donner le 1,25(OH)2-cholécalciférol forme active sous de la 1 alpha hydroxylase ou le 24,25(OH)2-cholécalciférol forme inactive sous l'action de la 24 hydroxylase et ceci en fonction des besoins de l'organisme en calcium **(Marieb et Hoehn, 2010).**

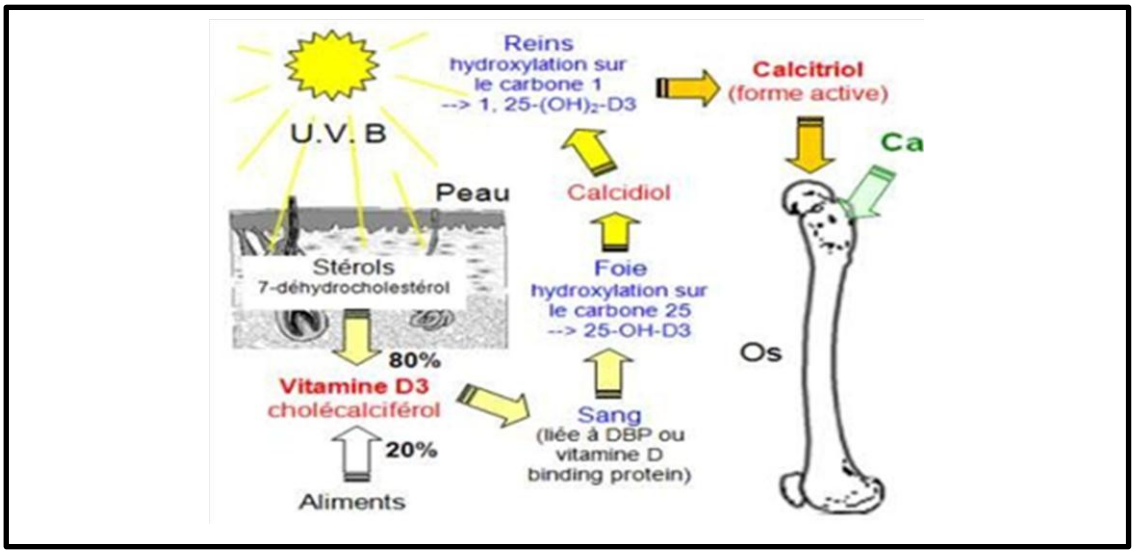


Figure. 6: voie d'activation de la vitamine D **(Marieb et Hoehn, 2010).**

I.2. La physiopathologie de l'insuffisance rénale chronique

2.1. Définition de l'insuffisance rénale chronique

L'IRC est la résultante de la perte progressive des fonction des reines**(Jungers et al., 2011)** Elle se définit aussi par une diminution progressive du DFG depuis plus de 3 mois avec un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m2 ou des marqueurs de l'atteinte rénale dans les urines une présence anormale de protéines] :protéinurie (>300 mg/24h); Albuminurie (>30 mg / 24h)- Hématurie (> 10 / mm3) ; Leucocyturie (> 10 / mm3) ;et/ou par des anomalies rénales de fonctionnement ou de structure histologiques et/ou morphologiques.

2.2. Évaluation la fonction rénale

2.2.1. Évaluation par Méthode de mesure du débit de filtration glomérulaire DFG

C'est une méthode précise pour évaluer la fonction rénale afin de calculer le taux de filtration glomérulaire en mesurant la clairance d'une substance exogène ou endogène.

2.2.1.1. Mesure par le marqueur exogène

Cette évaluation fait appel à un traceur exogène (iohexil, inuline , produit radiomarqué), **(Jungere et al ., 2011)** qui sera totalement filtré par le rein et qui ne sera pas du tout réabsorbé. Il suffit de quantifier la dose injectée et de calculer ensuite la clairance de la substance exogène. (**Le Meur et al ., 1998).**

2.2.1.2. Mesure par le marqueur endogène

2.2.1.2.1. Définition de la créatinine

Cette évaluation fait appel à des molécules endogènes telles que la créatinine métabolite libéré par le métabolisme musculaire dans la circulation à partir de la créatine, excrétée dans l'urine. Elle est filtrée par le glomérule . Le taux de créatinine sérique entre en jeu dans l'estimation du taux de filtration glomérulaire utilisée comme marqueur de la fonction rénale **(Stevens et al , 2006).**

En plus de son élimination par voie rénale la créatinine est sécrétée par le tubule rénal. Elle augmente avec la diminution du DFG en cas d'insuffisance rénale (**Shemesh O ,1985 ; Levey et al ., 2002) .**

Lors d'une IR, l'élimination de créatinine diminue et par conséquent, la créatinimié augmente et peut atteindre des valeurs supérieures à 1000 µmol/L selon l'évolution. la mesure du DFG peut se faire par la mesure de la clairance à la créatinine.

2.2.1.2.2. La clairance de la créatinine

le mesure du volume de plasma épuré de la créatinine par unité de temps en mesurant la créatinine dans le sang et dans les urines de 24 h. ce qui reflète la filtration glomérulaire **(Levey et al ., 2002).**

la clairance de la créatinine = (U/P)xV (en ml/min).

U = concentration de la créatinine dans les urines de 24h (en mmol/l ou mg/l)

P = concentration de la créatinine dans le plasma (prise de sang) (en mmol/l ou mg/l) V=volume total des urines de 24h en ml/min

2.3. Estimation de la fonction rénale à partir de la créatininémie ou le DFGestimé

Le DFG_e est un marqueur de la fonction rénale. Ce débit égale à l'estimation de la fonction rénale à partir d'un dosage de la créatininémie à base des deux équations qui sont de Cockcroft et Gault (CG), proposée en 1976, et l'équation issue de l'étude Modification of Diet in Rénal Disease (MDRD) établie en 1999 et simplifiée par Levey en 2000. Celles-ci prennent en compte plusieurs paramètres tels que le sexe, l'ˆâge des individus.

2.3.1. La formule de Cockcroft et Gault

Donald Cockcroft et Henri Gault ont développé une équation permettant d'estimer la clairance de la créatinine à partir d'un simple dosage de la créatininémie. Cette formule nécessite la connaissance du poids du patient ;âge ainsi que sa taille **(Cockcroft et Gault ,1976).**

La Formule de Cockcroft et Gault .(poids en kg . K = 1,23 (Hommes) et 1,04 (Femmes)).Elle n'est

pas adaptée aux patients de plus de 75 ans et aux patients obèses.

$$DFG\ ml/min/1.7m^2 = \frac{(140 - age)poids}{créatinimié} \times K$$

2.3.2. La Formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

Cette formule a été menée pour évaluer l'effet d'un régime pauvre en protéines sur la progression de la maladie rénale, elle estime le DFG à partir de la créatinine sérique en mg/dl, l'âge, le sexe **(Klahr et al .,1994 ;Levey , 1999).**

La Formule MDRD

$$\textbf{DFG mL/min/1,73}m^2 = 186 \times (créatinine \times 0{,}0113)^{-1{,}154} \times âge^{-0{,}203} \times K$$

Avec créatininémie en µmol/L et K=0,742 chez la femme, K=1chez l'homme et K=1,21 chez les sujets d'origine africaine (**ANAES , 2002).**

Cette formule a l'avantage de ne pas prendre en compte le poids du patient.

2.3.3. Évaluation de la protéinurie ou de l'albuminurie

Le diagnostic de la maladie rénale chronique est porté par l'estimation du DFG associée à la recherche de protéinurie ou d'albuminurie même en présence d'un DFG > 60 ml/min/1,73 m2. Cette recherche peut être réalisée à partir d'un dosage de l'albuminurie ou protéinurie sur un recueil des urines des 24 heures ou à partir d'un échantillon d'urine et dans ce cas, le résultat est exprimé sous forme de rapport albuminurie/créatinine urinaire ou protéinurie/créatinine urinaire (**Haute Autorité de Santé ; 2011).**

L'albuminurie est un signe d'une lésion de la barrière glomérulaire. Elle précède la baisse du DFGe.. Lorsque la protéinurie est composée de plus de 60% d'albumine, elle est considérée comme une protéinurie d'origine glomérulaire. Cependant, lorsqu'elle est composée de moins de 50% d'albumine, elle est considérée d'origine tubulaire ou de surcharge.

I.3.Classification de l'IRC

Le système de classification le plus récent (janvier 2011) recommande de classer les patients en fonction de leur DFGe avec 6 stades de gravité ainsi que leur degré d'albuminurie (Tableau 1 Gradation des niveaux de risque en fonction du DFG et de l'albuminurie Gx Ax).

Cette classification permet de mieux identifier le pronostic des patients à moyen terme, comme toutes les classifications, elle expose le patient à un risque de surdiagnostic **(Levey., et al., 2011).**

Cette classification est basée sur le DFG estimé, l'albuminurie, exprimée en rapport mg/gramme de créatinine urinaire, avec 3 stades de gravité.

Tab 1 : Classification de la MRC et estimation du risque relatif de progression vers une IRT en fonction du DFG estimé (en ml/min/1.73 m2) et de l'albuminurie (mg/g de créatinine) (**Saza et al . , 2012**).

Gradation des niveaux de risque en fonction du DFG et de l'albuminurie (GxAx)				Description et classification en fonction de l'albuminurie (rapport albumine/ créatinine)		
				A1	A2	A3
				Optimale à normale haute	Albuminurie modérée	Albuminurie severe
				< 30 mg/g	30 – 300 mg/g	> 300 mg/g
DFG estimé (mL/min/ 1.73m2	**G1**	Normal ou hyper filtration	≥ 90			
	G2	Légèrement abaissé	: 60-89			
	G3a	Légèrement à modérément abaissé	G3a : 45-59			
	G3b	Modérément à sévèrement abaissé	30-44			
	G4	Modérément sévèrement abaissé	15-29			
	G5	IRT	G5 < 15			

A1 < 30 mg/g (normal) ; A2 : 30-299 mg/g (microalbuminurie) ; A3 > 300 mg/g (macroalbuminu (**Levey, A. S. et al ., (2011).**

Les recommandations de suivi clinique et biologique de la progression sont : vert, 1 fois par an ; jaune, 2 fois par an ; orange, 3 fois par an ; rouge, minimum 4 fois par an voire une fois par mois (par exemple juste avant la mise en dialyse).

I.4 .Étiologies de la maladie rénale chronique

Plusieurs étiologies peuvent conduire à l'IRC . Elles sont dites primitives touchant exclusivement les reins et dites secondaire à des pathologies telles que le diabète, l'hypertension artérielle **(Jungers , 2011).**

4.1. La Néphropathie glomérulaire (GN)

Elle est caractérisée par les lésions qui touchent le glomérule .la plus fréquente de ces glomérulonéphrites chroniques conduisant à l'insuffisance rénale chronique est la néphropathie à immunoglobuline A **(Frimat et al ., 2005).**

4.1.2. GN la néphropathie à immunoglobuline A (IgA)

qui affectent surtout l'adulte jeune conduisant à l'IRCT, elle résulte du dépôt d'immunoglobulines IgA au niveau du tissu mésangial du glomérule. Il s'agit d'une pathologie auto immune, provoquant la destruction progressive de la fonction glomérulaire, elle est d'origine infectieuse **(Frimat et al .,2005).**

4.2. La Néphropathies vasculaire

Les néphropathies vasculaires caractérisées par une atteinte des vaisseaux rénaux. Le calibre des vaisseaux rénaux lésés détermine deux catégories de néphropathie vasculaire qui sont :

4.2.1. Sténoses athéromateuses des artères rénales

Les sténoses athéromateuses des artères rénales, provoque une diminution de la perfusion rénale. Il s'en suit une activation du système rénine-angiotensine qui provoque une hypertension artérielle sévère et une hypokaliémie mais leur principal risque est la mise en dialyse due à une atteinte bilatérale **(Frimat et al ., 2005).**

4.2.2. La néphroangiosclérose NAS

La NAS est caractérisée par des lésions histologiques vasculaires . Elle affecte les artères de moyen et de petit calibre jusqu'aux artères interlobaires .Ces lésions sont souvent la conséquence d'une hypertension artérielle ancienne et généralement sévère. **(Frimat et al ,2005).**

4.3. La Néphropathies interstitielles chroniques

La néphropathie chronique tubulo-interstitielle constitue une faible proportion, moins de 5 %. Elles sont définies par une atteinte du tissu interstitiel du rein provoquant une fibrose qui s'étend souvent au niveau des tubules adjacents.

Les causes sont : l'exposition à un toxique , consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, exposition au plomb **(Frimat et al ., 2005).**

4.4. La Néphropathie diabétique

C'est une complication majeure touche les diabétique de type 1et 2**, (Krolewski et al ., 1985)** Elle est caractérisée par une protéinurie suivie d'une diminution progressive du débit de filtration glomérulaire .elle est d'évolution lente, elle débute par une hyperfiltration glomérulaire associée à une augmentation de la taille des reins. Les premiers signes cliniques (hypertension artérielle) n'apparaissent qu'après dix ans d'évolution. L'hyperglycémie chronique provoque la formation de dérivés glyqués, qui associés à l'hyperfiltration et à l'augmentation de la pression dans les capillaires vont provoquer des modifications structurales **(BERLAND et DUSSOL , 2003).**

4.5. La polykystose rénale

La polykystose rénale autosomique dominante (PKAD) est la première cause génétique d' (IRCT) dans le monde. Elle est caractérisée par le développement d'innombrables kystes rénaux, a cause d'une altération de nombreuse voies de signalisation (le flux de calcium intracellulaire et la voie de l'AMPc) e qui conduite la perte de la fonctionnalité rénale **(Noël et Rieu , 2015).**

I.5. EPIDÉMIOLOGIE

La MRC est devenue un enjeu de santé publique majeur au cours des dernières années. son incidence est en nette augmentation.La prévalence de l'IRC dans le monde est très variable puisqu'elle variait entre 8 et 16% dans les années 2000 **(Meguid El Nahas , 2001).**

Aux États-Unis, la prévalence (stade 1 à 5) dans la population générale adulte était estimée à 10,03% entre 1998 et 1994 et à 13,07% entre 1998 et 2004 selon les enquêtes NHANES.

En Europe, plusieurs études ont montré une disparité de la prévalence de l'IRC entre les pays. En 2005, au sein de la population européenne âgée entre 45 et 74 ans, la prévalence de l'IRC était de 25,6% en Allemagne, 18,6% en Irlande, 15,2% en Espagne, 9,6% en Italie, 7,6% en Hollande, 6,3% en Norvège **(Jha et al . , 2013).**

En Algérie, la prévalence est en constante augmentation. Plus de 3500 nouveaux cas sont enregistrés chaque année en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation des pathologies métaboliques qui est le diabète et l'hypertension artérielle(**Graba ., 2010).**En 2011, plus de 14 500 patients ont été traités par hémodialyse, près de 400 patients sont mis en dialyse péritonéale, et plus de 1 000 patients ayant un greffon fonctionnel. En Novembre 2016, près de 23 900 patients en insuffisance rénale terminale sont traités par EER et greffe rénale, dont 91% par hémodialyse, 3% par dialyse péritonéale et seulement 6% par greffe rénale(**Graba, 2010).**

L'incidence de l'IRCT reste méconnue en Algérie en raison de l'absence d'études épidémiologiques concernant cette pathologie et l'inexistence d'un registre national des insuffisants rénaux **(Tahar ,2003).** Néanmoins, elle est estimée à 3500 nouveaux cas par an, soit un taux d'incidence de 100 nouveaux cas par million d'habitants par an (**Graba , 2010).**

I.6. Les complications de l'insuffisance rénale chronique

L'ensemble des complications sont observées au stade avancé de l'insuffisance rénale est appelé syndrome urémique qui due à l'accumulation de toxines ayant des effets délétères sur l'ensemble du métabolisme de l'organisme et qui sont :

6.1. Complication métabolique

6.1.1. Le déficit d'excrétion des déchets

Les déchets azotés provenant du catabolisme des protéines s'accumulent avec la réduction néphrotique et parmi ces déchets: **l'urée** dont l' accumulation est à l'origine de nombreux signes cliniques : perte d'appétit, nausées, vomissements, somnolence, atteinte neurologique, cardiovasculaire, coma urémique . **la créatinine** : dont la concentration sanguine nous permet de mesurer le débit de filtration glomérulaire et enfin l'hyperuricemie (**Le Meur et al .,1998**)

6.1.2. Les désordres hydro-électrolytiques

Acidose métabolique : la réduction néphronique conduit à une rétention d'ions H+ .Cette acidose métabolique est néfaste car l'excès de protons est tamponné par des tampons calciques osseux, et ceci est à l'origine d'une déminéralisation osseuse **(Jungers et al .,2011).**

6.1.3. Hyperkaliémie

6.1.4.Troubles du métabolisme phosphocalcique

Il se manifeste par l'hyperparathyroïdie secondaire, ostéodystrophie rénale l'ostéomalacie , l'os adynamique. ostéodystrophie rénale **(JUNGERS et al .,2001).**

6.2. Les complications hématologiques

Un déficit de production d'érythropoïétine (Epo) est responsable d'une anémie normo chrome normo cytaire non régénérative anomalies des fonctions des leucocytes et des plaquettes **(Lacour , 2013).**

6.3. Les complications immunitaires ou le déficit immunitaire

L'IRC s'accompagne d'une altération du système immunitaire

- diminution de la bactéricide, du chimiotactisme et de l'activité phagocytaire des polynucléaires neutrophiles.
- baisse de la réponse anticorps des lymphocytes B,
- altération des monocytes entrainant une faible réponse à la vaccination contre l'hépatite B notamment.

6.4.Les complications cardiovasculaires

6.4.1. L'hypertension artérielle

L'HTA est la première cause de mortalité chez le patient en IRCT. Elle est due à l'augmentation de la volémie qui est une résultante de la rétention hydrosodée **(Jungers et al ., 2011).**

L'HTA est un facteur de risque de complication cardiaque car elle joue un rôle important dans le pronostic de la maladie. Cette corrélation entre HTA et IRC s'explique par le rôle essentiel du rein dans le contrôle de la pression artérielle grâce au système rénine angiotensine aldostérone qui régule la réabsorption du sel **(Man et al., 2007).**

Les atteintes cardiaques de l'IRC sont généralement révélées par des troubles du rythme, l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), l'insuffisance cardiaque qui sont responsables de mortalité cardiovasculaire (**Shariff, 2004).**

6.4.2. Prise en charge de l'hypertension dans l'insuffisance rénale chronique

La prise en charge médicamenteuse d'un patient hypertendu avec une IRC est partiellement identique à celle d'un patient hypertendu avec une fonction rénale conservée par l'utilisation :

- **des inhibiteurs du système rénine angiotensine** : (IEC, sartans, inhibiteurs de la rénine
- **les diurétiques** : Les diurétiques, en diminuant la volémie, augmentent les taux de rénine et d'aldostérone.
- les anticalciques.
- **les bêtabloquants** : diminuent la sécrétion de rénine par leur fixation sur les récepteurs adrénergiques de la macula densa.:
- **les vasodilatateurs** : induisent une stimulation du système nerveux central et une stimulation de la sécrétion de rénine.

A fortiori, l'utilisation d'une polythérapie, fréquente, rend l'interprétation du ratio aldostérone/rénine aléatoire.

Le traitement optimal de l'hypertension artérielle est essentiel car cela permet non seulement de diminuer le risque cardiovasculaire global des patients, mais aussi de ralentir l'altération de la fonction rénale, ou même de la stabiliser **(Menno, 2009) .**

I.7.Insuffisance rénale chronique terminale IRCT

L'IRCT est définie par un débit de filtration glomérulaire strictement inférieur à 15 ml/min/1,73 m2. Le plus souvent, elle est synonyme de « mort rénale » avec la nécessité vitale de recourir à une technique de suppléance de la fonction rénale. Lorsque L'IRC arrive au dernier stade, il est impératif de décider d'un traitement de suppléance rénale, qui est basé sur l'épuration extra rénale (EER).

Les techniques d'épuration extra rénale sont nombreuses et se répartissent entre :

-Hémodialyse ; - Dialyse péritonéale.

Le recours aux traitements de suppléance par dialyse et/ou transplantation doit être programmé (**Hakim et Lazarus, 1986).**

7.1. L'hémodialyse

Le terme « hémodialyse » est un terme générique qui englobe l'ensemble des méthodes d'e´épuration extrarénale (EER) qui font appel a` une circulation extracorporelle et qui sont capables de débarrasser le sang de l'insuffisant rénal chronique des toxines urémiques et de corriger les désordres hydro´électrolytiques, phosphocalciques et acido basiques résultant de la défaillance des fonctions excrétrices rénales **(Vanholder,1996.)**

7.1.1. Le principe de l'hémodialyse

L'hémodialyse recouvre l'ensemble des méthodes (EER) qui reposent toutes sur une circulation sanguine extracorporelle. Un échange se fait entre le sang du patient hémodialyseur et une solution de dialyse de composition proche de celle du liquide extracellulaire normal au travers d'une membrane semi-perméable qui autorise le passage de l'eau, des électrolytes et des solutés de poids moléculaire inférieur à celui de l'albumine, soit 69 000 daltons dont les toxines urémiques, mais non celui des protéines et des éléments figurés du sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes) grâce un générateur de dialysat ou rein artificiel (**Jungers et al.,2011).**

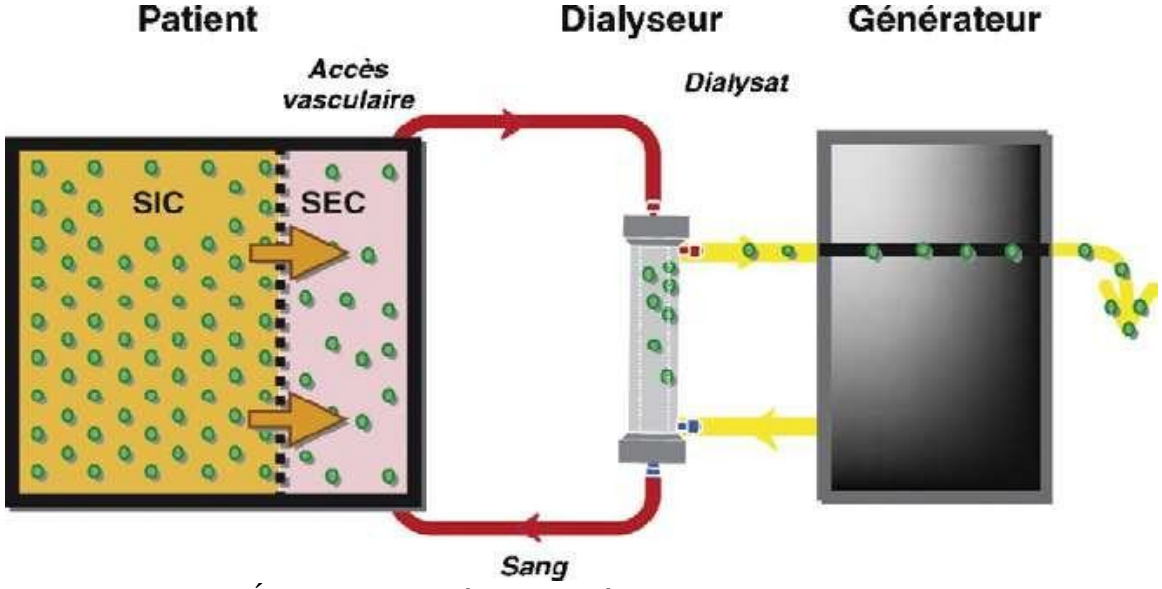


Figure.7: Épuration extrarénale par hémodialyse (**Canaud, 2009**).

Les flux de solutés dans un dialyseur dépendent de phénomènes physiques de type diffusif, convectif et adsorptif **(Mann et al ., 2003).**

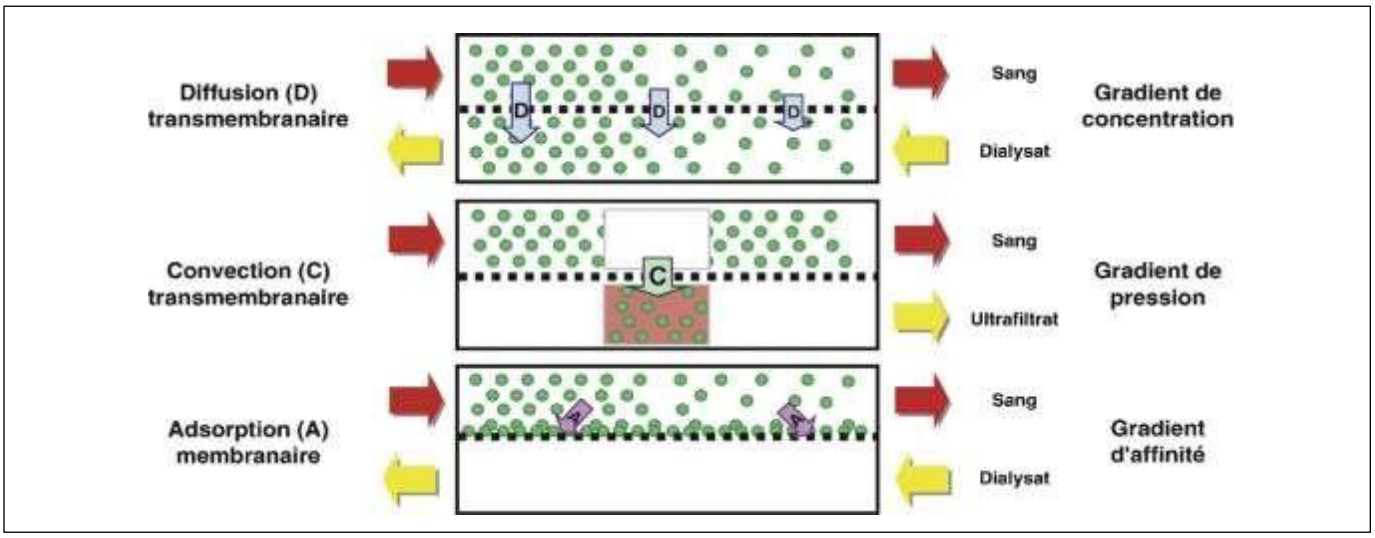


Figure.8: Principes physiques gouvernant les transferts de solutés dans un hémodialyseur (**Canaud, 2009**).

7.1.2. Le matériel de l'hémodialyse

7.1.2.1. Le dialyseur ou le rein artificiel (hémodialyseur)

Il est la pièce centrale du dispositif d'épuration extracorporelle qui permet les échanges de solutés entre le « milieu intérieur » du patient et le « milieu extérieur ».

Le dialyseur est composé

D'une membrane semi-perméable naturelle (cellulose) ou synthétique qui sépare le

compartiment sanguin du dialysat.

D'une coque rigide avec deux extrémités coniques (tète artérielle et tète veineuse) sur lesquelles s'attachent les lignes sanguines.

Un hémodialyseur se caractérise par la nature et la perméabilité´ (basse, moyenne ou haute) de sa membrane, par sa surface d'échange, par sa géométrie interne (résistance circulatoire) et externe (turbulence du compartiment dialysat) .

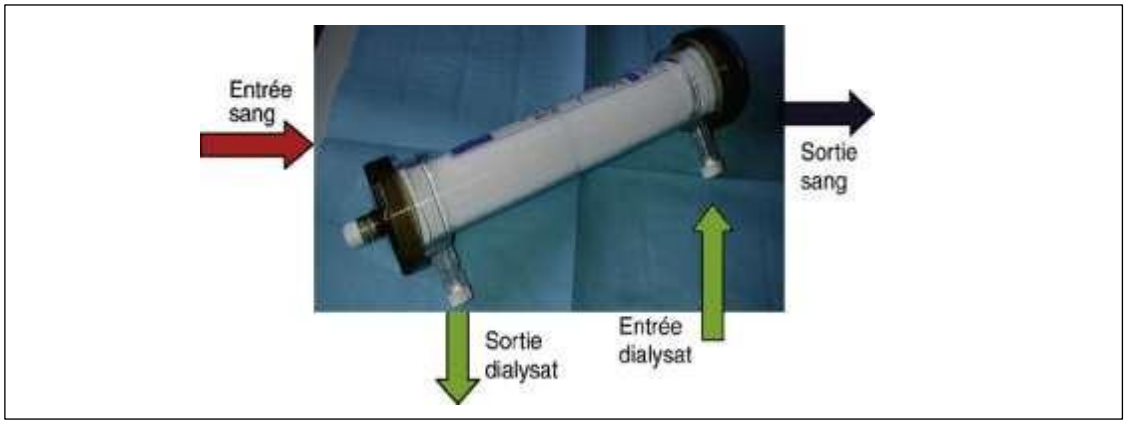


Figure.9: un dialyseur **(Colton et Lysaght, 1996).**

7.1.2.2. le moniteur générateur

Il fabrique le dialysat à partir du concentré de solutés et de l'eau ultra-pure dans un mélangeur, qu'il envoie ensuite dans le dialyseur.

Il assure trois fonctions:

- il assure la circulation sanguine extracorporelle.
- il sécurise le bon déroulement de la séance programmée,
- il assure un contrôle des performances d'épuration et contrôle la tolérance. hémodynamique **(Jungers et al .,2011).**

Figure.10: Moniteur-générateur d'hémodialyse (**Canaud, 2009**).

7.1.2.3. Le dialysat

C'est le « liquide de dialyse », stérile, il est préparé extemporanément au cours de la séance de dialyse par dilution du concentré dans l'eau ultra-pure au niveau du mélangeur. Elle se compose d'un mélange d'eau pure pour dialyse et d'un concentré électrolytique, dont la concentration va permettre de rétablir les taux physiologiques en sodium, potassium, calcium, préparé extemporanément : eau pour dialyse + solution concentrée acide+ bicarbonate en poudre.

Les concentrés utilisés sont tamponnés au bicarbonate et dilués vingt fois dans l'eau. afin d'arriver à la composition finale du dialysat en eau et en sels minéraux qui est proche du liquide extracellulaire ; elle est déterminée de telle sorte que le sang puisse retrouver une composition correcte après la séance**(Simon, 2007).**

7.1.2.4. Le circuit extracorporel

L'hémodialyse nécessite une circulation extracorporelle pour cela il faut la création de réseau capillaire soit par la fistule artério-veineuse soit par un cathéter.

7.1.2.4.1 La fistule artério-veineuse

Elle est créée chirurgicalement sous anesthésie locale à la recherche d'un réseau capillaire. Cette opération consiste à mettre une veine au contact d'une artère, ce qui va la faire dilater et la rendre plus solide au moins deux mois avant la dialyse sur l'avant-bras non dominant du patient.

Au cours de la séance de dialyse, deux aiguilles sont introduites dans l'avant-bras l'une sert à amener le sang au dialyseur (via l'artère), l'autre à restituer le sang épuré à l'organisme (via la veine).

Une fois ponctionné au niveau de la fistule ou du cathéter, le sang est acheminé par une pompe assurant un débit minimum de 300 ml/min jusqu'au dialyseur. C'est à ce niveau que se produit la filtration : le sang traverse le dialyseur dans le sens inverse du dialysat afin d'optimiser les échanges (**Colton et Lysaght, 1996**).

Après avoir été épuré, il retourne au niveau de la fistule en passant dans un piège à bulles afin d'éviter la présence d'air dans le circuit. On note que des contrôles de pression ont lieu à différents points du circuit, principalement avant et après le dialyseur **(Jungers et al.,2011).**

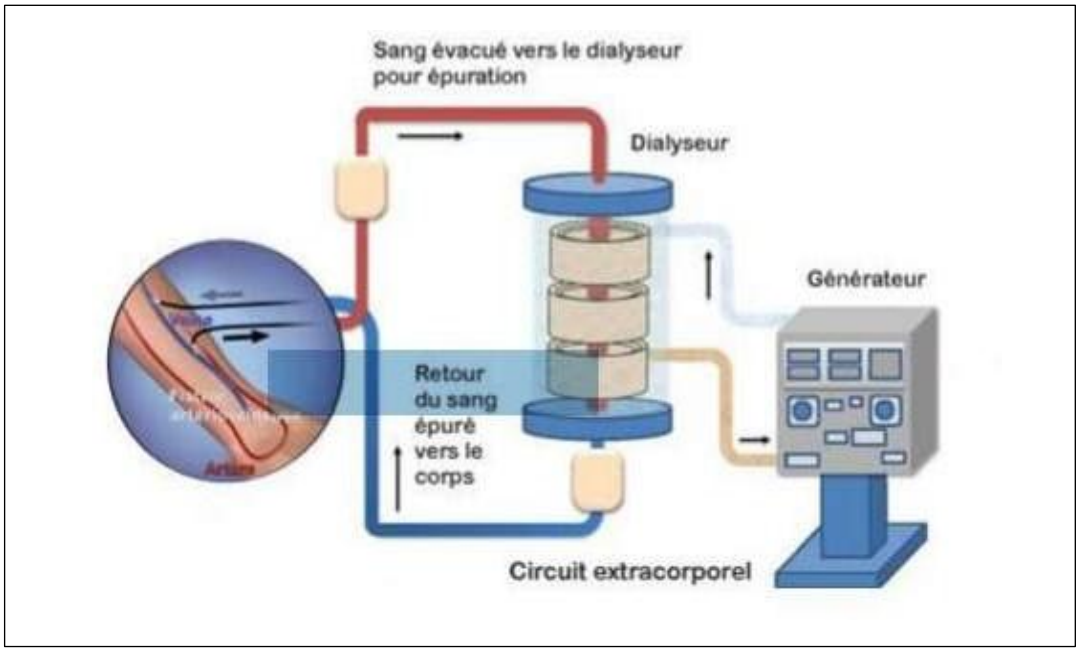


Figure.11: le circuit extracorporel de l'hémodialyse **(www.anider.asso.fr/lhemodialyse-hd**).

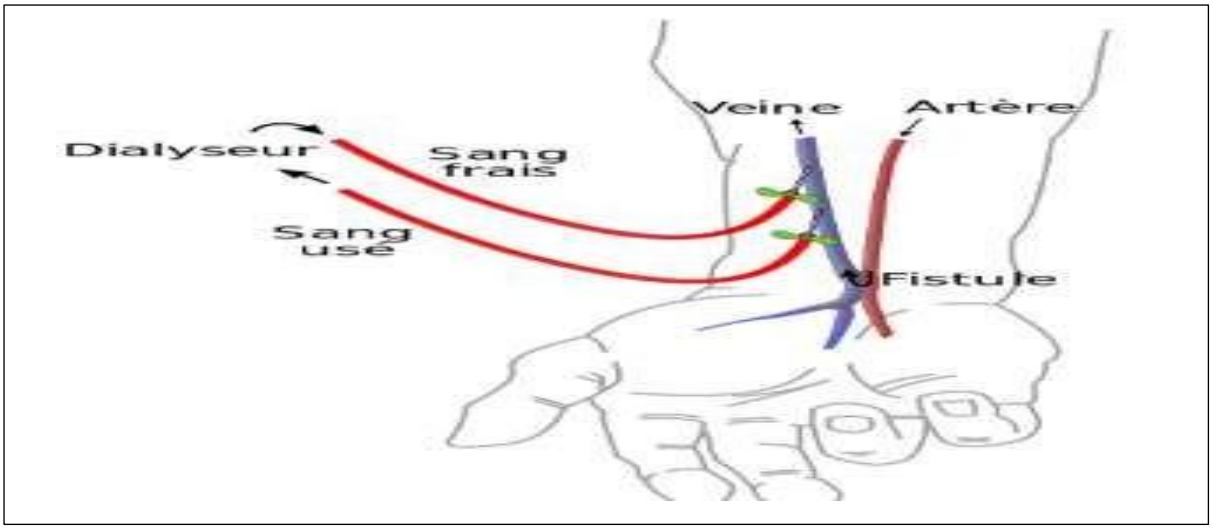


Figure.12: La fistule artério-veineuse .(www.wikiwand.com/fr/Fistule).

7.2. La dialyse péritonéale DP

La DP repose sur le même principe physique que l'hémodialyse. C'est une méthode d'épuration intracorporelle car c'est un échange qui se fait entre le sang du patient contenu dans le lit capillaire du péritoine et un liquide de dialyse de composition appropriée, au travers de la membrane péritonéale qui entoure l'intestin et tapisse la cavité abdominale (**Jungers et al., 2011).**

7.2.1. Le péritoine; est une membrane composé de deux feuillets :

- une qui tapisse la paroi abdominale.
- l'autre qui entoure les organes abdominaux.

Ces deux feuillets se superposent, et restent accolés à l'état normal. Ils délimitent cependant un espace virtuel, nommé cavité péritonéale (ou péritoine), qui se distend si l'on y introduit une solution de dialyse (**Durand et Kessler, 1998).**

7.2.2. Le dialysat

La solution de dialyse stérile est introduite dans la cavité péritonéale à l'aide d'un cathéter. son implantation est posée par un chirurgien sous anesthésie générale (**Mélanie, 2015**).

Figure.13: Photos de cathéters de dialyse péritonéale (**Mélanie, 2014).**

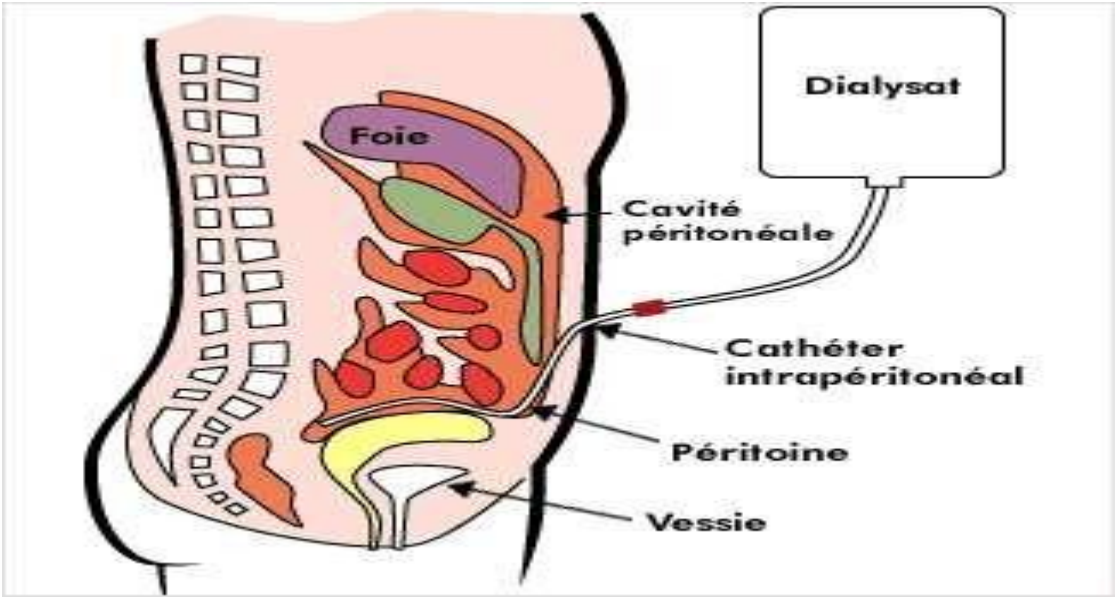


Figure.14: Schéma montrant le principe la dialyse péritonéale.
(www.wikiwand.com/fr/Fistule)

7.3.la transplantation rénale ou la greffe rénale

La transplantation rénale est la seule alternative thérapeutique à la dialyse, dans le cadre de la prise en charge de l'IRCT.

Une des meilleures solutions dans le traitement de l'insuffisance .Elle améliore la qualité et l'espérance de vie, elle reste cependant moins utilisée que la dialyse (**CAMERON et al ., 2000).**

Chapitre II :

Aldostérone

Chapitre II : Aldostérone

Les glandes surrénales sont des glandes endocrines situées au-dessus de chaque rein(**Lacombe, 2006)** , elles sécrètent des hormones indispensables à la vie. Parmi ces hormones l'aldostérone. C'est le seul organe qui permet la production de cette hormone par la zone glomérulaire du cortex surrénal (**Lombès et al., 2000)**. L'aldostérone joue un rôle fondamental dans le maintien de l'homéostasie hydro sodée à partir de ses précurseurs dont la production est dépendante d'une cascade enzymatique(**Amar et al, 2007).** Dans ce chapitre, nous traiterons des notions relatives à l'aldostérone , lieu de synthèse, métabolisme et finir par les pathologies liées à l'aldostérone .

II.1.Généralité

1.1. Définition

Aldostérone est une hormone stéroïde qui agit sur le tube collecteur du néphron distal retenant le sodium , augmentant le volume extracellulaire et excrétant le potassium **(Jaisser et al ., 2011)**. Lorsqu'elle est mal régulée, l'aldostérone est pathogène provoquant des maladies cardiovasculaire et rénales **(Tuong et Nguyen Dinh Cat, 2008)**. Elle est synthétisée à partir du cholestérol par la voie de synthèse enzymatique dite de stéroidogénèse **(Waugh et Grant** , **2015).**

L'aldostérone a été découverte dans les années 50 sous le nom d'électrocortine du fait de ses propriétés sur le métabolisme des électrolytes. Les équipes de Kendall et Reichstein ont ensuite cristallisé le composé actif et caractérisé l'hormone sous le nom d'aldostérone **(Tuong et Nguyen Dinh Cat**,**2008).**

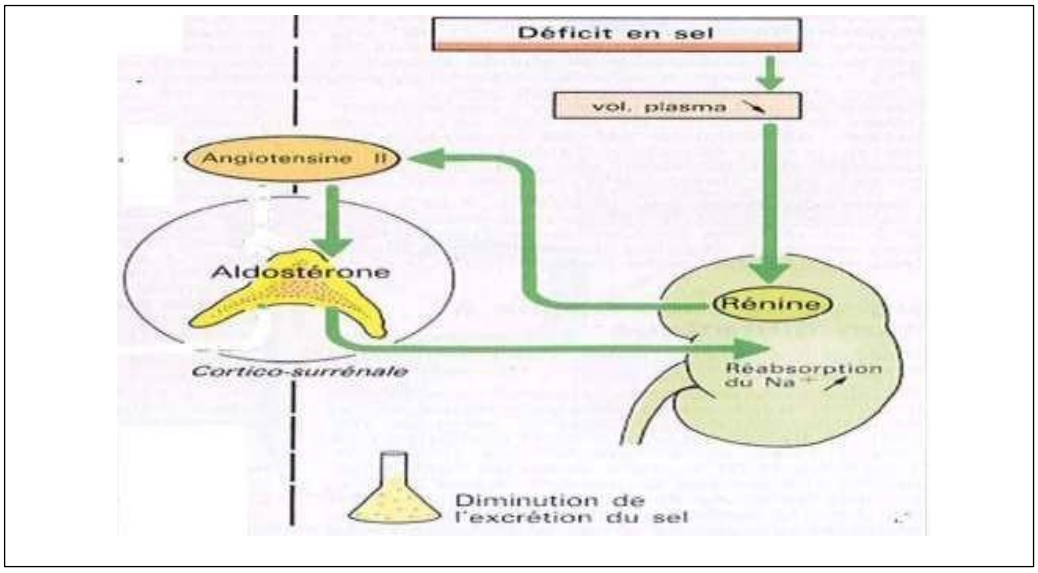


Figure.15 : la sécrétion de l'aldostérone.

1.2. Lieu de synthèse

L'aldostérone est un minéralocorticoïde sécrété par les cellules de la zone glomérulée , zone la plus externe du cortex surrénalien(**Lacombe, 2006 ; Delmas, 2000).** La sécrétion par ces cellules est contrôlée principalement par les concentrations extracellulaires d'Angiotensine II et de potassium qui stimulent la sécrétion d'ALDO (**Swenson et al ., 1993); Gomez-Sanchez et al., 1997).**

Les glandes surrénales sont en nombre de deux, une droite et une gauche situées chacune au voisinage du pole supérieur de rein correspondant. Elles sont nécessairesdans le maintien de l'équilibre hydro électrolytique (**Lacombe, 2006).**

Même si la glande surrénale reste le lieu majoritaire de synthèse de l'aldostérone **(Davies et MacKenzie ,2003)** , il existe un SRAA autocrine locale dans le cœur et les vaisseaux qui renforce son rôle physiopathologie cardiovasculaire. **(Silvestre et al .,1998; Hatakeyama et al .,1994)**. En plus le cortex surrénalien est innervé par le système nerveux autonome par la substance P un neuropeptide de la famille de la tachykininesdonc la sécrétion d'ALDO est exclusivement corticosurrénalienne **(Wils et al .,2020)**

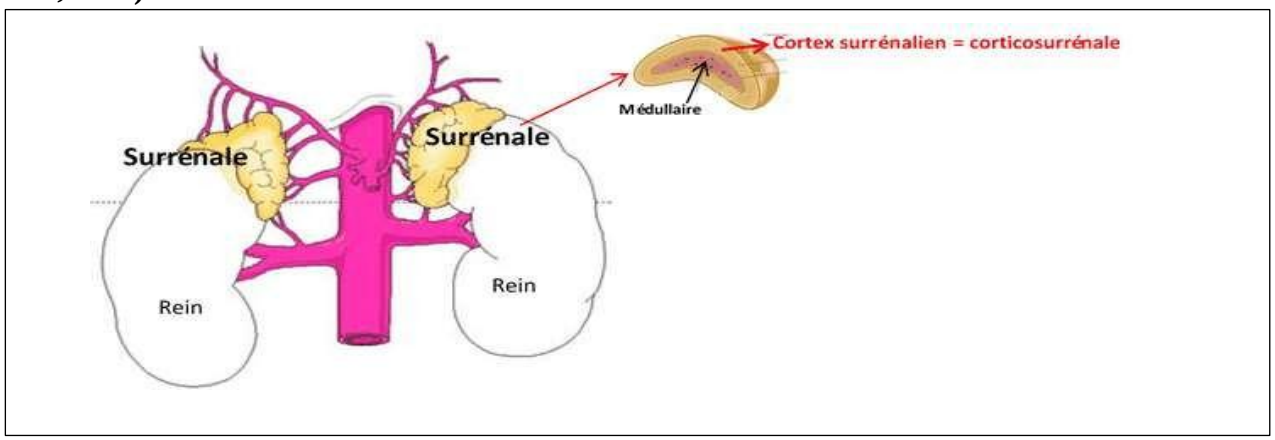


Figure.16 : la glande surrénale (www.surrenales.com).

1.3. La structure

L'aldostérone est un composé stéroïde de 21 carbones, possède une fonction cétone en 3 ,une fonction hydroxyle en 11 et une fonction aldéhyde , **C21H28O5 (Pubchem) .**

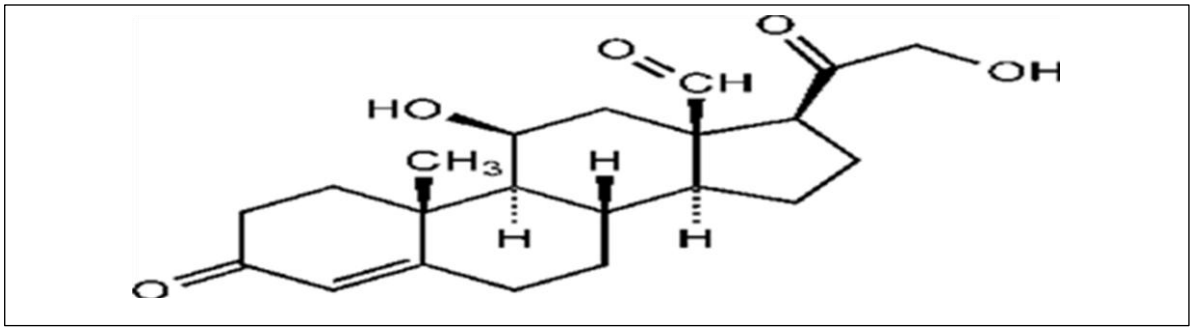


Figure.17 : la structure chimique de l'aldostérone .(https://fr.wikipedia.org/wiki/Aldostérone).

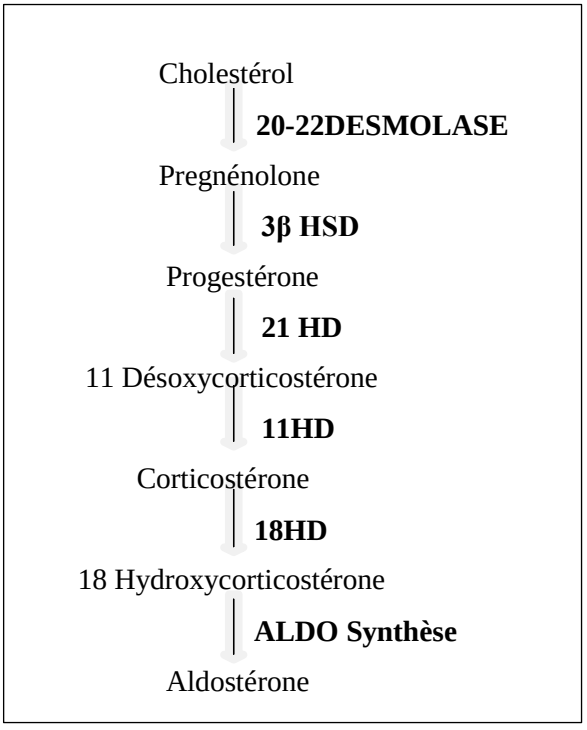
II.2. Métabolisme

2.1. Synthèse

La biosynthèse de l'aldostérone se fait à partir du cholestérol, 80 % de ce dernier provient des lipoprotéines (LDL). Sous le contrôle de protéine régulatrice (**StAR**) le cholestérol se retrouve dans la mitochondrie des cellules du cortex surrénal **(Stocco, 2001).** Le cholestérol subit le clivage d'une des chaines de en C20 et C22 sous l'action de l'enzyme 20,22 desmolase pour donner la prégnénolone . Au niveau de réticulum endoplasmique lisse , la prégnénolone sécrétée dans le cytosol est transformée en progéstérone par la 3β-DH .Cette voie comprend deux étapes suivantes une déshydrogénation et une isomérisation transforment la prégnénolone en progestérone sous l'effet de la 3β-DH et 𝔵-isomérase .

la progestérone subit une hydroxylation par 21β-HD pour donner 11-déoxycorticostérone.

Au niveau de la membrane interne de la mitochondrie, déoxycorticostérone est transformée en corticostérone sous l'action de l'enzyme 11β-HD. La molécule de corticostérone est transformée en 18hydroxycorticostérone par 18hydroxylase et convertie en aldostérone sous l'effet de l'ALDO synthase **(Hecter et al., 1953 ;Lieberman et Lin, 2001;MC Connell et Davies, 2005).**



Les étapes de la synthèse de l'hormone d'aldostérone par la glande surrénale à partir de cholestérol.

2.2. Catabolisme

La dégradation est essentiellement hépatique permettant la formation des dérivés hydrogénés qui sont des molécules inactives **(Bradley et coll , 2014)**. Les glycurono conjugués rendent les hormones plus hydrophiles ce qui permet leur élimination dans l'urine (75%) et (25%) dans les matières fécales **(Ruckebusch et al ., 1991; Swenson , 1993)**.

II.3. Actions biologiques de l'aldostérone

Aldostérone agit sur les cellules épithéliales, où elle régule les échanges entre le sodium et le potassium et les échanges d'eau. Le mécanisme d'action qui permet à l'aldostérone est de deux types : action rapide et action lente **(MC Connell et Davies, 2005)**.

Une réponse non génomique rapide se fait par une activation enzymatique au niveau membranaire, l'aldostérone stimule la réabsorption de Na^+ et la sécrétion de K^+ et H^+au niveau de néphron en activant la pompe Na/K ATPase et en régulant l'échangeur Na^+/ H^+**(Gekle et al .,1997 ; Gekle et al ., 1996 ; Funder, 2005).**

La seconde réponse est tardive qui résulte de l'expression des gènes codants liée à des récepteurs présents dans le noyau appartienne à la famille des récepteurs nucléaires et se composent de plusieurs domaines . Une fois l'aldostérone fixée sur les RM entraine une modification conformationnelle afin de transloquer vers le noyau où elle agit comme un facteur de transcription **(Farman, 1999)**.Cette réponse entraine la synthèse de Na^+/k^+ ATPase **(Arriza et al ., 1987 ; Kim et al ., 1998 ; Tuong et Nguyen Dinh Cat ,2008) .**

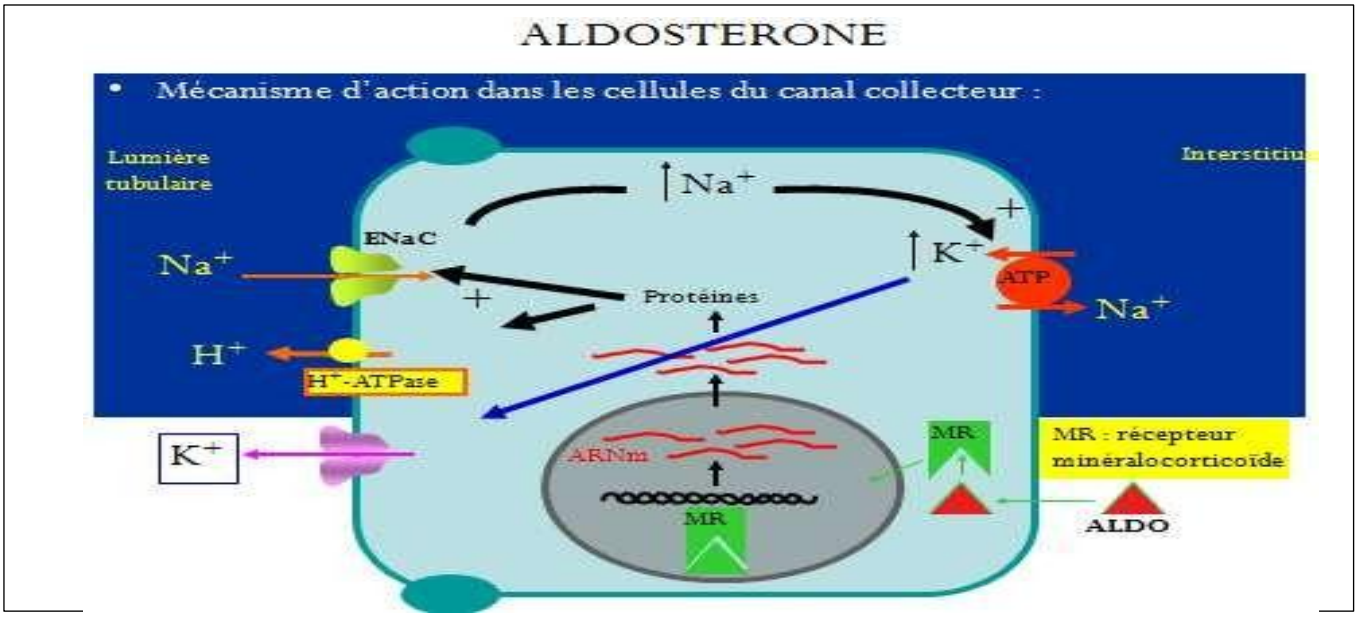


Figure.18 : le mécanisme d'action de l'aldostérone (https://slideplayer.fr/slide).

II.4. Rôles physiologiques

L'aldostérone joue un rôle majeur dans la réabsorption de sodium , par une rétention hydro-sodée **(Granger et al ., 1999)**, ainsi participe dans la régulation de la volémie et de la PA au niveaudes cellules du tube contourné distal rénale**(Lohmeier et al ., 1978) .**Elle permet d'ajuster l'excrétion de sodium et de potassium par la réabsorption de Na^+ et élimination de K^+. La réabsorption de sodium entraine simultanément une réabsorption de l'eau par effet osmotique et donc une augmentation de la volémie **(Reinhardt et al .,1996).**

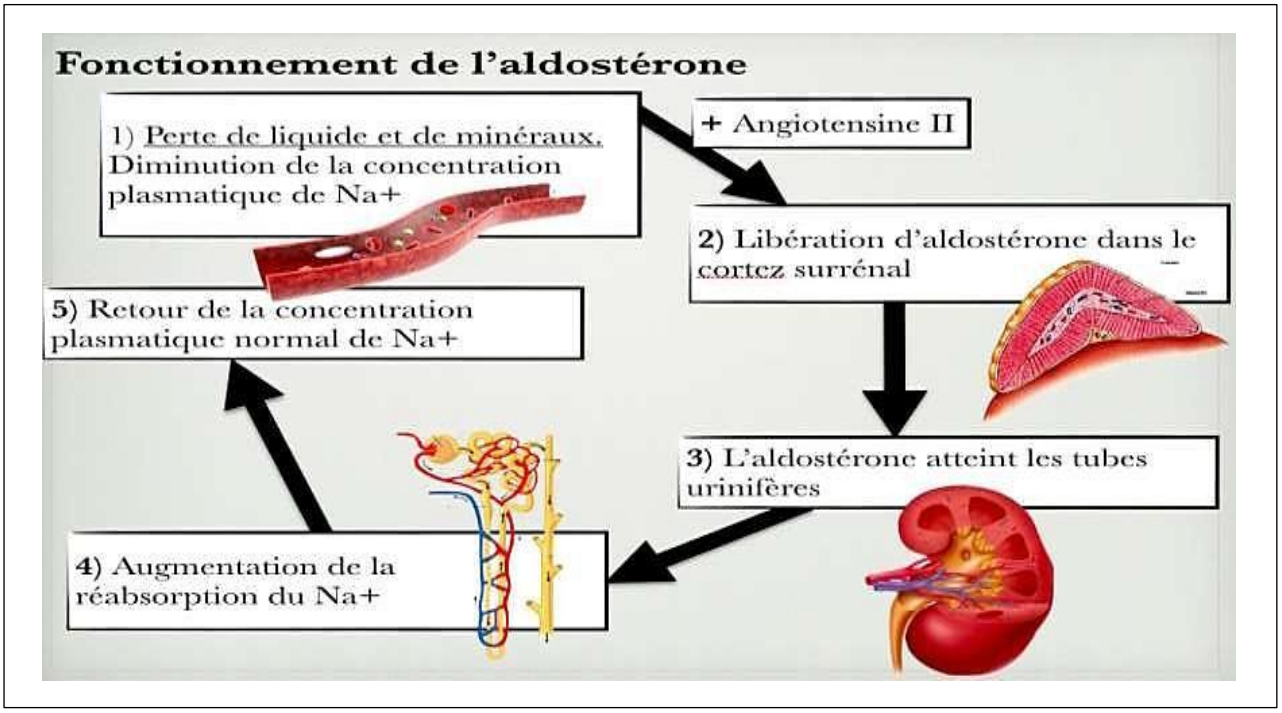


Figure.19 le rôle de l'aldostérone et sa libération (https://www.cloudschool.org/activities/ah).

II.5. Régulation de la biosynthèse

La sécrétion de l'aldostérone est contrôlée de façon autocrine. Les facteurs principaux dans la régulation sont l'AngiotensineII ,l'ACTH , le potassium et le sodium (**Blandine, Danièle et Jeanine , 2007**). Mais des études in vitro sur des cellules isolées ont montré que plusieurs substances pouvant stimuler , inhiber la sécrétion de l'aldostérone mais à cause de ses faibles concentrations sanguines, le rôle physiologique reste en doute .On peut dire que la régulation est autocrine-paracrine**(Gallo-Payet , 1993; Ehrhart-Bornstein et al., 1998 ; Engleland et al.,1987, De Léan et al., 1984).**

5.1. Le système rénine angiotensine et l'aldostérone

Le SRA est le principale régulateur de la biosynthèse de l'aldostérone , c'est un système endocrine responsable des principales réponses physiologiques qui permet la libération de **la rénine (Lacroix et Olichon, 2012).** C'est une protéase quand le flux sanguin est abaissée avec une diminution de pression artérielle ,où elle agit sur son substrat produit dans le foie , **l'Angiotensinogène** est un protéine plasmatique d'origine hépatique qui libère un décapeptide de N-ter en formant le produit **ANG** sans activité biologique. **L'Angiotensine I** est convertie en l'Angiotensine **II** par l'ECA qui est synthétisée dans les poumons **(Waugh et Grant , 2015)** L'Angiotensine II est un composé biologiquement actif permettant la stimulation des cellules de la couche glomérule afin de sécréter l'aldostérone par la fixation sur des récepteurs spécifique AT_1 et AT_2(**BursonJ et al ., 1994 ; Damy, 2007)**.Cette fixation provoque une activation de la voie phosphoinositols. Les récepteurs sont couplés à une phospholipase C qui conduit une élévation de la IP_3 afin de mobiliser les stocks de Ca^{2+} intracellulaire ce qui est un effet positive sur la synthèse d'ALDO**(Aguilera, 1992; MC Connell et Davies, 2005; Condon et al ,2002)**

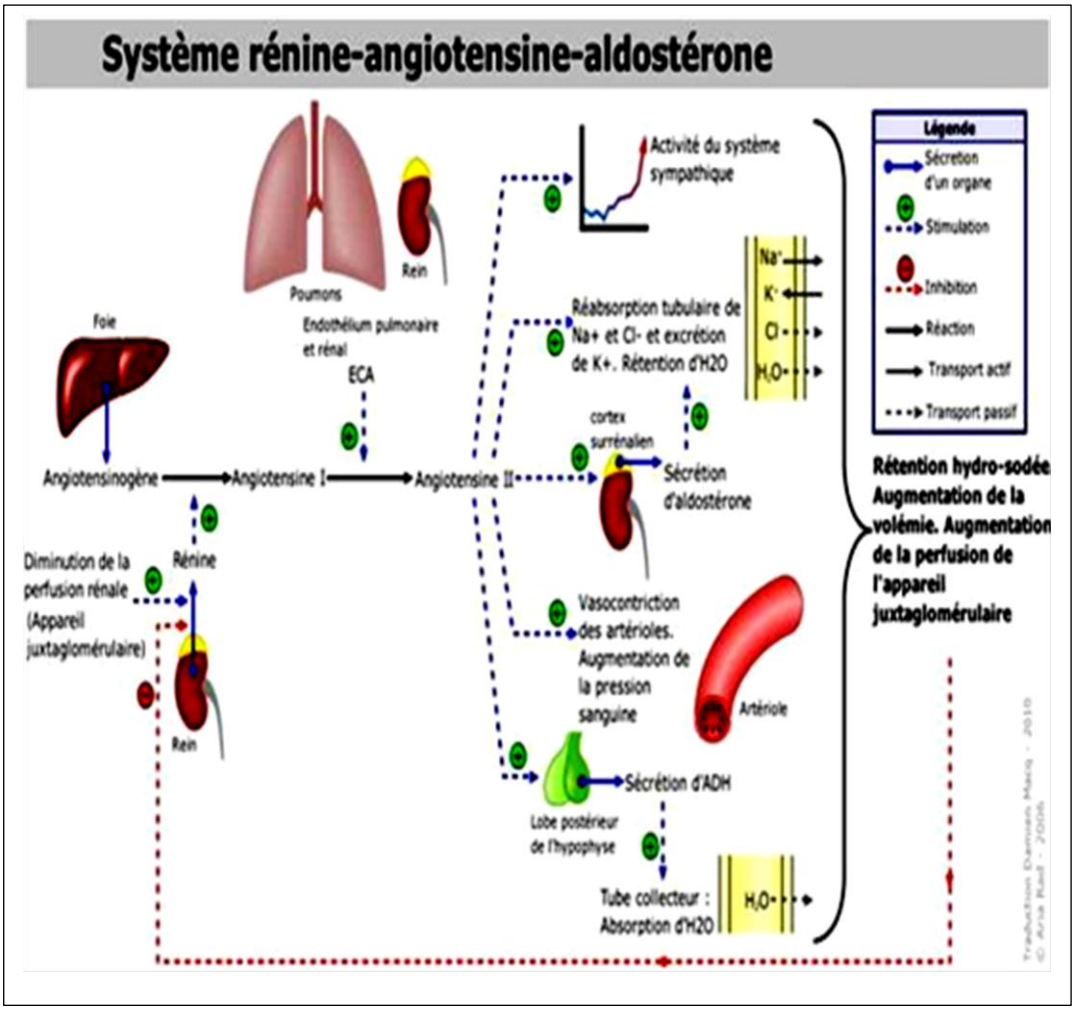


Figure.20 : fonctionnement, régulation et actions de SRAA (**Tuong et Aurélie NGUYEN DINH,2008).**

5.2. L'ACTH

Adrénocorticotrophine est une hormone polypeptidique produite dans l'hypophyse qui stimule la glande surrénale . L'ACTH contribue à la régulation de la biosynthèse de l'aldostérone. La sécrétion de cette hormone stimule la conversion du cholestérol en prégnénolone en augmentant la liaison du cholestérol au cytochromes P450 **(Waugh et Grant**, **2015)**. En plus l'ACTH agit afin de produire l'AMP_C ,ce qui active la PKA et provoque la synthèse de l'aldostérone **(Cooke ,1999 ; Cozza et al .,1990 ; Evans et al ., 2012)**. L'ACTH augmente la sécrétion de l'aldostérone jusqu'un certain seuil limite qui ne peut être dépasser.

5.3. La kaliémie

Le potassium est un facteur important pour la régulation de la sécrétion de l'ALDO , une augmentation de la kaliémie suffit à stimuler la synthèse de cette hormone (**Mc Caa et al,1972 ; Hirmathongkam et al ., 1975** ; **Spat Glomerulosa, 2004)** et par une dépolarisation de la membrane des cellules glomérulées , permet l'ouverture des canaux calciques ainsi l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium provoque une activation de la kinase phosphorylant les facteurs de transcription activant la synthèse d'aldostérone **(Clyne et al .,1997 ; Spat et Hunyady et al .,2004) .**Le taux de potassium sanguin contrôle la sécrétion de l'aldostérone.

5.4. La natrémie

Le sodium a une influence sur la production de l'ALDO , une déplétion en sodium stimule la sécrétion de cette hormone qui permet l'intervention de SRRA. Cependant, une faible teneur en sodium conduit à une hyponatrémie associée à une hyperkaliémie en stimulant la sécrétion de l'ALDO**(Nicholls et al ., 1978; Cowley et McCaa ., 1976 ; Kjolby et al ., 2005).**

II.6. Pathologies liées à l'aldostérone

Hyperaldostéronémie provoque une perturbation qui touche la fonction de la glande surrénale. Le dérèglement de la sécrétion conduit à des effets secondaires tels que une réabsorption excessive de sodium et de l'eau qui induit une augmentation de volémie et une hypertension artérielle avec une hypokaliémie à cause de l'excrétion excessive de potassium**(Waugh et Grant** , **2015).**

6.1. Hypersécrétion de l'aldostérone

Hypersécrétion favorise l'apparition d'une Hyperaldostéronisme primaire provoquée par une sécrétion autonome de l'aldostérone par une tumeur ou par une hyperplasie de la zone glomérulée de la corticosurrénale. La symptomatologie comprend une élévation de la PA et une hypokaliémie, comme elle peut être due à une Hyperaldostéronisme secondaire à une activation de SRAA (**Waugh et Grant, 2015** ; **Damy et al ., 2007 ; Plouin et al ., 1997, Massien-simon et al ., 1995).**

6.2. Hyposécrétion de l'aldostérone

L'hypoaldostéronisme entraine l'incapacité des reins à réguler le taux de sodium et de potassium dans le sang et l'eau qui se traduit par l'hyperkaliémie et hyponatrémie , en plus une déshydratation qui provoque une hypovolémie et une PA basse **(Waugh et Grant, MC Connell et Davies, 2005; Damy et al ., 2007).**

II.7. Dosage de l'aldostérone

Le dosage s'effectue par la technique RIA dans le plasma ou dans les urines. il repose sur une compétition entre l'ALDO marquée et l'ALDO du patient pour un nombre donné de site anticorps anti ALDO . A la fin du dosage la quantité de d'ALDO marquée fixée aux anticorps est inversement proportionnelle à la quantité d'ALDO présente dans l'urine ou le sang du patient (**Plouin et al., 1997**).

7.1. Les conditions de prélèvements

La récolte doit être faite dans des conditions bien définies :

- En régime normo sodé (natriurèse supérieur à 100 mmol/24h).
-Le matin à jeun entre 8h et 10h.
-Le prélèvement se fait après une heure en position couchée , puis une heure en position debout.
-15 jours avant la récolte : arrêt des médicaments antihypertenseurs , les inhibiteurs de l'enzyme de conversion , les antagonistes de l' A II , les bétabloquants et les diurétiques qui pouvant modifier l'ALDO urinaire ou plasmatique (**Massien-simon et al., 1995**).

7.2. Valeurs normale

– Dans le sang 108pg/ml
– Dans les urines des 24h 11µg/24h

7.3. Comment interpréter le résultat ?

Les taux élevés de l'ALD sérique et urinaire indiquent une HAP ou HAS. Une ALDO basseest rencontrée dans l'insuffisance surrénalienne , en cas d'hyperplasie des glandes surrénales avec une déficit enzymatique.**(Montori et al ., 2002 ; Mulatero et al ., 2004; Rossi et al ., 2002)** .

II.8. Le ratio ALDO/Rénine

Le dosage de l'ALDO est corrélé avec la rénine car chez les individus normaux , toute baisse de la PA est rapidement corrigée par l'activation de SRAA .Ce système peut être perturbé par une atteinte touchant soit la sécrétion de la rénine , soit de l'ALDO .

Donc la mesure de ratio ALDO/Rénine dans le sang permet de déterminer si une augmentation d'ALDO est due à un problème affectant les glandes surrénales ou le rein , en plus ce rapport est préconisé pour le dépistage de l'HAP. Le RAR est calculé à partir de la mesure de l'ALDO plasmatique (PA) et la mesure de la rénine : soit en activité ARP , soit en dosage directe RD **(Stowasser et al., 2012 ; Dunn et al ., 1976; Stowasser et al ., 2003 , McKenna et al .,1991).**

8.1. La méthode de dosage

Le calcule de RAR impose le dosage de la rénine qui s'effectue par deux mesures variantes tel que l'activité de la rénine plasmatique ARP par la technique RIA .

Les résultats s'expriment sous forme 2 unités : ng/ml/heure ou pmole/l/mn (SI) (1 ng/ml/h = 12,8 pmole/l/mn) **(Funder et al., 2008 ; Sala et al ., 2011).** Ou par la rénine directe RD qui se réalise par la méthode automatisé ou RIA exprimé en pg/ml 1pg/ml= 1 mUI/L. Dans les deux types de dosages la norme de la rénineest fournie par le fabriquant **(Funder et al ., 2008 ; Sala et al ., 2011).**

Actuellement le RAR réalise à partir de la rénine directe grâce à ses caractères de standardisations , et moins couteuse sur automate par apport à l'ARP 33, par contre sa sensibilité sera diminuée dans les valeurs basses car l'imprégnation oestrogénique augmente la production hépatique d'angiotensinogène et donc l'angiotensine II qui va inhiber la sécrétion de rénine alors que l'activité enzymatique ne sera que peu modifiée .Cependant le rapport à l'ARP reste utilisé en raison de grande précision et de sa moindre modification lors de l'imprégnation oestrogénique**(Ferrari et al ., 2004 ; Oelkers, 1996 ; Unger et al ., 2004 ; Cain et al.,1972).**

8.2. Facteurs influencé sur le rapport RAR

Il existe des facteurs qui possèdent un impact sur le rapport RAR provoquant des faux positifs et négatifs parce que certains stimulant ont des effets différents sur l'ARP ,RD et la concentrations de l'ALDO. Parmi ces facteurs : la kaliémie, apport en sodium, l'âge , le moment de journée , la fonction rénale et les médicaments .

8.2.1. La kaliémie

Le potassium est un puissant régulateur de la sécrétion d'ALDO , une hypokaliémie grave et non corrigée peut diminuer la sécrétion d'aldostérone dans l'HAP (149) avec des ratios faux négatifs **(Kaplan, 2011; Kerstens et al., 2011).**

8.2.2. Apport en sodium

Le sel alimentaire augmente les niveaux de rénine et l'ALDO qui conduit à une réduction de rapport RAR(152) .Le dépistage de l'HAP est amélioré par un apport sodé libéré mais il existe un risque de faux positifs si la charge sodée est très important**(Gordon, 1995 ; Montori et al ., 2001; Stowasser et al ., 2001).**

8.2.3 Age

Les ratios faux positifs sont fréquents chez les personnes âgées en raison de la baisse du taux de rénine qui accompagne la réduction progressive de fonction rénale(155), tandis que la baisse du taux d'aldostérone est moins marqué**(Crane et Harris, 1976).**

8.2.4. Le moment de journée

L'effet stimulant de la posture sur la rénine et la le taux d'aldostérone permet d'obtenir des taux plus élevés au milieu matinée chez les patients atteints d'HAP que celles mesurés l'après-midi **(Vagnucci et al ., 1974 ; Kem et al ., 1973).**Le RAR est susceptible d'être plus élevé pendant le matin que l'après midi **(Gordon ,2004).**

8.2.5. Le dysfonctionnement rénale

Des rapports faussement positifs peuvent se produire chez les patients atteints d'insuffisance rénale **(Gordon,1995)** , dans laquelle les niveaux de rénine ont tendance à baisser en raison de la réduction de la masse sécrétoire de la rénine et aussi la rétention du sel et de l'eau **(McKenna et al ., 1991).**

8.2.6. Les médicaments

-Les Estroprogestatifs (OP)

Les œstrogènes peuvent provoquer des faux positifs, une élévation significative de RAR, alors le risque augmente sous OP si la rénine est évaluée par la RD que l' ARP sauf avec la contraception à base de Drospirénone (antagoniste du récepteur minéralocorticoide) où le taux de faux positifs est identique entre ARP et RD **(Locsei et al , 2012).**

-Bétabloquants

baisse de la sécrétion de rénine (prépondérante) et de l'AP (risque de faux positif) **(Ahmed et al .,2010) .**

- IEC et ARA-II

élévation de la rénine et baisse de l'AP (risque de faux négatif**) (Mulatero et al ., 2002).**

-Diurétiques

(spironolactone, éplérénone) : élévation de la rénine avec tous les diurétiques par baisse du volume plasmatique et élévation de l'AP (risque de faux négatif). **(Young et Jr , 1997).**

- **Inhibiteurs de la rénine**

baisse de la rénine estimée avec l'ARP (risque faux positif) mais élévation de la RD, baisse de l'AP (risque faux négatif) **(Campbell et al ., 2009).**

II.9. Le seuil du rapport RAR

Dans l'HAP , la rénine et l'ALDO varient en sens inverse , la mesure de ce rapport est le moyen le plus simple pour mettre en évidence l'autonomie de la production de l'ALDO dans ce syndrome .La définition de la valeur de seuil varie selon les techniques de dosage et les unités d'expression de résultats .Aussi le seuil est différent d'une étude à l'autre . Le RAR est exprimé en tenant compte du système d'unités utilisé pour les valeurs d'AP, d'ARP ou de RD et pour la valeur de RD il doit également être tenu compte du facteur de conversion entre pg et mUI **(Mulatero et al ., 2004; Newton-Cheh et al ., 2007).**

– Si l'ALDO est exprimé en ng/dl et l'ARP en ng/ml/h les normes varient de < 20 à < 40.

– Si l'ALDO est exprimé en pmol/l et l'ARP ng/ml /h les normes sont < 500 à < 750 selon les auteurs.

Pour éviter de prendre en compte les élévations du RAR liées essentiellement à une valeur très basse ou indétectable de la rénine, on affectera : **-Une** valeur de 5 mU/l à toute valeur de rénine directe <5mUI/l. **-Une** valeur de 0,2 ng/ml/h à toute valeur d'activité rénine plasmatique <0,2 ng/ml/h. En outre, le RAR montre un HAP lorsque l'aldostérone se situe encore dans la plage de référence supérieure ou la rénine se situe dans la plage de référence inferieure **(Nishikawa et Omura, 2000).**

La Deuxième partie :

La revue de la Littérature

Chapitre III :

Aldostérone et Hémodialyse

En raison de la conjoncture sanitaire actuelle de la propagation de la COVID 19, il nous a semblé utile de réaliser une revue de la littérature pour répondre à l'objectif principal de ce travail à savoir la variation de l'aldostérone chez les patients hémodialysés chroniques. Pour cela la recherche a été conduite sur les moteurs de recherche Pubmed et Google scholar. Au total huit (08) études ont été retenues.

L'aldostérone est hormone corticosurrénalienne qui joue un rôle fondamental dansla régulation de l'équilibre des fluides et des électrolytes mais qu'en est –il de sa variation et son rôle chez les patients en insuffisance rénale chronique stade terminal en hémodialyse sachant que ces dernierssont en surcharge liquidienne et développent des maladies cardiovasculaires telles que l'hypertension artérielle?

Afin de répondre à cette question, nous allons dans un premier temps étudier la variation de l'aldostérone avec le degré de l'IRC suivi dans un deuxième temps de l'étude de la variation de l'aldostérone chez les hémodialysés et des facteurs influençant sa production chez cette population.

III.1. La relation entre l'IRC et les concentrations plasmatiques d'ALDO

L'étude de J.Hené et al **(1982)** a été réalisée sur28 malades ayant des différents degrés d'insuffisance rénale avec une kaliémie (4,0 à 5,0 mmole/litre) et l'ARP était (200 à 700 moles/litre/sec) et les patients n'étaient pas sous traitement .

Les malades ont été divisés en trois groupe selon la clairance de créatinine , groupe 2 avait des taux de créatinine entre 21 et 70 ml / mm; ainsi que le groupe 3 entre 11 et 20 ml / mm; et groupe 4 entre 3 et 10 ml / mm tandis que le groupe 1 comprenait 22 volontaires sains sous un régime alimentaire normale .

Les échantillons de sang ont été collectée à 9 heures du matin en position debout, ainsi que l'urine de 24h ont été recueillies la veille. Le potassium et le sodium ont été mesurés par photométrie de flamme et l'ARP ont été déterminées par radio-immunologie.

Les résultats indiquent qu'il n'y a pas une différence significative dans les concentrations sériques de potassium entre les groupes avec un taux de 4.3mEq/l alors que l'excrétion urinaire de potassium était (80± 26) , (58± 20), (51± 17) ,(32 ±16) mEq/24h et l'excrétion de sodium (166± 47), (101± 53) ,139 ±51),(95 ±54) mEq/24h dans les quatre groupes respectivement, les statistiques constatent que le groupe 4 possède un taux d'excrétion le plus faible . De plus l'ARP était faible pour les groupes 3 et 4 par contre ALDO plasmatique était plus élevée chez tout les patients par rapport à la valeur normal .

Cette étude a montré la relation entre log ALDO plasmatique et le rapport log ALDO P/ log ARP avec les 4 groupes par rapport à la clairance de la créatinine avec (r=0,54,p<0,007) afin de déduire l'augmentation de l'ALDO plasmatique chez les patients atteints une IRC , alors pour le groupe 1 (1.0 ± 0.05) et les : groupe 2(1.09 ± 0,09), 3(1.17 ± 0 ,07),4 (1.27 ± 0,13) ensuite entre groupe (2 , 4) (1.09 ± 0,09);(1.27 ± 0,13) , et enfin entre le groupe (3, 4) (1.17 ± 0 ,07) ; (1.27 ± 0,13) alors il y a une différence significative dont la variation de l'aldostérone chez ces patients car les taux de créatinine est de 50ml/mm ,log ALDOP/log ARP est élevé tandis que à la valeur inférieure de 11 ml/mm le rapport est le plus bas. Cependant l'étude de **(Weidman et al ., 1975**) a montré que le rapport ALDOP/ARP était élevé à partir des valeurs normales d'ALDO plasmatique et l'ARP chez les patients où les clairances de créatinines allant de 9,5 à 55,8 ml/mm et taux normal de potassium.

D'après ces résultats, les patients présentent un taux de potassium sérique dans la norme malgré la perte progressive des néphrons ainsi les reins continuent à excréter la même quantité de potassium, car le rein est capable d'élever l'excrétion fractionnée.

De plus, les concentrations d'ALDO plasmatique sont augmentées, mais seulement chez les patients dont la clairance de la créatinine était inférieure à 12 ml/mm. Cette analyse montre que le potassium et l' ARP sont dans les limites de la normale tandis que les concentrations plasmatiques d'ALDO sont augmentées proportionnellement au degré de la maladie d'IRC .

III.2. Aldostérone et hémodialyse

L'étude de P.Weidmann et al **(1975)** qui a porté sur 30 patients hémodialysés ayant pour objectif l'étude de la variation de l'aldostérone sous l'effet de la posture verticale de l'hémodialyse et les perfusions d'hormone ACTH (de (0,1 mg / h) les résultat montre que :

La concentration plasmatique de l'aldostérone est étroitement corrélée avec la concentration de rénine et, l'activité de la rénine et les niveaux combinés de rénine et de potassium (r= 0,62; P <0,01) .La concentration d'aldostérone est significativement augmentée par la position debout ou l'administration de l'ACTH .

La réponse de l'aldostérone chez les patients en hémodialyse est variable : Des corrélations significatives existent :

- entre les réponses de l'aldostérone et de la rénine aux modifications posturales(r= 0,65; P< 0,01),
- entre les réponses de l'aldostérone à l'ACTH et les valeurs basales de l'aldostérone plasmatique (r = 0,72; P <0,001) ou les valeurs de la rénine et du potassium(r = 0,74; P <0,001,)

- entre les modifications de l'aldostérone plasmatique induites par l'hémodialyse et celles du potassium ou de la rénine.

Cependant, aucune corrélation n'a été observée entre divers paramètres du traitement héparinique (les doses administrés au cour de l'hémodialyse et l'activité de l'aldostérone).

Dans ce même travail, la variation de l'ALDO a été étudiée chez 4 patients hémodialysés programmés pour néphrectomie bilatérale. Il a été démontré que la néphrectomie bilatérale réduit les valeurs basales de la rénine et de l'aldostérone avec réduction du degré de réponse de l'aldostérone à la rénine, sachant qu'avant la néphrotomie, les valeurs étaient normales ou élevées sauf chez un seul patient où les concentrations de la rénine et de l'aldostérone étaient subnormales avant la néphrécotomie , les concentrations de cortisol n'étaient pas affectées après néphréctomie.

Plusieurs études ont montré que la sécrétion de l'aldostérone chez sujets anéphréniques était stimulée par le potassium même en l'absence d'activité rénine plasmatique.

Ces résultats montrent la complémentarité entre la rénine et le potassium plasmatique dans le contrôle de la libération de l'ALDO chez les patients en hémodialyse chronique à l'ACTH.

Par contre , La variation de l'aldostérone chez les sujets normaux d'après, la mesure des taux plasmatique de l'ALDO ,l'ARP, l'Ag2 , le cortisol ,et le corticostérone à la base de différents circonstances de deux régimes distincts : le premier est le régime alimentaire à activité constante étudié la déplétion volumique chronique (faible teneur en sodium alimentaire) du volume (100 mEqNa, régime 10 mEq K+) et la déplétion volumique aiguë induite par les diurétiques (100 mEq Na+, 10 mEq K^+ régime alimentaire) , ainsi que l'autre régime en décubitus dorsal à étude constante étudié aussi la déplétion chronique du volume (10 mEq Na^+, régime 100 mEq k^+) et l'expansion de volume (de 200 mEq Na^+/200 mEq K^+) .afin d'évaluer les variation de l'ALDO chez les sujet normaux, une étude de G .H William et al **(1972)** qui a porté sur 13 sujets normaux (11 hommes, 2 femmes) âgé entre 21 et 30 qui sont normo tendus, avaient des examens physiques normaux, et aucune preuve de maladie clinique.

Les résultats montrent que l'apport de 100 mEq de sodium/10 mEq de potassium, les sujets en position couchée pendant 3 jours consécutifs présentaient des schémas diurnes identiques d'ARP, d'angiotensine II, d'aldostérone, de cortisol et de corticostérone, avec des pics élevées à 8 heures avec (55±7 ng/100 ml) et une baisse(33+5 ng/100) des à 23 heures de l'ALDO , cependant l'ALDO plasmatique a un (55±7 ng/100 ml) et l'ARP (886±121 ng/100 ml par 3 heures) en position couchée ont augmenté de 150-200 % après que les sujets aient été debout

pendant 3 heures. Ces changements sont en accord avec celles de Michelakis et Horton **(Michelakis et Horton, 1970)** pour les sujets sur un faible apport en sodium et avec Balikian, Brodie, Dale, Melby, et Tait **(Balikian et al ., 1968)** pour les sujets à forte teneur en sodium.

D'autre part avec l'expansion de volume avec un apport en sodiumà 200 mEq, les niveaux plasmatiques de l'ALDO étaient (28±3 ng/100 ml) à 8h et (6±1 ng/100 ml à 23h et de l'ARP étaient (471± 80 ng/100 ml) à (240±28 ng/100 ml) sont diminuées la corticostérone plasmatique et les niveaux moyens de cortisol ont montré une baisse similaire pendant la journée , les niveaux moyens à 8 heures du matin étaient significativement supérieure à celle de 23 heures ainsi que les changements des niveaux de potassium n'ont pas significative corrélé avec soit l'APR, le cortisol, la corticostérone, ou l'aldostérone. En réponse à la déplétion induite par les diurétiques la moyenne de la perte de poids produite par le diurétique était de 1,8±0,1 kg sur la période de 24 heures. Il y a eu une augmentation de l'excrétion moyenne de sodium à 202±11 mEq/24 h et l'excrétion moyenne de potassium à 152±6 mEq/24 h donc il y a eu une augmentation significative du sodium et de l'excrétion de potassium pendant les 12 premières heures, par rapport a la seconde 12 h. De plus montrent une augmentation parallèle similaire de l'activité de la rénine et d'aldostérone en réponse à une diurèse aiguë par contre cette dernière conduite à la chute de l'ARP et l'ALDO bien que les changements de cortisol et de corticostérone étaient moins significative. En comparant les niveaux de stéroïdes plasmatiques sur les et les régimes alimentaires à faible teneur en sodium, le cortisol n'a pas montré de différences significatives et l'aldostérone a toujours été plus élevée sur toutes les périodes. En revanche, alors que les niveaux de corticostérone n'étaient pas significativement différents le matin et elles étaient plus importantes le soir. . Cependant, les changements de l'aldostérone plasmatique a été associée à des changements parallèles dans les niveaux de PRA et/ou d'angiotensine II. Dans ce même travail plusieurs études ont constaté ces variation de l'aldostérone **(Wolff et al ., 1963)** n'ont montré aucune variation significative du niveau de l'aldostérone obtenue chez les sujets couchés. L'étude de Michelakis et Horton **(1970)** a démontré qu'il existe une variation diurne du plasma aldostérone indépendante de la posture chez les sujets normaux.

III.3. Les facteurs de dialyse influençant sur les concentrations d'ALDO ?

La variation de l'ALDO, l'ARP et les CA sous l'effet d'une dialyse isokaliémique et hypokaliémique chez les patients d'IRC :

Plusieurs facteurs potentiels peuvent être impliqués dans la régulation de la concentration d'aldostérone dans le plasma chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique,

Parmi celles-ci, les changements de concentration de sodium plasmatique, de potassium et de rénine, ou d'autres les conséquences de l'hypovolèmies, telles que les altérations dans les catécholamines plasmatiques .

L'étude de L.William et al **(1977)** sur 8 patients stables au stade terminal de l'IRC , prenant pas des médicaments antihypertenseurs, tout les patients étaient hommes à l'âge de 48+ 5 avec une duré de dialyse 6 h sous deux protocoles distinctes isokaliémie et l'autre hypokaliémie afin d'évaluer les changements d'ALDO plasmatique et son régulation .

Le protocole de l'analyse comprend deux séries, l'une de 5 patient ont subi sept séances d'hémodialyse où la concentration plasmatique de potassium ne dépasse pas de 0,3 mEq/litre et l'autre de 8patients (qui comprenait les cinq malades de la première série) ont subi 12 fois dialyses, dont l'objectif de perdre le poids corporel par ultrafiltration au moins 0,5 kg pendant la période de dialyse et tout les patients ont été pesés avant et après la dialyse ainsi la mesure de la pression artérielle. Tous les échantillons de sang ont été réalisés au début et la fin de la dialyse à partir de l'artère du patient dans des tubes, centrifugées et congelés immédiatement par des essaies radio-immunologique afin de mesuré l'ALDO plasmatique et l'ARP **(Katz et Smith, 1972)** , et pour les CA la récolte a été réalisé dans des tubes héparines et centrifugés à 4°C. La concentration d'ALDO plasmatique et l'ARP étaient de (334± 30 pg/ml) et (4,4± 0,9 ng/ml/h) respectivement chez les sujets normaux en position debout pendant 2h sur un apport de sodium (113 mEq/jour) ainsi que les CA étaient de (0,36± 0,06 ng/ml).

Tab 2 : Un tableau représente les changements des paramètres pendant la dialyse:

Les paramètres	Isokaliémie	Hypokaliémie	Remarque
Poids corporels	70 ± 5 à 68 ±5 Kg (P≤0,02)	75 ±2 à 73 ±2 kg (P < 0.001)	Une deminution similaire dans les deux groupes , donc une différence non significative (NS)
PA	125± 5 à 109± 7 mm Hg (P < 0,001)	126 ±3 à 108 ± 6 mm Hg (P < 0,001).	Une baisse comparable et significative de la PA pour les deux groupes
Fréquence cardiaque	de 88± 5 à battements/mm (P < 0,02) 99±4	87 ±3 à 90±1 battements/mm	Le groupe de dialyse isokaliémiqueseulement qui montre une augmentation significative.
Sodium	136 ±1 mEq/litre à 138± 1 mEq/litre P = NS	139 à 138 mEq/litre P = NS	Aucune modification de concentration de sodium pour les deux groupes (Constante)
Potassium	de 4 ±0,3 mEq/litre à 4±0,2 mEq/litre	4,8 ±0,2 mEq/litre à 3,4 ±0,1 mEq/litre (P < 0,001)	Le potassium est significativement plus faible dans le groupe de dialyse hypokaliémie .
ARP	4,6± 1,8 à 8,9± 3,6 ng/ml/h (P < 0,02)	2,2± 0,5 à 3,2± 0,8 ng/ml/h (P < 0,01)	Une augmentation significative dans les deux groupes .
ALDO	105 ±61 à 198 ±72 pg/ml (P < 0,05)	120± 40 à 37 ±18 pg/ml (P < 0,005)	Le groupe isokaliémie montre une augmentation significative d'ALDO et en hypokaliémie subi une réduction.
Les CA	1,77± 0,43 ng/ml à 1,51± 0,21 ng/ml	1,27± 0,17 ng/ml à 0,93±0,08 ng/ml (P < 0,02)	Les patients en dialyse isokaliémique n'avaient pas de changement significatif des concentrations de CA, alors que étaient plus baisse dans le groupe hypokaliémie .

ARP: activité de la rénine plasmatique , ALDO: aldostérone , CA: catécholamine , PA: pression artérielle , NS : non significative .

D'après ces résultats, la dialyse par ultrafiltration abaisse le poids corporel , la PA et produit une chute de concentration de potassium (4,8 à 3,4 mEq/litre) et d'ALDO avec une augmentation de l'ARP .Cependant , dans le groupe isokaliémie augmente à la fois l'ALDO et de la rénine. La concentration faible de sodium stimule l'ALDO plasmatique qui s’explique

par l'élimination des fluides par ultrafiltration chez les patients atteints une IRC **(MCCaa et al ., 1972; Bower et al ., 1973).**

En conclusion, la diminution de potassium lors de la dialyse par l'ultrafiltration peut dominer sur l'épuisement du volume, malgré la chute de pression sanguine et une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique afin de supprimer la concentration d'aldostérone dans le plasma. Le potassium joue un rôle de régulateur de l'ALDO chez les patients atteints d'insuffisance rénale sous hémodialyse , bien que les catécholamines plasmatique n'ont pas augmenté mais diminué pendant la période de l'hypokaliémie et c'est probablement dues à la fois à une excrétion urinaire et une diminution du métabolisme qui peut être lié à un déclin du l'activité de catéchol-O-méthyle transférase **(Atuk et al ., 1975).**

III.4. Ya t-il une relation entre la sécrétion de Na+ et de K+ et l'hormone d'ALDO ?

Selon l'étude de T.Berl et al **(1978)** réalisée sur 8 patients (3femmes et 5hommes) normo-kaliémie soufrant d'insuffisance rénale chronique où la clairance moyenne de la créatinine était 14.3 ml/mm qui ne présentaient aucun signe clinique d'urémie, d'hypertension, d'œdème. Le protocole de l'étude consiste à soumettre chaque patients à un régime alimentaire constant 145 et 141 mEq de sodium par 24 heures à l'exception le malade n° 4 qui avait120 mEq de sodium par 24h, aussi sept des huit patients a également reçu un régime alimentaire contenant 10 à 20 mEq de sodium par 24 heures. Après les taux d'ALDO plasmatique et l'activité de la rénine ont été déterminés à 8h de matin en position couchée pendants 8 h, et à 10h les patients étaient en position debout.

Lorsque **l'apport de sodium était normal** (120—151 mEq/24h), les concentrations plasmatiques d'aldostérone étaient élevées par rapport aux normes dans les deux positions debout et couchée chez cinq des huit malades et chez cinq des six dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/mm , en plus les concentrations d'aldostérone sont encore augmentées chez tous les sujets lors du changement en décubitus dorsal par rapport à la posture verticale à partir d'une moyennes en position debout de 523± 321 à 1454± 667 pg/ml ($P < 0,01$)

Cependant, en régime pauvre de sodium (10—20 mEq/24h) chez 7 patients la concentration moyenne de l'aldostérone avait augmenté de 587 à 2393 pg/ml ($P < 0.02$). Chacun de 7 malades a connu une nouvelle augmentation des taux d'aldostérone plasmatique, tant en position couché (587± 364 à 2393± 985 pg/ml ; $P < 0,02$) et qu'en position verticale (1249 ±748 à 4299 ±1725 pg/ml ; $P < 0,02$) avec une diminution de poids corporel 2,1kg en moyenne et une baisse de la concentration plasmatique du sodium de l40 à 131 mEq/litre($P < 0,005$) chez tous les malades.

D'autre part l'étude de Williams et al a constaté des taux élevé d'ALDO sérique chez des patients atteints d'une IRC sans dialyse de même que l'étude de Weidman et al pour quatre malades normo-kaliémique atteints d'insuffisance rénale chronique. Cette différence de niveau de l'aldostérone peut être liée au degré de gravité de l'insuffisance rénale des sujets dans cette étude **(Williams et al .,1973).**

Afin de mieux définir le rôle physiologique de l'aldostérone dans le contrôle de l'excrétion du sodium chez les patients atteints d'une maladie rénale avancée, la spironolactone a été administrée aux malades, alors que leur régime était normal en sodium. Cette administration a été associée à une natriurèse significative (**Schrier et Regal , 1972**) , l'excrétion moyenne de sodium est passée de 142 ±4,4 à 173± 8,8 mEq/24 h ($P < 0.02$) avec une diminution du poids corporel moyen de 1,4 kg ($P < 0.02$), sauf un seul patient qui n'a pas répondu à la spironolactone .Ainsi sous l'effet de la spironolactone l'excrétion moyenne de potassium a diminué de 47 à 41 mEq/24h ($P < 0.05$) pendant que la kaliémie passait de 4,6 a 5,4 mEq/litre ($P <0,01$).

D'après ces résultats, les taux élevés de l'aldostérone dans le plasma pour un apport de sodium chez les malades atteints d'insuffisance rénale avancée sont en état d'hyperaldostéronisme. De plus, il semble que la plupart des patients sous dialyse chronique subissent des pertes chroniques de potassium qui aboutissent souvent à une déplétion potassique**(Rettori et al ., 1972 ; Butkus et al ., 1974).** La sécrétion d'aldostérone chez ces malades peut encore être stimulée par la posture et la diminution du volume extracellulaire ainsi le traitement par la spironolactone possède un effet en faible teneure en sodium .En plus la diminution du potassium total dans l'organisme peut entraîner à la surrénale et qui conduit à une suppression de la sécrétion d'ALDO qui est en corrélation avec la baisse du potassium sérique malgré une hypovolémie et les stimulants de la rénine qui favorisent la sécrétion de cette hormone **(Henrich et al ., 1977).**

L'hormone exerce une influence antinatriurétique et kaliurétique importante chez les patients atteints d'IRC, même avec un apport normal en sodium, et semble donc être un facteur important dans l'homéostasie volumique et potassique .

L'insuffisance rénale chronique terminale IRCT se caractérise par un ensemble de signes cliniques et d'anomalies humorales qui constituent le « syndrome urémique ». un des principaux désordres de l'IRT est l'hypertension artérielle réfractaire au traitement , une hyponatrémie avec surcharge volémique et une hyperkalièmie**(Kim et Pierre, 2007)**

III.5. Y a t-il un lien entre la surcharge volémique et l'aldostérone chez les hémodialysés?

Selon une étude de cohorte de 328 patients hémodialysés de S-C Hung **(2016)** une association entre l'aldostérone et mortalité **(Hostetter et al ., 2003)** avec le ratio (ECW / TBW) a été évalué par la méthode de bioimpédance multifréquence considérée comme une mesure de l'état du volume. Les participants étaient divisés par absence ou présence de surcharge de volume qui définie par (ECW / TBW>48%) le rapport entre l'eau extracellulaire et l'eau corporelle totale .

Les résultats montrent que le risque absolu de mortalité totale était plus élevé dans le groupe de volume de surcharge allant de 55,5% avec une aldostérone inférieure à (<140 pg / ml) à 13,6% avec des taux d'aldostérone plus élevés (> 560 pg / ml).

D'autre part , des taux d'ALDO chez les patients dialysés sans surcharge volumique avaient un risque absolu de mortalité allant de 14,1% à des niveaux d'aldostérone inférieurs (<140 pg/ ml) à 30,2% à des niveaux d'aldostérone plus élevés (> 560 pg / ml).Aussi une tendance similaire obtenue pour les taux d'événements cardiovasculaires.

D'après les résultats , la surcharge volumique est un facteur de risque qui abaisse les concentrations d'aldostérone car une réduction de la masse rénale par néphrectomie unilatérale et une forte consommation de sel entraine une augmentation de l'eau extracellulaire (ECW) en expliquant l'association inversée entre les niveaux d'ALDO et la mortalité avec un faible taux d'ALDO et un risque élevé de mortalité, par contre l'absence de surcharge de volumique avec des taux élevés d'ALDO conduisent à la mort cardiaque .

Certains patients hémodialysés avec un faible taux d'aldostérone ont un faible risque de mortalité et d'événements cardiovasculaires comme dans la population générale, alors que d'autres présentent un risque élevé car ils sont dans un état de surcharge volumique, ce qui abaisse l'aldostérone.

L'association d'un taux élevé d'aldostérone plasmatique avec la mortalité cardiovasculaire globale et la mort cardiaque subite est plus forte chez les patients présentant une insuffisance rénale **(Rossignol et al ., 2011).**

Les patients atteints d'IRC sont sensibles aux sel , une diminution de taux de filtration glomérulaire, et l'activation de SRAA avec le système cardiovasculaire contribuent à la rétention de l'eau et de sodium. La surcharge de volume entraine une LVH sévère et une rigidité provoquant une mortalité cardiovasculaire chez les dialysées **(Green et al ., 2011).**

En résumé, la surcharge de volume retrouvée chez les patients hémodialysés une association avec de faibles concentrations d'ALDO et le risque de mortalité élevé .Les études montrent

que la restriction de sel , de l'eau et le traitement de l'hyperaldostéronémie chez les malades d'IRC atteint avecun contrôle de volume strict réduisent le risque de mortalité**(Hung et Tarng , 2016).**

III.6. Le risque de mort cardiaque chez les patients hémodialysées

La maladie rénale chronique est un facteur de risque principale pour les maladies cardiovasculaires et la mortalité , afin d'identifier les causes qui augmentent l'incidence de la mort cardiaque , des études évaluent la corrélation entre l'ALDO et le cortisol et le risque de mort subite .

6.1.La synergie entre l'ALDO et le cortisol en corrélation avec les troubles cardiaques

L'étude allemande C. Drechsler et al **(2013)** réalisée sur 1255 patients diabétiques hémodialysées, les taux d'aldostérone et de cortisol ont été déterminés au départ et les patients ont été suivis pendant une médiane de 4années .Les rapports de risque (HR) ont été déterminés pour l'effet de l'aldostérone, du cortisol et de leur combinaison sur la mort subite et les atteintes cardiovasculaires. Les patients avec des concentrations élevées ont été comparés avec les patients avec taux faibles d'ALDO et de cortisol (15pg/mL) et (13,2 mg/dL) respectivement.

La plus part des patients avaient des concentrations d'ALDO inferieures de la limite de détection , d'autre part le reste de la population est divisée en trois groupes selon une concentration de l'ALDO :groupe 1 (15 pg/ml détection limite) , groupe 2 (15 -100 pg / ml) , groupe 3 (100 - 200 pg/ml), groupe 4 (200 pg/ml). En utilisant les analyses de régression de Cox, les rapports de risque (HR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% , les patients ont été regroupés selon leur état combiné d'aldostérone et de cortisol au départ.

D'après les résultats de régression de Cox ajustée , pour le groupe où les concentrations d'ALDO étaient supérieures à 200pg/ml le risque de mort subite est 69% comparées avec les concentrations faibles 15pg/ml avec un (HR:1,69 , IC à 95%:1,06–2,69). Cependant, les patients des groupes intermédiaires où la concentration était 15-100 pg/ml(groupe 2) et 100-200 pg/ml (groupe 3)ne présentait pas un risque accru de mort subite non significative.

L'aldostérone médiane était de 15(pg/ ml) et le cortisol de(16,8 mg / dl), alors les patients avec ALDO (200pg/ml) et de cortisol élevé (21,5 pg/dl) présentent un risque significativement plus élevé de mort subite contrairement aux patients avec un faible taux d'ALDO et de cortisol avec un pourcentage de 62%. Après ajustement pour les facteurs de confusion le HR est passé à (2,86, IC 95% : 1,32-6,21).

les concentrations élevés de l'ALDO et de cortisol activent en synergie les récepteurs minéralcorticoide dans l'IRT **(Funder, 2009)** . La présence de la surcharge liquidienne conduit une hypertrophie cardiaque et une fibrose, donc potentiellement augmente la morte cardiaque chez les diabétiques de type2 hémodialysées **(Wanner et al ., 2005)** , il peut diminué le risque de la mort par le blocage des récepteurs minéralcorticoides par l'administration des antagonistes tel que la spironolactone et l'éplérénone qui possèdent des effets bénéfiques sur les deux hormones précédents.

En conclusion, après analyse bibliographiques l'absence de la surcharge volumique chez les patients hémodialyse est en corrélation avec des taux élevés de cortisol et l'ALDO et la mortalité d'origine cardiaque**(Drechsler et al ., 2013).**

III.7.Effet de l' hémodialyse sur les taux d'aldostérone plasmatique chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale

selon l'étude M.Kuniaki et al **(1985)** a été réalisée sur une série de 5 volontaires normaux(4 hommes et une femme, âgés de 27 à 39 ans) et 40 patients atteints d'IRC sous hémodialyse (20 hommes et 20 femmes), âgées de 17 à 72 ans) afin d'avoir l'effet de l'hémodialyse sur l'aldostérone qui ont déterminé par radio-immunologique en mesurant l'ARP et le potassium .

Cette étude a analysé les taux de l'aldostérone dont les patients étaient divisés en deux groupes selon leur activité de la rénine plasmatique ARP en une faible rénine (LR, n = 9) a présenté une faible APR avant la dialyse (0,4 ±0,1,et la fourchette normale 0,5-2,0 ng/ml/h) et a ne répondent pas de manière significative à la stimulation de dialyse , l'autre groupe a une forte rénine (HR, n = 31) dont l'ARP avant la dialyse était (2,8 ± 0,4 ng/ml/h) .

les résultats montrent que les taux de Aldostérone Plasmatique avant et après la dialyse dans le groupe des RH était nettement plus important que celui des LR groupe avec ($P<0.01$) par ce que : avant la dialyse était en moyenne de(73,6 ± 10,6) et(610 ± 102,7à pg/ml)dans le groupe LR et RH respectivement donc il ya une différence significative ($P < 0,01$) cependant après la dialyse une baisse significative de l'ALDO plasmatique a été observée dans les deux groupe en LR (56,1 ± 4,9) et (449,6 ± 88,1 pg/ml) en RH .

Ainsi que l'ARP n'a pas changé de manière significative pendant la dialyse dans le groupe LR avec (0,4 ± 0,1 à 0,4 ± 0,1 ng/ml/h) , mais a augmenté de ma nière significative en RH (2,8 ± 0,4 à 4,2 ± 0,4 ng/ml/h) , ($p < 0,01$). Il y a une différence significative de l'APR après -dialyse entre les deux groupes ($P< 0,01$) , de plus l'ARP après dialyse a augmenté de manière significative dans le groupe HR par rapport avant la dialyse, mais pas en LR.

D'autre part la concentration de potassium présentait une baisse significative avant et après la dialyse dont le groupe LR (4,7±0,2 à 3,3 ± 0,1) ainsi (4,8 ±0,1 à 3,4 ±0,1) en HR . Ces résultat indique que L'hémodialyse a entraîné une baisse des taux d'ALDO plasmatique post-dialyse ne peut s'expliquer par la perte d'aldostérone plasmatique dans le dialysat. De plus l'étude **(Weidmann et al ., 1975)** a montré une diminution de l'ALDO plasmatique à cause de la baisse de la concentration de potassium dans le plasma après la dialyse malgré une augmentation de l'ARP stimulée par une baisse du volume sanguin. C'est donc peut-être l'explication la plus probable de la baisse de l'AP qui est en accord avec cette étude ainsi que l'augmentation de l'ARP induite par l'hémodialyse a été observée dans le groupe RH peut alors s'expliquer par une chute de la pression et le volume sanguin **(Kazuhiro et al ,1985).**

Conclusion et Perspective :

Conclusion et perspective :

Au terme de cette revue de la littérature , l'Aldostérone hormone corticosurrénalienne , augmente proportionnellement avec le degré de IRC auquel le potassium est un puissant stimulant de sa sécrétion indépendamment du Système SRAA .

En outre,la concentration plasmatique de l'aldostérone est étroitement corrélée avec la concentration de rénine et l'activité de la rénine et les taux combinés de rénine et de potassium, en plus la concentration d'ALDO est significativement augmentée par la position debout. Une complémentarité entre la rénine et le potassium plasmatique a été observée dans le contrôle de la libération de l'ALDO chez ces patients avec une corrélation positive.

En plus de son rôle classique dans la régulation de l'équilibre des fluides et des électrolytes, l'aldostérone joue un rôle important dans la pathogenèse des maladies cardiovasculaire MCV. En effet, avec des taux élevés de l'ALDO , les patients hémodialysés présentaient un risque significativement plus élevés de mort subite avec un (HR : 1,69 ; IC 95% : 1,06-2,69) par rapport à ceux avec une ALDO faible.

La présence de surcharge volémique chez les hémodialysés abaisse les concentrations d'ALDO ce qui explique l' association inversé entre les taux d'ALDO inférieure à (<140 pg / ml) et un risque de mortalité élevé allant 55,5%.

La conjoncture actuelle sanitaire de la propagation de la covid19 dans notre pays et dans le monde, n'a pas permis de faire en pratique les dosages de l'aldostérone chez les hémodialysés chroniques. Une des perspectives après dé confinement est de réaliser le dosage de l'aldostérone chez notre population algérienne d'hémodialysés chroniques avec un suivi longitudinal sur deux années afin d'établir la valeur pronostique de l'aldostérone chez notre population.

Références bibliographiques :

- Références bibliographiques –

[1]. Aguilera G. (1992). Role of angiotensin II receptor subtypes on the regulation of aldosterone secretion in the adrenal glomerulosa zone in the rat. Mol. Cell. Endocrinol. 90:53-60.

[2]. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ, Ward G, Pimenta E, Stowasser M . (2010**).** Are women more at risk of false-positive primary aldosteronism screening and unnecessary suppression testing than men? The Journal of clinical endocrinology and metabolism 96:E340-346.

[3]. Amar L, Gimenez Roqueplo AP, Hernigou A, Rossignol P, Plouin PF. (2007) Hyperaldostéronisme primaire. EMC – Endocrinologie-Nutrition 10-015-B-30, 7 p.

[4]. ANAES . (2002).Service des recommandations et références professionnelles Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte.

[5]. Arriza J L, Weinberger C, Cerelli G, Glaser T M, Handelin B L, Housman D E, Evans RM .(1987). Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. Science.;237:268-275.

[6]. Aurélie Nguyen Dinh Cat .(2008) . thèse de doctorant Rôles physiopathologiques des récepteurs corticostéroïdes dans le rein et dans l'endothélium vasculaire : **A** apports des modèles conditionnels transgéniques .**b** :Medizinische Poliklinik, Universitätsspital Zürich **Hypertension artérielle et insuffisance rénale**; pp 497 501.

[7]. Berland Y, dussol B .(2003).Faculté de médecine (Marseille, France) Néphrologie pour l'interne Vol. 2, Paris, Elsevier Masson, -, 321 p.

[8]. Blandine, Danièle, Jeanine ,MOREL.(2007).thèse sur le systeme renine-angiotensine aldosterone chez le chien sain et le chien insuffisant cardiaque.

[9]. Bradley A et coll.(2014).Aldosterone Receptor Antagonists Effective but Often Forgotten. Circulation.

[10]. Burson J M, Aguilera G, Gross K W et Sigmund C D .(1994). Differential expression of angiotensin receptor 1A and 1B in mouse. Am. J. Physiol (Endocrinol. Met). 267:260-267 **Cain J P , Tuck M L , Williams G H , Dluhy R G , Rosenoff S H .(** 1972**).** The regulation of aldosterone secretion in primary aldosteronism . Am J Med; 53 : 627 – 637.

[11]. Cameron JI, whiteside C, Katz J et al. (2000).Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison. Am J Kidney Dis, 35, 629-37.

[12]. Campbell DJ, Nussberger J, Stowasser M, Danser AH, Morganti A, Frandsen E, Menard J. (2009). Activity assays and immunoassays for plasma Renin and prorenin:

information provided and precautions necessary for accurate measurement. Clinical chemistry 55:867-877 76.

[13]. Canaud B. (2009).Principes et modalités d'application de l'hémodialyse au traitement de l'insuffisance rénale chronique. Néphrologie Thérapeutique. juin; 5(3):218-238.

[14]. Claire Douillard,a Pascal Houillier,b J Nussberger c et X Girerd d .(2016).

[15]. Clyne C.D, Zhang Y, Slutsker L, Mathis J.M, White P.C et Rainey W.E .(1997**).** Angiotensin II and potassium regulate human CYP11B2 transcription through common cis-elements. Mol. Endocrinol. **11**:638-649.

[16]. Cockcroft DW, Gault MH.(1976).Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron;16(1):31-41.

[17]. Colton CK, Lysaght MJ. (1996).Membranes for hemodialysis. In: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF, editors. Replacement of renal function by dialysis. Dordrecht: Kluwer Academic Publication;. p. 103—13 .

[18]. Condon JC, Pezzi V, Drummond BM, Yin S et al. (2002).Calmodulin-dependent kinase I regulates adrenal cell expression of aldosterone synthase. Endocrinology 143: 3651-3657.

[19]. Consensus SFE/SFHTA/AFCE sur l' Hyperaldostéronisme Primaire, partie 2 : premières étapes diagnostiques**.**;77(3):192-201.

[20]. Cooke B A. (1999).Signal transduction involving cyclic AMP-dependent and cyclic AMP- independent mechanisms in the control of steroidogenesis. Mol. Cell. Endocrinol.;**151**:25-35.

[21]. Couchoud C, Lassalle, M , Stengel, B,Jacquelinet C.(2009). Renal Epidemiology and Information Network .Nephrologie & therapeutique 5 Suppl 1, S3-144.

[22]. Cowley AW, McCaa .(1976). Acute and chronic dose-response relationships for angiotensin, aldosterone, and arterial pressure at varying levels of sodium intake. Circ. Res. **39**;788-797.

[23]. Cozza EN, Vila MC, Acevedo-Duncan M, Farese RV ,Gomez-Sanchez CE.(1990) Treatment of primary cultures of calf adrenal glomerulosa cells with adrenocorticotropin (ACTH) and phorbol esters: a comparative studyof the effects on aldosterone production and ACTH signalling system. Endocrinology. **126**:2169-2176

[24]. Crane MG, Harris JJ . (1976) . Effect of aging on renin activity and aldosterone excretion. The Journal of laboratory and clinical medicine 87:947-959 .

[25]. Damy T, Guellich A, Vermes E, Deswarte G, Hittinger L .(2007**).** Physiologie et physiopathologie du système rénine-angiotensine- aldostérone. Mt cardio.;3(4):257–62.

Références bibliographiques :

[26]. Damy T, Guellich A, Vermes E, Deswarte G, Hittinger L.(2007). Physiologie et physiopathologie du système rénine-angiotensine- aldostérone. Mt cardio. 3(4):257–62.

[27]. Davies E et MacKenzie S.M. **(**2003**).** Extra-adrenal production of corticosteroids. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.;**30**:437-445.

[28]. De Léan A, Racz K, NcNicoll N, et al.(1984)1-adrenergic stimulation of aldosterone secretion in cultured bovine adrenal subcapsular cells. Endocrinology ; 115 :485-92 .

[29]. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Carter T B, Radcliff L .(2004). The clinical significance of aldosterone in ESRD: Part II, Nephrol. Dial. Transplant. 19 1331–1332.

[30]. Dunn PJ, Espiner EA .(1976). Outpatient screening tests for primary aldosteronism. Australian and New Zealand journal of medicine 6:131-135.

[31]. Durand Py, Kessler M. (1998).la dialyse péritonéale automatisée paris, 10 septembre ,masson, 147 p.

[32]. Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR et al.(1998). Intra-adrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. Endocrine Rev ; 19 : 101-4.

[33]. Engleland W C , Gann DS.(1987). Splanchnicncrve stimulation modulates steroid secretionin hypophyscctomized dogs. Neuroendocrinology ; 50 : 1 24-3 J .

[34]. Erslev AJ. (1991).Erythropoietin. N Engl J Med;324: 1339-44.

[35]. Evans JF, Fernando A, Ragolia L.(2012). Functional melanocortin-2 receptors are expressed by mouse aorta772 derived mesenchymal progenitor cells. Mol Cell Endocrinol. 355:60-70.

[36]. Factors Aff ecting the Aldosterone/Renin Ratio; 44: 170–176.

[37]. Farman N. (1999).Molecular and cellular determinants of mineralocorticoid selectivity. Curr Opin Nephrol Hypertens **8**, 45-51.

[38]. Ferrari P, Shaw SG, Nicod J, Saner E, Nussberger J.(2004**).** Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism. Journal of hypertensio22:377-38.

[39]. Florian .C.(2011).De l'insuffisance rénale chronique à la dialyse : rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient dialysé. Sciences pharmaceutiques. dumas-00641205.

[40]. Frimat L a ,Loos C, Ayav b S, Briançon B M. (2005). Épidémiologie des maladies rénales chroniques pp 139–157 .

[41]. Funder J W. *(*2005). The nongenomic actions of aldosterone. *Endocr. Rev*.;**26**:313-321.

[42]. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF, Jr, Montori VM. (2008). Case detection, diagnosis, and treatment of patients

with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 93:3266-3281.

[43]. Gallo-Payet N. (1993).Régulation de la sécrétion d'aldostérone. Med Sci ; 9 : 943-51.

[44]. Gekle M, Golenhofen N ,Oberleithner H.(1997).The mineralocorticoid aldosterone activates a proton conductance in cultured kidney cells. *Am. J. Physiol (Cell Physiol.).*;**273**:1673-1678.

[45]. Gekle M, Golenhofen N, Oberleithner H ,Silbernagl S.(1996).Rapid activation of Na+/H+ exchange by aldosterone in renal epithelial cells requires Ca2+ and stimulation of a plasma membrane proton conductance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*;**93**:10500-10504.

[46]. Girard J. (2013). Le rôle du rein dans l'homéostasie du glucose- V 7

[47]. Gomez-Sanchez C E, Zhou M Y, Cozza EN, Morita H, Foecking MF et Gomez-Sanchez E.P.(1997**).** Aldosterone biosynthesis in the rat brain. Endocrinology.;138:3369-337.

[48]. Gordon R D .(2004**).** The challenge of more robust and reproducible methodologyin screening for primary aldosteronism . J Hypertens ; 22 : 251 – 255.

[49]. Gordon RD .(1995**)**. Primary aldosteronism. Journal of endocrinological investigation 18:495- 511.

[50]. Gougoux A. (2005). Physiologie des reins et des liquides corporels Québec, Multimondes, **Graba A. (**2010**).** La greffe d'organes, de tissus et cellules : Etats des lieux et perspectives». Journée parlementaire sur la santé, Conseil de la Nation, Palais Zirout Youcef-Alger.

[51]. Granger J P, Kassab S, Novak J, Reckelhoff J.F, Tucker B et Miller M.D.(1999)Role of nitric oxide in modulating renal function and arterial pressure during chronic aldosterone excess. Am. J. Physiol. (Regul. Integr. Comp. Physiol;**45**:197-202

[52]. Groggel GC, Stevenson J, Hovingh P et al. (1988) .Changes in heparin sulfate correlate with increased glomerular permeability. Kidney Int 33 : 517-23.

[53]. Guillaume C. (2012).Progression des maladies rénales chroniques : Rôle de la voie AKT/mTORC. Sciences agricoles. Université René Descartes - Paris V, 2012. Français. ffNNT : PA05T081ff.

[54]. Hakim RM, Lazarus JM. (1986).Medical aspects of hemodialysis. In: Brenner BM, Rector FC, editors. The kidney. Philadelphia: WB Saunders; p. 1791—845.

[55]. HAS .(2011).Évaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte .

[56]. Hatakeyama H, Miyaomori I, Fujita T et al.(1994) .Vascular aldosterone. Biosynthesis and a link to angiotensin II-induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells.

Références bibliographiques :

J Biol Chem; 269: 24316-20.

[57]. Hecter O, Solomon M, Zafforoni M et Pincus G.(1953**) .**Transformation of cholesterol and acetate to adrenal cortical hormones. Arch Biochem Biophys.;**46**:201-214.

[58]. Henry Gray. (1918) . Anatomy of the Human Body. Lea and Febiger, Philadelphia, United States of America.

[59]. Hirmathongkam T, Dluhy R.G et Williams G.H .(1975**).** potassium-aldosterone-renin interrelationships. J. Clin. Endocrinol. Metab.;**41**:153-159.

[60]. Jaisser F. (2018).Thèse de Rôles physiopathologiques de l'aldostérone.

[61]. Jean-Philippe Bertocchio, Frederic Jaisser. (2011) . Aldosterone and kidney diseases: An emergent paradigm with important clinical implications 7 139–147.

[62]. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. (2013). Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. The Lancet. 20 juill;382(9888):260-72.

[63]. Jungers P, Joly D, Man N.K, Legendre C.(2011).L'insuffisance rénale chronique, prévention et traitement Paris, Lavoisier, désordre éléectrolytique .

[64]. Jungers P, Man N k, Legendre C. (2001). L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 222 p.

[65]. Jungers P, Man NK, Joly D, Legendre C. (2011). L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement. Lavoisier; 337 p. 93.

[66]. Jungers P, Man NK, Joly D, Legendre C. (2011).L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement. Lavoisier; 337 p.

[67]. Jungers P, Nguyen Kh M, Dominique J, Christophe L .(2011) .1'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement 4^{eme} edition.

[68]. Kaplan NM .(2011). Primary aldosteronism: A contrarian view. Reviews in endocrine & metabolic disorders 12:49-52.

[69]. Kem D C , Weinberger M H , Gomez-Sanchez C , Kramer N J , Lerman R , Furuyama S**, Nugent C A .(**1973**).** Circadian rhythm of plasma aldosterone concentration in patients with primary aldosteronism . J Clin Invest ; 52 : 2272 – 2277.

[70]. Kerstens MN, Kobold AC, Volmer M, Koerts J, Sluiter WJ, Dullaart RP .(2011**).** Reference values for aldosterone-renin ratios in normotensive individuals and effect of changes in dietary sodium consumption. Clinical chemistry 57:1607-1611.

[71]. Kim GH, Masilamani S, Turner R, Mitchell C, Wade JB, Knepper MA. (1998). The thiazide-sensitive Na-Cl 792 cotransporter is an aldosterone-induced protein. Proc Natl Acad Sci U S A.;95:14552-7.

Références bibliographiques :

[72]. Kim HY. June (2009) .Renal handling of ammonium and acid base regulation. Electrolyte Blood Press, 7(1) :9 :13.

[73]. Kim Seng Ang, Simon Pierre .(2007).Prise en charge du patient en hémodialyse chronique.abreges l'insuffisance renale prevention et traitement. Edition Elsevier Masson.

[74]. Kjolby M.J, Kompanowska-Jezierska E, Wamberg S et Bie P .(2005). Effects of sodium intake on plasma potassium and renin angiotensin aldosterone system in conscious dogs. Acta. Physiol. Scand.;**184**:225-234.

[75]. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. (1994).

[76]. Krolewski AS , Warram JH , Christlieb AR, Busick EJ , Kahn CR. (1985).The changing natural history of nephropathy in type i diabetes. Am J Med, 78(5) :758{794.

[77]. Lacour B , Belon JP .(2015). Physiologie du système urinaire . In: Lacour B, Belon JP (dir). Physiologie . Paris : Masson ; . p. 165 – 94 .

[78]. Lacour B .(2013). :Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales revue francophone des laboratoires - avril - n°451.

[79]. Lacroix I D Olichon .(2012).Immunoanalytical characteristics of aldosterone 27:286-291; **Landau B, Wahren J, Chandramouli V, et al. (**1996). Contributions of gluconeogenesis to glucose production in the fasted state. J Clin Invest;98:378-85.

[80]. Le Meur Y, Lagarde C, Charmes J P, Benevent D, Leroux-Robert C.(1998). L'insuffisance rénale chronique : du diagnostic à la dialyse Vélizy-Villacoulay, Doin Initiatives Santé.

[81]. Le Meur Y, Lagarde C, Charmes J.P, Benevent D, Leroux-Robert C. (1998).L'insuffisance rénale chronique : du diagnostic à la dialyse Vélizy-Villacoulay, Doin Initiatives Santé.

[82]. Levey A , Coresh J. (2002). Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease : Evaluation, Classification and Stratification *American Journal of Kidney Diseases* **39**, p. 1-266 definition de créatine .

[83]. Levey A S et al. (2011).The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int 80, 17-28. doi:10.1038/ki.2010.483 . **Levey AS, Bosch JP, Lewis JB,Greene T, Rogers N, Roth D**. (1999).A more accurate method to estimate glomerularfiltration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet inRenal Disease Study Group. Ann Intern Med;130(6):461-70.

[84]. Lieberman S et Lin Y Y. (2001).Reflections on sterol sidechain cleavage process catalyzed by cytochrome P450(scc). J. Steroid Biochem. Mol. Biol.;**78**:1-14.

Références bibliographiques :

[85]. Locsei Z, Horvath D, Racz K , Szabolcs I , Kovacs GL, Toldy E .(2012). Progestin-dependent effect of oral contraceptives on plasma aldosterone/renin ratio. Clinical biochemistry 45:1516- 1518.

[86]. Lohmeier T E, Cowley A W, Declue J W et Guyton A C. (1978).Failure of chronic aldosterone infusion to increase arterial pressure in dogs with angiotensin-induced hypertension. Circ Res.;43:381-390.

[87]. Lombès M , Zennaro M C. (2000).Nouveaux impacts de l'aldostérone dans le système cardiovasculaire,4.

[88]. M C Connell J et Davies.(2005). E: The new biology of aldosterone. *J. Endocrinol.* **186**:1- 20.

[89]. Macron Noguès F, Vernay M, Ekong E, Salanave B, Revel M, Fender P et al. (2003).The prevalence of end-stage kidney disease treated with renal dialysis in France Am J Kidney Dis. 2005; 46: 309-15.

[90]. Man NK, Jungers P. (2007). Complications cardiovasculaires en hémodialyse. Nephrohus [en ligne]. Disponibilité sur internet : http://www.nephrohus.org/s/spip.php article339& **Mann N.K., Touam M., Jungers P**.(2003).L'hémodialyse de suppléance, 1-5;131-138.

[91]. Marieb E, Hoehn K. (2010). Anatomie et physiologie humaines Paris.

[92]. Marieb E, Lachaine R.(2008).Biologie humaine : principes d'anatomie et de physiologie Paris, Pearson Education France, , 726 p.

[93]. Massien-simon C et al .(1995**).** Conn's adenoma. Diagnosticand prognostic value of the measurementof potassium, renin, aldosterone levels and thealdosterone/renin ratio. Presse Med,; 24 :1 238.

[94]. McCaa R.E, McCaa C.S, Read D.G, Bower J.D and Guyton A.C.(1972**)**Increased plasma aldosterone concentration in response to hemodialysis in nephrectomized man. Circ Res.;**31**:473-480.

[95]. McKenna TJ , Sequeira SJ , Heff ernan A , Chambers J Cunningham S.(1991).Diagnosis under random conditions of all disorders of the reninangiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism . J Clin Endocrinol Metab ; 73 : 952 – 957.

[96]. McKenna TJ, Sequeira SJ, Heffernan A, Chambers J, Cunningham S.(1991**)** Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 73:952- 957.

Références bibliographiques :

[97]. Meguid El Nahas A, Bello AK .(2001).Chronic kidney disease: the global challenge. Lancet 365, 331-340 (2005).asson389 p.

[98]. Mélanie B.(2014-2015).thèse présentée et soutenue publiquement le 03/10/2014, sur un sujet dédié à : les solutions de dialyse peritoneale : medicaments et strategies en evolution pour obtenir le diplôme d'etat de docteur en pharmacie par université de lorraine faculté de pharmacie année universitaire.

[99]. Menno T Pruijma, Edouard Battegayb, Michel Burniera.(2009) .a :Service de néphrologie et Consultations d'Hypertension, Département de Médecine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne.

[100]. Meyer C, Dostou JM, Welle SL, Gerich JE.(2002). Role of human liver, kidney, and skeletal muscle in postprandial glucose homeostasis. Am J Physiol Endocrinol Metab;282:E419-27.

[101]. Michel Lacombe.(2006). Abrégé d'anatomie et de physiologie humaine 6éd p: 191 . **Montori V M , Schwartz G L , Chapman A B , Boerwinkle E , Turner ST** . .**(2001).**Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism Mayo Clin Proc ; 76 : 877 – 882.

[102]. Montori VM et al.(2002**)**.Use of plasma aldosteroneconcentration-to-plasma renin activity ratio as ascreening test for primary aldosteronism. A systematicreview of the literature. Endocrinol MetabClin North Am, 31 : 619.

[103]. Mulatero P et al .(2004**).** Increased diagnosis of primaryaldosteronism, including surgically correctableforms, in centers from five continents. J ClinEndocrinol Metab,; 89 : 1 045.

[104]. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, Veglio F .(2002**).** Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. Hypertension 40:897-902.

[105]. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF, Jr . (2004**)**. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 89:1045-1050.

[106]. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J. févr 2002Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.;39(2 Suppl 1):S1-266.

[107]. Nephrol Dial Transplant. (2006).ESRD Incidence Study Group, McCredie M. Geographic, ethnic, age-related and temporal variation in the incidence of end-stage renal

disease in Europe, Canada and the Asia-Pacific region, 1998-2002.; 21: 2178-83.

[108]. Newton-Cheh C, Guo CY, Gona P, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, Kathiresan S, O'Donnell CJ, Musone SL, Camargo AL, Drake JA, Levy D, Hirschhorn JN, Vasan RS. (2007**).** Clinical and genetic correlates of aldosterone-to-renin ratio and relations to blood pressure in a community sample. Hypertension 49:846-856.

[109]. Nicholls MG, Tree M, Brown JJ, Douglas B.H, Fraser R, Hay G.D, Lever A.F, Morton JJ et Robertson J.I .(1978**).** Angiotensin II/ Aldosterone dose-response curves in the dog: effect of changes in sodium balance. Endocrinology. **102**:485-493.

[110]. Nicola L, Zoccali C. (2016).Chronic kidney disease prevalence in the general population: heterogeneity and concerns. Nephrol Dial Transplant.;31(3):331-5.

[111]. Nishikawa T, Omura M . (2000**).** Clinical characteristics of primary aldosteronism: its prevalence and comparative studies on various causes of primary aldosteronism in Yokohama Rosai Hospital. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie 54 Suppl 1:83s-85s.

[112]. Noël N, Rieu Ph .(2015).Pathophysiologie .Epidimologie ,présentation clinique ,diagnostique et option thérapeutique dans la polykystose rénale autosomique v 11 pp 213 225.

[113]. Oelkers WK .(1996**)**. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. Steroids 61:166-171.

[114]. Paillard M. (2001) .Rein. In : Guénard H, ed. Physiologie humaine. Paris : Pradel, 267-356.

[115]. Plouin PF et al. In. (1997**)** .Clinical investigation ofthe renin-angiotensin-aldosterone system. OxfordTextbook of Clinical Nephrology, Davison AM,Cameron S, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E,Winearls CG editors, OxfordMedical Pub,Oxford, p. 1425.PubChem release .(2019) .06.18.

[116]. Raven Peter Hamilton , George Brooks Johnson , Jonathan B Losos , Susan R Singer ; Jules Bouharmont ,Pierre L Masson , Charles Van Hove ,Charles-Marie Evrard ,Annie Mamecier Et Al .(2009). .Sciences du vivant. De Boeck, Bruxelles, Belgique,

[117]. Reinhardt H W, Seeliger E, Lohmann K, Corea M et Boemke W. (1996).Changes of blood pressure, sodiumexcretion and sodium balance due to variations on the renin-angiotensin- aldosterone system. J. Auton. Nerv. Syst.;**57**:184-187. Relationship between oral bacteria and hemodialysis access infection. Oral Medicine.

[118]. Romain B.(2015).Hyperaldostéronismeprimaire nouvelles données morphologiques

et fonctionnelle sur le ventricule gauche enéchocardiographie bidimensionnelle.

[119]. Ronald J,Boer P , Hendrik A Koomans ,EVERT S, DORHOUT M .(1982).Plasma aldosterone concentrations in chronic renal disease 21: 98—101.

[120]. Rossi E et al .(2002**).** High prevalence of primaryaldosteronism using postcaptopril plasma aldosteroneto renin ratio as a screening test among Italianhypertensives. J Hypertens, 15 : 896. **Ruckebusch Y, Phaneuf L P et Dunlop R. (**1991**)**. Physiology of small and large animals. Philadelphia. Decker.

[121]. Sala C, Rescaldani M, Turolo L.(2011**).** Methodological remarks about plasma renin assays. Journal of hypertension 29:1463; author reply 1463-1464 .

[122]. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL et al. (2003). American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. Circulation.; 108: 2154-69.

[123]. Saza C, Seigneux S, Martin P Y. (2012). Proteinuria: pathophysiology and clinical implications. Rev Med Suisse 8, 466-472 .

[124]. Shariff G, Brennan MT, Kent L, Fox PC, Weinrib D, Burgess P, Lockhart PB. (2004). **Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD**. (1985).Limitations of creatinine as a filtration markerin glomerulopathic patients. Kidney Int ; 28 : 830-8.

[125]. Sherwood.(2006).Appareil urinaire.In : Physiologie humaine.- 2èm édition.Paris : De Boeck université,.- pp 405-442.

[126]. Silvestre JS, Robert V, Heymes C et al. (1998) .Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. Physiological regulation. J Biol Chem 273 : 4883-91.

[127]. Simon P. (2007).L'insuffisance rénale : prévention et traitements Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson.

[128]. Spat A et Hunyady L .(2004**).** Control of aldosterone secretion : a model for convergence in cellular signaling pathways. Physiol. Rev;84:489-539.

[129]. Spat A. Glomerulosa .(2004**).** cell-a unique sensor of extracellular K+ concentration. Mol. Cell. Endocrinol.**217**:23-36.

[130]. Stevens LA ,Coresh J ,Greene T , Levey AS. (2006).Assessing kidney function–measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med, 354(23) :2473–2483.

[131]. Stocco D M. (2001) StAR protein and the regulation of steroid hormone biosynthesis. Annu. Rev. Physiol.;**63**:193-213.

[132]. Stowasser M , Gordon R D , Rutherford J C , Nikwan N Z , Daunt N , Slater G

Références bibliographiques :

J.(2001**).** Diagnosis and management of primary aldosteronism .J Renin Angiotensin Aldosterone Syst ; 2 : 156 – 169.

[133]. Stowasser M A,Ahmed H, Pimenta E , Taylor P J , Gordon R D. (2012).

[134]. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM .(2003**)**. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. Journal of hypertension 21:2149- 2157.

[135]. Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, et al.(1997). Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. Diabetologia;40:749-57.

[136]. Swenson MJ, Reece WO et Dukes HH Dukes. (1993) .physiology of domestic animals. Ithaca. Comstock publishing associates. 11ème édition.

[137]. Tahar R. (2003). Epidémiologie et aspects thérapeutiques de l'insuffisance rénale chronique en Algérie». Communication au colloque Maghreb France, Marseille .The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study group. N Engl J Med;330(13):877-84.

[138]. Toffelmire EB, Slater K, Corvol P, Menard J et al. (1989).Response of plasma prorenin and active renin to chronic and acute alterations of renin secretion in normal humans. Studies using a direct immunoradiometric assay. J Clin Invest; 83: 679-687.

[139]. Tryggvason K. (1999). Unraveling the mechanisms of glomerular ultrafltration : nephrin, a key component of the slit diaphragm. J Am Soc Nephrol, 10(11) :2440 2445.

[140]. Unger N, Lopez Schmidt I, Pitt C, Walz MK, Philipp T, Mann K, Petersenn S .(2004**).** Comparison of active renin concentration and plasma renin activity for the diagnosis of primary.

[141]. Vagnucci A H , McDonald R H Jr , Drash A L , Wong A. K .(1974). Intradiem changes of plasma aldosterone, cortisol, corticosterone and growth hormone in sodium restriction . J Clin Endocrinol Metab 38 : 761 – 776.

[142]. Vanholder R, De Smet R, Vogeleere P, Hsu C, Ringoir S. (1996) .T he uremic syndrome. In: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF, editors. Replacement of renal function by dialysis. Dordrecht: Kluwer Academic Publication;. p. 1—33.

[143]. Vanholder R, De Smet R, Vogeleere P, Hsu C, Ringoir S. (1996).The uremic syndrome. In: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF, editors. Replacement of renal function by dialysis. Dordrecht: Kluwer Academic Publication;. p. 1—33. var_recherche=compli cation cardi ovasculaire irc .

[144]. Vincment D .(2000). Anatomie générale , p 262 éd.

Références bibliographiques :

[145]. Volek JS , Ballard KD, Forsythe CE.(2008). Essentials of Creatine in Sports and Health. Humana Press, New York City, United States of Americ.

[146]. Waugh A , Grant A .(2015) . Anatomie et physiologie normale et pathologie,12 édition original, p233-249 .

[147]. Wils J, Duparc C, Cailleux AF, Lopez AG, Guiheneuf C, Boutelet I, Boyer HG, Dubessy C, Cherifi S, Cauliez B, Gobet F, Defortescu G, Ménard JF, Louiset E, Lefebvre H.(2020**).** The neuropeptide substance P regulates aldosterone secretion in human adrenals. 11(1):2673. doi: 10.1038/s41467-020-16470-8.

[148]. Yoshida A, Nishikawa T, Tamura Y et Yoshida S. (1991) ACTH-induced inhibition of the action of angiotensin II in bovine zona glomerulosa cells. A modulatory effect of cyclic AMP on the angiotensin II receptor. J. Biol. Chem;266:4288-4294.

[149]. Young WF, Jr . (1997). Pheochromocytoma and primary aldosteronism: diagnostic approaches. Endocrinology and metabolism clinics of North America 26:801-82.

Références bibliographiques :

Site web

1. https://www.semanticscholar.org/paper/De-l'insuffisance-r%C3%A9nale-chronique-%C3%A0-la-dialyse-%3Combaz/d6dc0159e9dd38fbcfad455fb60d6566881141ff/.
2. https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/maladies-auto-immunes/maladie-de-berger/ 3.https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01435353/document).
4. http://www.anider.asso.fr/lhemodialyse-hd.
5. https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/rein/9006-insuffisance-renale-dialyses.htm.
6. https://www.wikiwand.com/fr/Fistule
7. 7.https://slideplayer.fr/slide/481366/
8. 8.www.surrenales.com
9. 9.https://fr.wikipedia.org/wiki/Aldostére .
10. 10.https://www.cloudschool.org/activities/ah.