

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université M'hamed Bougara Boumerdes

Faculté Des Sciences

Département de Biologie

Filière : Biotechnologie

Domaine Biotechnologie et Pathologie Moléculaire



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biotechnologie et Pathologie Moléculaire

THEME

Le stress oxydatif chez les hémodialysés et complications cardiovasculaires

Présenté par :

Mlle. BEZZAZ Amina
Mlle. MANSOUR-KHODJA Meriem
Mlle. MOUHOUNI Lyna

Soutenue le : 10 /11/2020

Devant le jury :

Dr. AROUNE D. (MCB), UMBB
Dr. HAROUN N. (MCB), UMBB
Dr. AZOUAOU A.L. (MCA), CHU Parnet
Dr. LECHEKHAB Y. (MCB), UMBB

Présidente
Examinatrice
Promotrice
Co-Promotrice

Année Universitaire : 2019 / 2020

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université M'hamed Bougara Boumerdes

Faculté Des Sciences

Département de Biologie

Filière : Biotechnologie

Domaine Biotechnologie et Pathologie Moléculaire



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biotechnologie et Pathologie Moléculaire

THEME

Le stress oxydatif chez les hémodialysés et complications cardiovasculaires

Présenté par :

Mlle BEZZAZ Amina
Mlle MANSOUR-KHODJA Meriem
Mlle MOUHOUNI Lyna

Soutenue le : 10 /11/2020

Devant le jury :

Dr. AROUNE D. (MCB), UMBB
Dr. HAROUN N. (MCB), UMBB
Dr. AZOUAOU A.L. (MCA), CHU Parnet
Dr. LECHEKHAB Y.(MCB),UMBB

Présidente
Examinatrice
Promotrice
Co-Promotrice

Année Universitaire : 2019 / 2020

Dédicaces

Un grand merci à ma mère et mon père, pour leur amour, leurs conseils ainsi que leur soutien inconditionnel, à la fois moral et économique, qui m'a permis de réaliser les études que je voulais et par conséquent ce mémoire.

*Un grand merci à mes frères et sœurs : Fatiha, Khaoula ,
Khadra, Imene.*

Je voudrais exprimer ma reconnaissance en vers Selma, naima, Ammari Ch qui m'ont apporté un soutien moral et intellectuel tout au long de ma démarche. Un grand merci.

Bezzaz Amina

Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail aux êtres qui me sont les plus chers
au monde ;*

*Mes parents, papa et maman, qu'Allah les garde et les
protège.*

Mes frères et sœurs

Mes adorables neveux et nièces.

*Mon grand père et ma grande mère à qui je souhaite un bon
rétablissement.*

A tous mes amis particulièrement Sabrina et Sarra.

*A toute la promotion 2020 de Biotechnologie et Pathologie
Moléculaire.*

Mansour-Khodja Meriem

Dédicaces

Je dédie ce travaille a mes très chers parents, qui ont été toujours présents pour moi. 'Vous avez tout sacrifié pour vos enfants n'épargnant ni santé ni effort. Vous m'avez donnez un magnifique modèle de labour et de persévérance'.

Je suis redevable d'une éducation dont je suis fière.

A mes deux sœurs, Celia et Rosa et mon adorable frère Yacine, je vous remercie pour être toujours présents pour m'encourager et remonter le morale dans les moments difficiles et me donner des conseilles tend précieux.

Mouhouni Lyna

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions le bon Dieu, tout puissant, de nous avoir donné la force pour survivre, ainsi que le courage pour dépasser toutes les difficultés.

Nous sommes honorées par la présence de Madame le Docteur Aroune qui nous a fait l'insigne honneur de présider le jury de cet mémoire.

On tient à exprimer à Mme le Docteur Haroun notre reconnaissance pour avoir accepté d'être Examinatrice de ce modeste travail.

Notre plus grande gratitude va à nos encadreur Mme Azouaou et Mme Lechehab pour leur disponibilité et leurs précieux conseils qui nous ont permis d'accomplir ce travail.

Nous remercions vivement l'équipe du service de Néphrologie de l'hôpital « Parnet » pour leur aide, plus particulièrement le Docteur Benoui Abdelghani, ainsi que Mme Karaoui, chef unité de Biologie.

Afin de n'oublier personne, nos vifs remerciements s'adressent à tous ceux qui nous ont aidés à la réalisation de ce modeste mémoire.

Liste des Figures

Figure 1: Anatomie et vascularisation rénale.....	5
Figure 2 : Schématisation d'un néphron.....	6
Figure 3 : Métabolisme phosphocalcique.....	9
Figure 4: Présentation schématique des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels et non traditionnels dans les maladies rénales chroniques.....	17
Figure 5: Relation entre urémie et stress oxydant dans la formation des athérome.....	20
Figure 6 : Déséquilibre entre les radicaux libres et les systèmes antioxydants.....	21
Figure 7: Origines des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie.....	22
Figure 8 : Schéma illustrant le stress oxydant et le processus inflammatoire chez les hémodialysés, et les différents facteurs qui les influencent.....	24
Figure 9 : Taux sérique de la créatinine et de l'urée chez la patiente hémodialysée au cours des années 2017, 2019 et 2020.....	33
Figure 10: Taux sérique du cholestérol, triglycérides, HDL, et le LDL chez la patiente hémodialysée au cours des années 2019 et 2020.....	34
Figure 11 : Taux sérique du phosphore, du calcium et de la ferritine chez la patiente hémodialysée au cours des années de 2019 et 2020.....	35
Figure 12 : Valeurs de la numération de la formule sanguine de la patiente hémodialysée au cours de l'année 2019 et 2020.....	40
Figure 13 : Taux sérique des différents marqueurs du SO de la patiente hémodialysée dosés en 2020.....	41

Liste des Tableaux

Tableau I : Classification de la maladie rénale chronique et estimation du risque relatif (KDIGO, 2012).....	12
Tableau II : Valeurs de la PTH, de la vitamine D, de la TSH et de la T4 chez la patiente hémodialysée de l'année 2019 (juin).....	36
Tableau III : Valeurs de l'hémogramme de l'année 2019 (janvier et octobre) et de l'année 2020 (septembre) de la patiente hémodialysée	36

Liste des Abréviations

AOPP : Produits d'Oxydation Avancés des Protéines

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne d'Hémoglobine.

CKD-EPI : Maladie Rénale Chronique – EPIde miologie

CRP : Protéine C Réactive.

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DO : Densité Optique

EER : Epuration Extra Rénale

EPO : Erythropoïétine

ERA-EDTA : Association Européenne du Rein - Association Européenne de Dialyse et de Transplantation

ERN : Espèces Réactives de Nitrogène

ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène

FAV : Fistule Artério-Veineuse

FGF23 : Facteur de Croissance des Fibroblastes 23

GB : Globule Blanc

GPX : Glutathion Peroxydase

GSH : Glutathion

Hb: Hémoglobine

HDL: Lipoprotéine Haute Densité

HPLC: Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance

Ht : Hématocrite

HT : Hormone Thyroïdienne

HTA : Hypertension Artérielle

HVG : Hypertrophie Ventriculaire Gauche

IL : Interleukine

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale

IS : Sulfate d'Indoxyle

KDIGO: Maladie Rénale : Amélioration des Résultats Globaux

LDL : Lipoprotéine de basse densité

LDLc : Lipoprotéine-Cholestérol de Faible Densité

MCV: Maladies Cardiovasculaires
MDA : Malondialdéhyde
MDRD : Modification du Régime Alimentaire dans les Maladies Rénales
MPO : Myéloperoxydase
MS : Spectrométrie de Masse
NFS : Numération de la Formule Sanguine
NOS : Synthase d'Oxyde Nitrique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
P-Cs : Sulfate de P-Crésyle
PTH : Parathormone
RAS : Système Rénine Angiotensine
RL : Radicaux Libre
SAA : Sérum Amyloïde A
SI : Système Immunitaire
SOD : Supéroxyde Dismutase
T4 : Thyroxine
TBA : Thiobarbiturique
TE : Tetraéthoxypropane
TGMHL : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
TNF: Facteur de Nécrose Tumoral
TRG: Triglycerides
TSH : Hormone de Stimulation de la Thyroïde
VDBP : Protéine de Liaison à la Vitamine D
VGM : Volume Globulaire Moyenne

Glossaire

Accident thromboembolique est une obstruction brutale, partielle ou totale, d'une ou plusieurs artères des poumons causé par un caillot ou une thrombose dans la circulation sanguine.

Anémie une condition dans laquelle le nombre de globules rouges ou la concentration d'hémoglobine qu'ils contiennent est inférieur à la normale.

Artériopathie est une lésion inflammatoire des artères, quelle que soit sa cause. On distingue les artériopathies des membres inférieurs et des membres supérieurs.

Athérosclérose une pathologie artérielle inflammatoire chronique.

Cancer un terme générique appliqué à un grand groupe de maladies pouvant toucher une partie quelconque de l'organisme.

Diabète une maladie chronique survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit.

Fibrose myocardique est une entité pathologique du remodelage de la matrice extracellulaire conduisant souvent à une raideur myocardique accrue, qui peut favoriser des anomalies de la fonction cardiaque

Fibrose tubulo-interstitielle c'est le dépôt de matrice interstitielle en association avec des cellules inflammatoires, la perte de cellules tubulaires, accumulation de fibroblastes et raréfaction de la micro-vascularisation péri-tubulaire.

Glomérulonéphrite est une affection (souvent d'origine inflammatoire) du glomérule, ses manifestations affectent les deux reins de manière égale. Les glomérulonéphrites sont le plus souvent primitives mais on peut parfois mettre en évidence des causes infectieuses, auto-immunes.

Glomérulosclérose fait référence à l'augmentation de la matière extracellulaire telle que l'hyaline dans le mésangium qui conduit à la compression des capillaires.

Hémarthrose est un empêchement articulaire de la circulation sanguine dans une cavité traduit par une agression aiguë de la synoviale et/ou un trouble de la coagulation.

Hypertension artérielle est une maladie dans laquelle les vaisseaux sanguins subissent en permanence une pression élevée ce qui peut les endommager.

Hypertrophie ventriculaire gauche un phénomène d'adaptation myocardique à une augmentation de la poste-charge cardiaque qui nécessite une plus grande force de contraction pour éjecter un volume identique.

Hypothyroïdie infra-clinique est définie par un taux élevé des hormones thyroïdiennes (TSH) et une thyroxine dans les normes.

Insuffisance rénale chronique c'est la résultante de la perte progressive des fonctions des reins, par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire au-dessous des valeurs normale.

Maladies auto-immunes sont la conséquence de la dérégulation du système immunitaire entraînent une réponse immunitaire inadaptée de l'organisme contre les antigènes du soi à l'origine d'un processus pathologique.

Maladies cardiovasculaires constituent l'ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins.

Méno-métrorragie une association des deux formes d'hémorragie, ménorragie accentuation du flux menstruel ainsi une métrorragie saignement utérin survenant en dehors de règles.

Néphropathie diabétique une maladie glomérulaire qui explique l'essentiel de la réduction de l'espérance de vie des patients diabétiques insulinodépendants.

Sclérose des artérioles intra-rénales ; artériosclérose épaississement et perte d'élasticité de la paroi des artères de toutes tailles.

Sommaire

Introduction	1
Rappel Bibliographique	4
I. Le rein	5
I.1. Anatomie rénale	5
I.2. Morphologie du rein	5
I.1.1. Le néphron	6
I.3. La fonction rénale	6
I.3.1. La filtration glomérulaire	7
I.3.2. La traversée tubulaire	7
I.3.3. Fonctions endocrines du rein	7
I.3.3.1. Métabolisme phosphocalcique	7
a. La régulation du phosphore	7
b. La régulation du calcium	8
c. La parathormone	8
I.3.3.2. Synthèse de la rénine	8
I.3.3.3. Synthèse de l'érythropoïétine	8
I.4. Physiopathologie rénale	9
I.5. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique	10
I.5.1. Mesure du débit de filtration glomérulaire	10
I.5.2. Calcul de la clairance	11
I.6. Classification de l'IRC	11
I.7. Epidémiologie de l'insuffisance rénale	12
I.8. Facteurs de risques de l'insuffisance rénale chronique	13
I.9. Conséquences et traitement de l'insuffisance rénale chronique... ..	13
I.9.1. Traitement de l'insuffisance rénale chronique	13
I.9.2. La bio-incompatibilité des membranes de dialyse	15

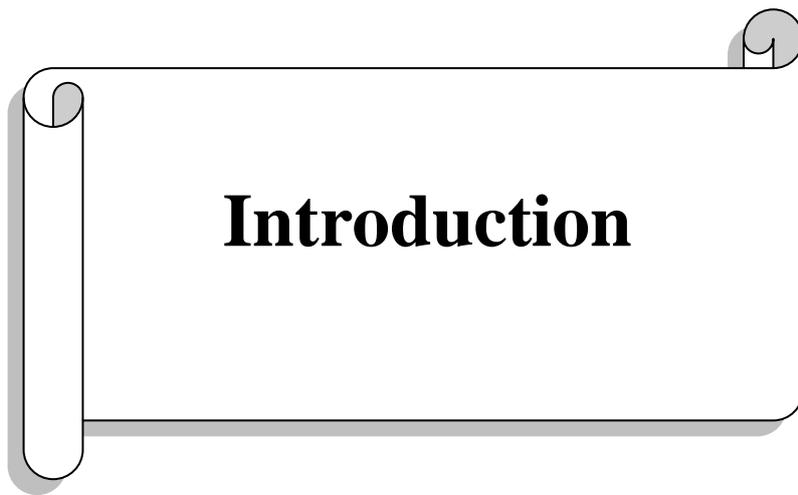
II. Maladies cardiovasculaires	16
II.1. Facteurs de risques cardiovasculaires	16
II.2. Prévention cardiovasculaire	17
II.3. Complications cardiovasculaires chez les hémodialysés.....	18
II.3.1. Cardiopathie urémique.....	18
II.3.2. Vasculopathie urémique	18
II.4. Facteurs de risques cardiovasculaires chez l'insuffisant rénal	18
II.5. Relation entre l'inflammation et le stress oxydant	19
II.5.1. Réactions inflammatoire	19
II.5.2. Stress oxydant.....	20
II.5.2.1. Les espèces réactives	22
II.5.2.2. Le monde des antioxydants	22
II.6. Stress oxydante chez l'insuffisante rénale chronique	23
II.6.1. Stress oxydant et malnutrition chez les hémodialysés.....	24
Matériel et Méthodes.....	25
I. Lieu de travail	26
II. Patiente et Observations	26
II.1. Description du cas	26
II.2. Le rapport radiographique	27
III. Méthodes biologiques	27
III.1. Bilan sanguin.....	27
III.1.1. Prélèvements sanguins	28
III.1.2. Bilan biochimique	28
III.1.3. Bilan hématologique	28
III.1.4. Bilan lipidique	28
III.1.5. Bilan hormonal	28
III.1.6. Bilan martial de la ferritine	29

III.1.7. Bilan rénale (Créatinine, calcium, phosphore)	29
IV. Marqueurs du stress oxydatif	30
IV.1. Myéloperoxydases (MPO) plasmatique..	30
IV.2. Malondialdéhydes (MDA)	30
IV.3. Le monoxyde d'azote (NO)	30
IV.4. Glutathion peroxydase (GPX)	31
IV.5 Lipoprotéines de faible densité oxydée (LDL oxydé)	31
IV.6. Produits protéiques d'oxydation avancée (AOPPs)	31
Résultats et Discussion	32
I. Bilan rénal	33
II. Bilan lipidique	33
III Bilan martial de la ferritine, et phosphocalcique	35
IV. Bilan hormonal	36
V. Bilan hématologique	37
V.1. paramètres hématologiques	37
V.2. Bilan immunitaire	39
VI.6. Bilan des marqueurs du stress oxydatif	40
Conclusion	42

Résumé

Références bibliographiques

Annexes



Introduction

Le rein étant un organe vital, il est potentiellement exposé à de nombreuses agressions dont les maladies rénales, affectant ses structures fonctionnelles, menant ainsi à l'insuffisance rénale chronique (IRC) qui correspond à la perte progressive et irréversible des fonctions des reins. Cette dernière est un problème de santé publique, plusieurs facteurs de risque entrent en jeu comme exemple, le diabète, hypertension artérielle, MCV et bien d'autres (**Go et al., 2004**). De larges études épidémiologiques ont démontré que l'excès de risque cardiovasculaire était également présent dès les stades initiaux de l'IRC, bien avant l'arrivée en hémodialyse (**Go et al., 2004 ; Van der Velde et al., 2011**).

Chaque année, les maladies cardiovasculaires font plus de victimes que le cancer (**OMS, 2012**). Elles sont très élevées chez les patients avec insuffisance rénale chronique, chez les patients dialysés et transplantés rénaux, où la mortalité cardiovasculaire (CV) est proche de 50% (**Foley et al., 1998 ; Levey et Eknoyan, 1999**). Aux Etats-Unis, les statistiques de l'**USRDS (1999)** indiquaient un taux de mortalité de 23,1% par an chez les patients dialysés, dont 52% de cause CV. Certains spécialistes ont suggéré après plusieurs études, que la maladie rénale chronique n'est finalement que le témoin d'une maladie cardiovasculaire généralisée, le rein n'étant en dernière analyse que l'un des différents organes-cible touchés par les lésions vasculaires au même titre que le cœur, le cerveau ou les artères des membres inférieurs (**Go et al., 2004**). D'autres publications, montrent que l'un des problèmes majeurs du diagnostic de l'IRC est le fait qu'elle reste asymptomatique très longtemps et que des marqueurs de la maladie rénale tels que la créatinémie, l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) ou la protéinurie doivent désormais être pris en compte dans l'estimation du risque cardiovasculaire global (**Kolsrud et al., 2016**).

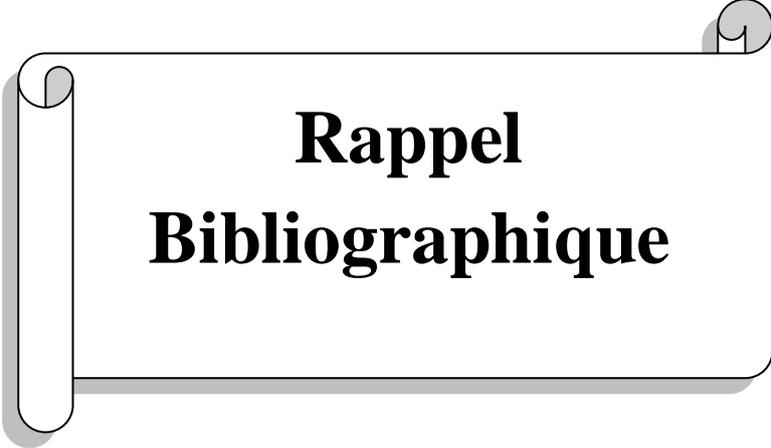
Le stress oxydatif est un facteur de risque qui occupe une place importante dans la survenue des maladies cardiovasculaires (MCV) avec génération excessive des radicaux libres. Il est dû suite à la rupture de la balance entre le système antioxydant et le système pro-oxydant en faveur de ce dernier. Les recherches menées ont montré qu'un grand nombre de pathologies, parmi lesquelles le cancer, les MCV ou bien encore le déclin de la fonction immunitaire, seraient favorisées par la production de radicaux libres (**Roberts et al., 2000**).

Le stress oxydant est noté dès les premiers stades de l'IRC, et il est fortement majoré par les phénomènes de bio-incompatibilité des membranes au moment de la dialyse (**Libetta et al., 2011**). Son résultat est une augmentation de la concentration plasmatique des produits de

la peroxydation lipidique et de l'oxydation des protéines altérant la membrane de l'endothélium vasculaire, attirant les macrophages et accentuant une réaction inflammatoire (**Nishizawa et Koyama, 2008 ; Park *et al.*, 2012**). Plusieurs études récentes ont montré que l'augmentation du stress oxydant contribue à une morbidité et mortalité cardiovasculaires excessives chez les patients en IRC (**Sasaki *et al.*, 2020**).

Ce travail avait pour but d'expliquer le rôle du stress oxydant dans la survenue des complications CV chez les hémodialysés. La MCV est la principale cause de décès chez les femmes (**OMS, 2019**). Pour des raisons préventives à cause de la pandémie du COVID-19, on s'est limité dans notre travail à présenté un cas, celui d'une patiente hémodialysée ayant présenté certaines issues cliniquement indésirables susceptibles de révéler un état vasculaire et / ou métaboliques défavorables.

De façon intéressante, nous montrons la nécessité de prendre en compte ces interférences entre pathologies et facteurs de risques, et d'apporter quelques éléments de compréhension du rôle des marqueurs de stress oxydant dans le développement de ces contraintes pathologiques.



**Rappel
Bibliographique**

I. Le rein

I.1. Anatomie rénale

Au nombre de deux, les reins sont situés dans la partie arrière de l'abdomen au niveau des deux dernières côtes, de chaque côté de la colonne vertébrale (région lombaire supérieur). Chaque rein, en forme de haricot, pèse environ 150 à 250 g chacun et mesure en moyenne 12 cm de longueur, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur. Le rein est recouvert d'une capsule rénale de nature fibreuse qui adhère à l'organe par un tissu conjonctif. Le hile rénal représente la jonction du rein, de l'uretère et du bassinet et contient aussi l'artère et les veines rénales (Quern et Valiquette, 2012). Ils occupent chacun une loge rénale, le rein droit est situé plus bas que le rein gauche dans environ 65% des cas (Gilroy *et al.*, 2010).

I.2. Morphologie du rein

Une coupe transversale du rein montre, deux éléments (fig.1) :

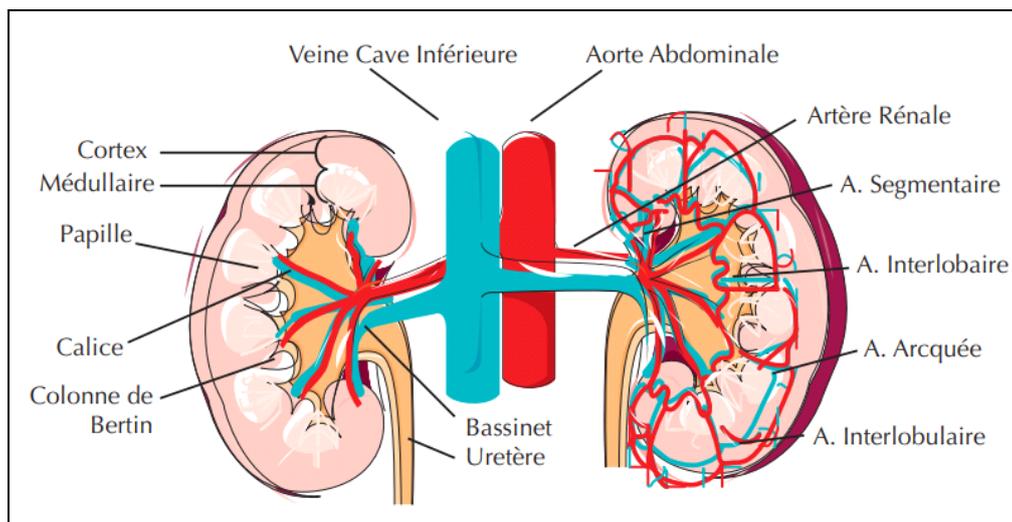


Figure 1: Anatomie et vascularisation rénale (Gueutin *et al.*, 2012)

- Une cavité, le sinus rénal, dont l'origine est le hile ;
- Un tissu, le parenchyme rénal constitué de deux zones distinctes, le cortex rénal en périphérie et la médulla au centre, bordant le sinus rénal.

Le parenchyme est la partie du rein qui lui permet d'assurer ses fonctions. Le cortex est large d'environ 1cm et est situé sous la capsule fibreuse. Il reçoit des stries radiaires provenant de la médulla subdivisant le cortex en éléments pyramidaux appelés « pyramides

de *Ferrein* ». La médulla est constituée de segments coniques appelés « pyramides de *Malpighi* » au sein de laquelle se trouve le glomérule, ce dernier est un réseau de capillaires artériels. La médulla et le cortex de chaque rein est formé de millions de filtres minuscules appelés néphrons. (Moulin et Peraud, 2007).

I.1.1. Le néphron

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein ; chaque rein en contient environ 400 à 800 000. Il s'agit d'un tube fermé à une extrémité et s'ouvrant dans un tube collecteur de l'autre extrémité (fig.2).

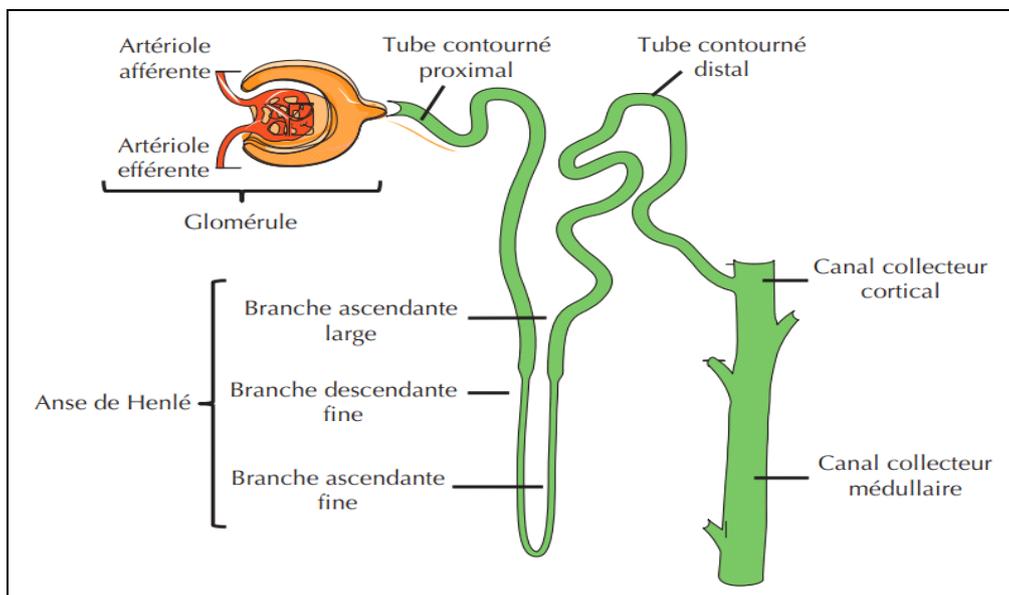


Figure 2 : Schématisation d'un néphron (Gueutin *et al.*, 2012)

Chaque rein comprend un glomérule et un tubule qui le suit. Les principaux rôles ; qui sont la filtration du sang ainsi que la sécrétion et la réabsorption des métabolites, permettent au rein de jouer un rôle essentiel dans l'homéostasie du milieu intérieur (Lacour, 2013). La vascularisation rénale est assurée par la veine rénale. L'artère rénale, qui est une branche de l'aorte abdominale est à la fois nourricière et fonctionnelle (Nguyen *et al.*, 2008).

I.3. La fonction rénale

Les reins sont des organes vitaux qui assurent deux fonctions majeures, l'une excrétoire et l'autre endocrine. Le rôle le plus connu des deux reins est la production de l'urine. Les bassinets et les uretères la drainent vers la vessie, où elle s'accumule jusqu'à son évacuation par l'urètre. Les reins permettent l'élimination de l'eau et des ions mais également des

déchets, tels que l'urée, la créatinine et l'acide urique. Ils sécrètent également des hormones du système rénine-angiotensine (RAS), l'érythropoïétine (EPO) ainsi que des régulateurs de métabolisme phosphocalcique (calciférol), en parallèle leur système neuro-humorale systémique joue un rôle cruciale dans la maintenance de l'hémostasie corporelle qui agit sur la pression artérielle. (Mallet et Ma, 2019).

I.3.1. La filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est le volume du liquide filtré par le rein par unité de temps. Le DFG qui est considéré comme le meilleur marqueur d'évaluation de la fonction rénale (Lacour et Massy, 2013 ; Vidal-Petiot et Flamant, 2014) est classiquement estimé par la créatinine sérique, le calcul de la clairance de la créatinine à partir de la récolte des urines de 24 heures ou par la formule de Cockcroft (Lamb *et al.*, 2015).

I.3.2. La traversée tubulaire

Le tubule est composé de différents segments (tube contourné proximal, l'anse médullaire ou anse de Henlé et le tube contourné distal), qui permettent la modification de composition de l'ultra-filtrat glomérulaire par phénomène de sécrétion et de réabsorption entre le fluide tubulaire et les capillaires aboutissant à l'urine définitive. Le contrôle de ces échanges est assuré par des hormones et des médiateurs, locale ou non (Lacour, 2013).

I.3.3. Les fonctions endocrines du rein

Les fonctions endocrines les plus importantes du rein, se manifestent par la production de la vitamine D, la synthèse de rénine et de l'érythropoïétine (EPO).

I.3.3.1. Métabolisme phosphocalcique

a. La régulation du phosphore

Le rein joue un rôle clé dans l'homéostasie du phosphate grâce au processus de réabsorption de néphron, ceci est étroitement régulé par des facteurs hormonaux ainsi métaboliques dont on peut citer principalement l'hormone parathyroïdienne (Blaine *et al.*, 2011).

b. La régulation du calcium

Environ 50% du calcium plasmatique est filtré à travers le glomérule rénal, 99% de ce filtrat est réabsorbé dans le tubule contourné proximal (**Mount *et al.*, 2008**). La réabsorption de cette fraction du calcium est parallèle à celle du sodium et de l'eau (**Felsenfeld *et al.*, 2013**).

c. La parathormone

La parathormone (PTH) est sécrétée par les principales cellules de la glande parathyroïde, elle possède un effet hypercalcémiant et hypophosphorémiant. Au niveau rénal, elle améliore la réabsorption du calcium et réduit la réabsorption du phosphate en stimulant l'activation de la vitamine D (**Goodman *et al.*, 2008**) (**fig.3**).

I.3.3.2. Synthèse de la rénine

La rénine est une protéase sécrétée par les cellules juxta glomérulaires avec activité catalytique dans les étapes de limitation de la vitesse du système rénine-angiotensine, jouant ainsi un rôle crucial dans la stabilisation de la pression artérielle (**Sayer et Bhat, 2014**).

I.3.3.3. Synthèse de l'érythropoïétine

L'érythropoïétine est une glycoprotéine hormonale produite par des fibroblastes du cortex rénale suite à une hypoxie. Elle agit sur la moelle osseuse, inhibe l'apoptose des progéniteurs érythroïdes et elle maintient la maturation et la production des érythrocytes qui assurent le transport de l'O₂ (**Jelkmann *et al.*, 2011**).

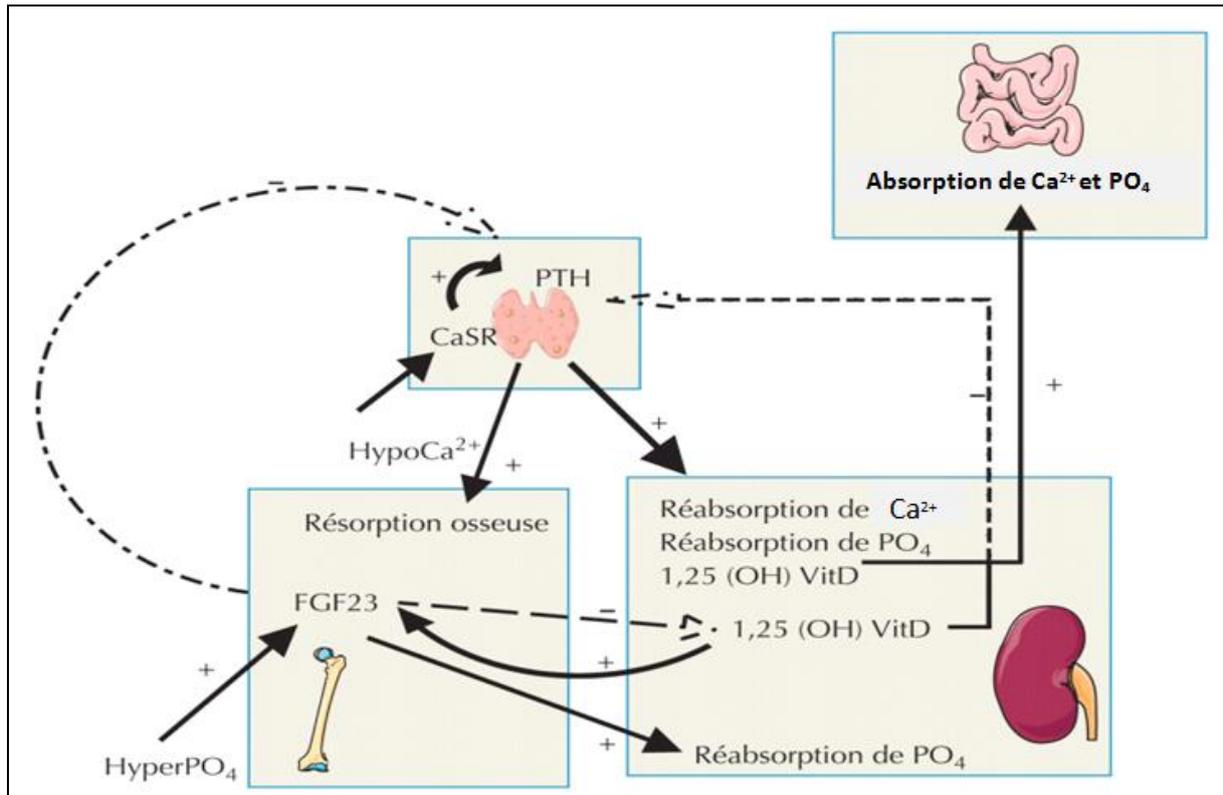


Figure 3 : Métabolisme phosphocalcique (Gueutin *et al.*, 2012).

I.4. Physiopathologie rénale

La classification des néphropathies repose généralement sur les données histologiques de la biopsie rénale (Caille *et al.*, 2007). Les néphropathies résultent de diverses agressions : génétiques, congénitales du développement de l'appareil urinaire, les infections, certains médicaments, les maladies hématologiques (lymphome) et vasculaires (HTA), les toxines et les maladies auto-immunes (Suc *et al.*, 2001).

Dans le cas physiopathologique, la diminution rapide du taux de filtration glomérulaire au dessous de 60 ml/min/1.73m² de surface corporelle depuis plus de 3 mois (Mohanram *et al.*, 2005), est généralement suivie par des lésions et/ou une inflammation tubulaire, une glomérulosclérose, et des microcirculations altérées ainsi qu'une diminution du débit sanguin rénale, ce qui engendre une lésion rénale aiguë (Basile *et al.*, 2012). Ces symptômes sont associés à une perte de contrôle des équilibres acido-basique, hydro-électrolytiques et hormonaux (Jacobs *et al.*, 2005), ce qui conduit à diverses complications, dont l'accumulation des déchets du métabolisme et de l'eau, ainsi que l'anémie (Jungers *et al.*, 2011) et avec une

perte régulière de nombreux néphrons fonctionnels qui se traduit par une augmentation progressive des taux plasmatiques de la créatinine (**Lacour et Massy, 2013**).

Lorsque l'atteinte rénale survient brutalement, notamment sous une forme anurique, nous sommes en présence d'une insuffisance rénale aiguë et lorsqu'elle se constitue lentement, sur plusieurs mois ou années, il s'agit d'une insuffisance rénale chronique (IRC). Les marqueurs d'atteinte rénale peuvent être des anomalies morphologiques à l'échographie rénale, histologiques ou biologiques ; protéinurie, albuminurie, hématurie et leucocyturie. L'évolution clinique terminale varie considérablement entre les différentes formes d'atteintes rénales (**Vidal-Petiot et Flamant, 2014**).

L'IRC n'entraîne que peu de symptômes cliniques jusqu'à ce que les lésions touchent plus de 80% des néphrons c'est alors que des troubles vont apparaître : troubles digestifs (nausées, vomissement, diarrhées, hémorragies), des amaigrissements, troubles neurologiques, osseux et des infections urinaires (**Merlo et al., 2007**). L'IRC a été déclarée par l'OMS (2018) comme une menace pour la santé publique mondiale, pouvant toucher un large nombre de personnes adultes. Toutefois, il est important de noter qu'il existe un déclin naturel de la fonction rénale à partir de 40 ans qui est indépendant de toute maladie rénale (environ 0.75 à 1 ml/min/an après 40-50 ans mais très variable) (**Floege et al., 2010**).

I.5. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique

Il est important de dépister l'altération de la fonction rénale le plus tôt possible afin de mettre une stratégie de contrôle pour soit stabiliser soit ralentir la progression de l'IRC.

Le diagnostic est établi à partir des critères suivants :

- Antécédents de néphropathie,
- Syndrome urémique,
- Hyper-échogénicité rénale avec perte de la différenciation cortico-médullaire,
- Baisse de la filtration glomérulaire avec une augmentation importante et parallèle de l'urée sanguine et de la créatininémie (**Diallo et al., 1997**).

I.5.1. Mesure du débit de filtration glomérulaire

En pratique rénale courante, le DFG est calculé à partir du dosage de la créatininémie en utilisant différentes équations : équation de *Cockcroft et Gault* (**Cockcroft et al., 1976**), la formule MDRD à quatre variable (sexe, ethnique, âge et créatinine plasmatique) et la formule en utilisant des techniques enzymatiques CKD-EPI (**Levey et al., 2009**).

La créatinine est le produit du métabolisme de la créatinine musculaire, ce qui la rend fortement liée à la masse musculaire (**Inker et al., 2012**). Pour un même individu, cette production est relativement stable sur le nyctémère et dans le temps sur de courtes périodes. Mais, il existe des facteurs de variations en particulier après des repas riches en créatine (**Lamb et Price, 2012**), ou après un effort musculaire intense. Dans le plasma, la créatinine circule sous forme non liée aux protéines du fait de son faible poids moléculaire, donc elle est librement filtrée et excrétée dans les urines sous forme non modifiée. La sécrétion de créatinine est en partie dépendante du niveau de la fonction rénale, son débit de sécrétion augmente avec la baisse du DFG (**Lamb et al., 2009 ; Martin, 2011**).

I.5.2. Calcul de la clairance

Pour calculer la clairance urinaire d'un marqueur de filtration endogène comme la créatinine on procède à la collecte d'urine chronométrée de 24 heures simultanément avec un prélèvement sanguin qui est le plus privilégié sans administrer un quelconque marqueur exogène (**Mohanram et al. 2005**). La valeur du DFG estimée dépend très étroitement de la qualité du dosage de la créatininémie (**Michel et al., 2010**).

I.6. Classification de l'IRC

La dernière mise à jour recommandée par KDIGO (2012), est de classer les patients en fonction de leur DGF et de leur degré d'albuminurie (**Levey et al., 2011**) (**Tableau I**). La classification universelle utilisée aujourd'hui distingue cinq stades dans l'IRC qui correspondent aux situations caractérisées par la présence de signes de néphropathie ou par une diminution du DFG (signes biologiques). Le stade 1 et 2, correspondent à la présence de signes de néphropathie sans altération de la fonction rénale ou une réduction minimale du DFG respectivement. Le stade 3, correspond à une réduction modérée du DFG, le stade 4

correspond à une réduction sévère du DFG et le stade 5, ont est en face d'une IRCT (DFG<15ml/min/1.73m²) qui nécessite soit une dialyse, soit une transplantation rénale (Levey *et al.*, 2011).

Tableau I : Classification de la maladie rénale chronique et estimation du risque relatif (KDIGO, 2012)

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

I.7. Epidémiologie de l'insuffisance rénale

En 2018, les maladies rénales sont estimées d'environ 850 million de cas dans le monde, un chiffre important en augmentation progressive durant ces dernières années (ERA-EDTA, 2018). Cette augmentation s'explique par plusieurs phénomènes ; le vieillissement de la population, l'augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes et le diabète de type 2 (Floege *et al.*, 2010). La prévalence de l'IRC varie d'un pays à un autre et l'accès aux soins dépend du niveau socio-économique du pays concerné. En Algérie, en 2016, plus de 23.957 patients ont été traités par épuration extra-rénale et greffe rénale dont pré 91.8% par hémodialyse, 2.5% par dialyse péritonéale et 5.6% par greffe rénale (Rayane, 2016). Aux États-Unis (Coresh *et al.*, 2007) et en Europe (Meguid El Nahas et Bello, 2005), la maladie rénale chronique affecte jusqu'à 13% de la population. En Afrique subsaharienne, sa prévalence hospitalière est de 7.5% selon une étude menée par Outtara *et al.* (2004).

I.8. Facteurs de risques de l'insuffisance rénale chronique

Un facteur de risque, est défini comme une condition associée à une augmentation de la maladie avec un lien supposé causal. La recherche des facteurs de risques est fondamentale car elle permet d'identifier les sujets à risque et de définir les moyens d'interventions en fonction des facteurs identifiés.

Les facteurs responsables du développement de l'IRC sont répartis en trois catégories :

- L'hypertension artérielle, anémie, dyslipidémies, hyperglycémie, le tabagisme, obésité, grossesse et protéinurie pour les facteurs modifiables.

- L'âge (>65 ans), le sexe (masculin), l'hérédité et l'ethnie (noir) en matière de facteurs de risque non modifiables.

-Les anomalies immunologiques et inflammatoires présentes au cours des glomérulonéphrites, les hépatopathies, les changements hémodynamiques consécutives à l'hypertension artérielle et les modifications métaboliques du diabète et des dyslipidémies, pour les facteurs de progression intrinsèques (**Keller *et al.*, 2010 ; Uhlig et Levey, 2012**).

I.9. Conséquences et traitement de l'insuffisance rénale chronique

Les reins assurent une triple fonction ; excrétion des déchets, régulation du bilan hydrique et électrolytes et fonction endocrinienne. L'IRC entraîne une triple anomalies dans ces trois catégories (**Cheng *et al.*, 2008 ; Appel *et al.*, 2010**). Elle s'accompagne souvent d'une baisse des défenses immunitaires, ce qui va entraîner une plus grande sensibilité aux infections. D'ailleurs la vaccination contre l'hépatite B est conseillé pour éviter le risque de contamination par ce virus, notamment chez les sujets hémodialysés (**Turin *et al.*, 2012**).

I.9.1. Traitement de l'insuffisance rénale chronique

Globalement la prise en charge des patients en IRC sont les suivants :

a).Prévention

Au stade de réversibilité : le but est d'en ralentir la progression (**Black *et al.*, 2010**).

b).Traitement diététique

Il s'agit d'une prise en charge diététique afin d'éviter tout désordre électrolytique :
Le régime en sel est en fonction du poids et de l'HTA.

Le régime en eau est adapté à la sensation de soif et de l'importance de la diurèse.

L'apport potassique est normal sauf au stade ultime où sont à proscrire le chocolat, les fruits frais, les fruits et légumes secs. L'apport calorique doit être : 30-35 cal/Kg/j (**Menon et al., 2009**).

La restriction protidique sera limitée comprise entre 0.8 et 1 g/kg/j (**Just et al., 2008**). L'apport glucidique doit être réduit au bénéfice d'un apport lipidique riche en graisses insaturées pour corriger l'hypertriglycéridémie.

c). Traitement symptomatique

c).1. Hypertension artérielle (HTA) : son contrôle est impératif, elle ne devrait pas dépasser 130/80mmHg (**Bellomo et al., 2010**), avec utilisation des inhibiteurs de l'angiotensine II et inhibiteurs de l'enzyme de conversion (**Just et al., 2008**).

c).2. Anémie: le traitement le plus efficace est l'administration d'érythropoïétine recombinante humaine (rHuEPO) dès que le taux d'Hb est < à 10g/dl pour le maintenir entre 11 et 12g/dl (**Fehr et al., 2004**). Les facteurs d'aggravation de l'anémie doivent être recherchés et corrigés comme les carences martiale (en fer) ou vitaminique (acide folique) (**KDIGO, 2012**).

L'anémie de l'IRC est généralement monochrome, monocytaire, cependant elle peut être microcytaire en cas de carence en fer. L'anémie peut devenir macrocytaire lorsqu'un traitement par les EPO est entrepris (ils augmentent la proportion d'érythrocytes jeunes dans la circulation) (**Locatelli et al., 2009**).

c).3. Le diabète: un contrôle glycémique optimal est impératif chez les urémiques diabétiques traduits par une HbA1c <7%.

d). Traitement palliatif

Il y a 50 ans, la découverte de la transplantation rénale, de l'hémodialyse périodique et de dialyse péritonéale correspondant à l'ensemble des méthodes d'EER créait une révolution thérapeutique en montrant qu'il était possible de prolonger la vie de patients privés de toute fonction rénale en débarrassant le sang du malade insuffisant rénal des déchets azotés et de corriger plus au moins les troubles hydro-électrolytiques, phosphocalciques et acido-basiques (**Just et al., 2008**). Toutefois, ces traitements purement palliatifs n'interviennent qu'au moment où la maladie rénale est parvenue à son stade ultime sans pouvoir s'attaquer aux racines du mal et un traitement de suppléance doit être décidé (**Just et al., 2008**).

On distingue parmi ces méthodes :

d).1.Hémodialyse

Le traitement de suppléance par hémodialyse est l'alternative la plus utilisée pour corriger la défaillance des reins et filtrer le sang chez l'IRC afin de rétablir l'homéostasie. Elle réalise un échange des solutés et de l'eau à travers une membrane semi-perméable, entre le sang du malade et une solution de dialyse ; le dialysat, qui a une composition voisine de celle du liquide extracellulaire normal (**voir Annexe II**). Le dialyseur fait intervenir deux mécanismes, la diffusion et l'ultrafiltration (**Just et al., 2008**). L'hémodialyse permet des durées de survie plus longues mais elle est aussi coûteuse (**Hwang et al., 2010**).

d).2. Dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale est indiquée chez les enfants, les diabétiques et les sujets âgés athéromateux. Méthode dans laquelle les transferts péritonéaux provoqués par l'irrigation de la cavité péritonéale se font essentiellement à partir du sang qui circule dans le lit capillaire situé sous le mésothorium péritonéal. Cette technique de dialyse qui est moins utilisée, permet un traitement à domicile et elle est mieux tolérée que l'hémodialyse (**Canaud et al., 2014**).

d).3.Transplantation rénale

La transplantation représente la meilleure forme de réhabilitation du patient (**Collins, 2010**).

I.9.2. La bio-incompatibilité des membranes de dialyse

La membrane de dialyse joue un rôle d'une part, dans la surproduction des RL induisant un stress oxydant, et d'autre part, par l'accumulation des produits bactériens dans le dialysat qui, en traversant la membrane de dialyse induit un état inflammatoire chronique caractérisé par des niveaux élevés de protéine C réactive C (CRP) ou par la protéine sérum amyloïde A (SAA) majoritairement produite par le foie (**Sulima et Stenvinke, 2008**), conduisant à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, de l'interleukine 1 (IL-1), l'interleukine 6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale (TNF- α) (**Pereira et al., 1994 ; Stenvinke et al., 2005**).

II. Maladies cardiovasculaires

Les MCV sont des maladies non transmissibles, définies selon l'OMS (2011) comme l'ensemble des troubles cardiaques et vasculaires qui atteignent les fonctions du cœur. Le mécanisme le plus impliqué dans les MCV dans le monde est l'athérosclérose (ANAES, 2004). Différents organes peuvent ainsi être touchés : le cerveau, le cœur ou les artères périphériques avec l'artériopathie (Emmerich, 1998). Les MCV sont la première cause de morbidité et de mortalité dans le monde, en 2012 on a estimé à 17,3 millions le nombre de décès qui leur est imputable, soit 30% de la mortalité mondiale totale (OMS, 2015). En Algérie, une étude de 2016 a montré que les MCV représentent la cause de 36% des cas de mortalité (OMS, 2016).

II.1. Facteurs de risques cardiovasculaires

Les facteurs de risques non modifiables ; L'hérédité (antécédents familiaux), l'âge et le sexe (Emmerich, 1998). Dans la population générale, on retrouve 14% d'antécédents familiaux. Ils reflètent cependant à la fois une susceptibilité génétique et les habitudes de vie familiale (alimentaire par exemple) (Murabito *et al.*, 2012). Avant 70 ans, deux tiers des infarctus surviennent chez l'homme qui est exposé à un risque plus élevé d'athérosclérose que la femme. Cette protection diminue voir disparaît après la ménopause (Amouyel, 2005).

Les facteurs de risques modifiables :

- a). L'**HTA**, est fréquente, son impact cardiovasculaire est cérébrale (AVC), cardiaque et rénal. La prévalence de l'HTA augmente avec l'âge, le poids et le sexe (homme) pour atteindre un plateau après 60 ans.
- b). Les **dyslipidémies** : élévation du cholestérol total, du LDL-cholestérol et la diminution du HDL.
- c). Le **diabète** : de type I et II sont associés à une augmentation importante du risque CV.
- d). Le **tabagisme** : en plus de son effet cancérique, il s'agit d'un facteur majeur actif ou passif responsable d'environ 10% des affections CV (Emmerich, 1998).

Les autres facteurs nommés discutés :

Syndrome métabolique (élévation des triglycérides, les lipoprotéines LDL), risque biochimique (élévation de l'homocystéine, l'hypertriglycéridémie, les marqueurs de l'inflammation (CRP, IL-6) ; insuline, rénine (plasmatique) et les facteurs infectieux

(*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Cytomégalo virus*...) (Kalra, 2004 ; Strang et Schunkert, 2014).

D'autres facteurs prédisposés :

La dépression, l'hostilité, le stress, l'irritabilité, la sédentarité, la consommation d'alcool et l'origine géographique (Carney *et al.*, 2002) (fig.4).

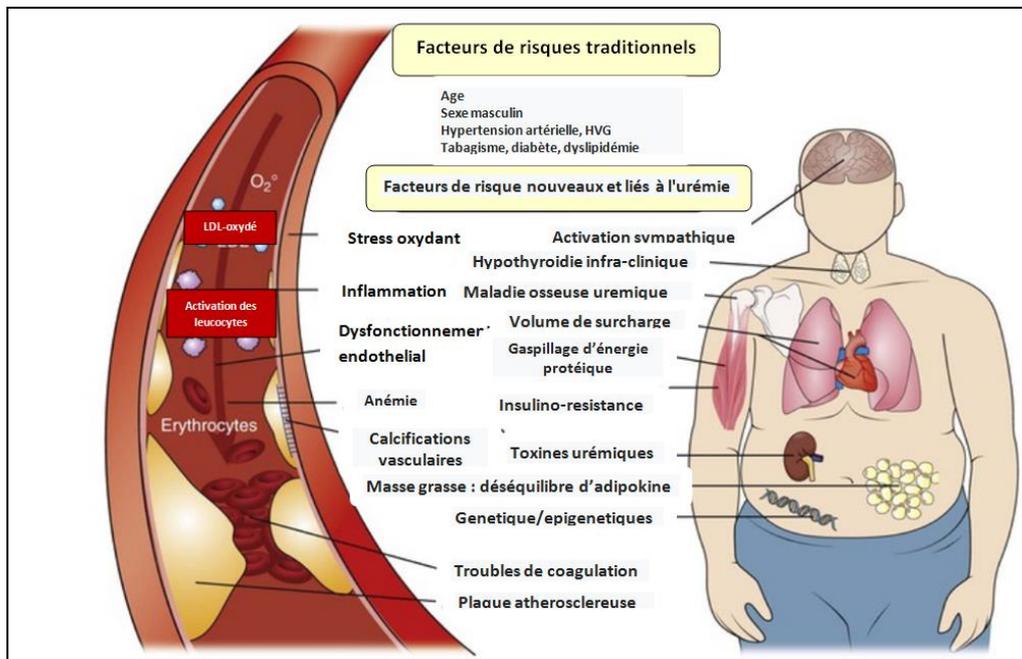


Figure 4: Présentation schématique des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels et non traditionnels dans les maladies rénales chroniques (Stenvinkel *et al.*, 2008).

II.2. Prévention cardiovasculaire

Une approche multidisciplinaire est recommandée pour le contrôle des facteurs de risque associés à la MCV, le régime alimentaire, l'exercice et l'activité physique et le comportement sédentaire. Une approche de soins multidisciplinaire présente une stratégie efficace de prévention des maladies cardiovasculaires (Arnett *et al.*, 2009).

La recommandation de l'OMS pour l'adulte consiste à pratiquer au moins 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée (exemple : marche) ou 60 minutes d'activité physique intense (exemples : natation, vélo, course à pieds) par semaine (OMS, 2018).

Comme bénéfique la réduction de la surcharge pondérale (**Wing, 1999**), la baisse de la pression artérielle (**Turner, et al., 2000**), la diminution du LDL-cholestérol et augmentation du HDL-cholestérol (**Kelley et Kelley, 2006**) et la baisse de la glycémie à jeun (**Tuomilehto et al., 2001**).

Un régime alimentaire sain est un élément clé du contrôle des MCV, notamment des stratégies comportementales sont recommandées par une participation personnelle pour freiner la progression de ces complications.

II.3. Complications cardiovasculaires chez les hémodialysés

II.3.1. Cardiopathie urémique

L'ensemble des complications cardiaques associées au syndrome urémique se définissent comme des modifications structurales et fonctionnelles au niveau du cœur dont on peut citer l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) (**Bello et al., 2011**). Le syndrome urémique ou l'urémie est due à une rétention des toxines urémiques ou des déchets organiques dans le flux sanguin, l'une des conséquences d'une chute de la fonction rénale. Elle peut être à la fois une cause et une conséquence de l'inflammation et le stress oxydant chez les sujets atteints d'une IRC.

Les études à travers le monde, ont confirmé que les MCV représentent chez les dialysés 40 à 50% de toutes les causes de décès (**Levey et Eknoyan , 1999**). Un patient urémique à plus de risque de mourir d'une atteinte CV que d'atteindre le stade de la dialyse (**Go et al., 2004**). En 2013, 1.2 million des décès dans le monde ont été causés par une MCV liée a l'IRC (**Mills et al., 2015**).

II.3.2. Vasculopathie urémique

Il s'agit de l'ensemble des complications de la paroi vasculaire causées par l'accumulation des toxines urémiques vasculaires chez les patients atteints d'une IRC conduisant à des anomalies structurales (augmentation du collagène et d'élastine) et métaboliques (calcification artérielle) de la paroi vasculaire qui termine par développer une athérosclérose et une rigidité artériel. A l'état normal, la paroi vasculaire assure une fonction principale dont la régulation de la pression artérielle et le flux sanguin (**Gross et al., 2015**).

II.4. Facteurs de risques cardiovasculaires chez l'insuffisant rénal

Chez les patients hémodialysés, l'HTA et la néphropathie diabétique sont très fréquentes et représentent la cause majeure d'un dysfonctionnement cardiaque chez l'hémodialysé. En ligne de mire ; le vieillissement de la population, le surpoids et l'obésité, le type d'alimentation, la sédentarité, le tabagisme et une consommation d'alcool (**Foley et al., 1997**).

Certains facteurs, sont dits non traditionnels, on cite :

a). Inflammation chronique : du à une augmentation du taux de la CRP stimulée par l'IL-6 chez l'hémodialysé est associée a un risque de mortalité cardiovasculaire très élevé (**Levin, 2013**) (fig.5).

b). Anémie : un facteur majeur et indépendant d'HVG et de mortalité tant chez les patients dialysés que chez les IRC non dialysés (**Pokhrel et al., 2019**).

c). La dyslipidémie : elle est retrouvée chez 50-70% des patients atteints d'IRC (**Charriere et al., 2009**). Les travaux de **Mekki et al. (2009)**, réalisés pendant 9 ans sur des patients de l'ouest Algérien atteints d'IRC ont montré que la dyslipidémie est fréquente et se manifeste dès le stade modéré de l'IRC.

d). Stress oxydant : la perte progressive de la fonction rénale augmente la concentration des pro-oxydantes, ce déséquilibre favorise un état de stress qui peut induire des dommages cellulaires et tissulaires et parallèlement provoquer des complications cardiovasculaires (**Madore, 2005**).

e). Autres facteurs : Sexe masculin, âge, les anomalies du métabolisme phosphocalcique, la fistule artério-veineuse (FAV), etc. (**Charms et al., 1992**).

II.5. Relation entre l'inflammation et le stress oxydant

II.5.1. Réaction inflammatoire

L'inflammation chronique est une pathologie fréquente chez le patient IRC dès les premiers stades un état inflammatoire chronique s'installe dû à l'activation des monocytes/lymphocytes avec production de cytokines pro-inflammatoire favorisant le stress oxydant (SO). Ce processus pathologique implique des réactions cytologiques et histologiques qui se produisent dans les vaisseaux sanguins et les tissus environnants en réponse à une lésion (**Hamlett et Haragsim, 2007**).

Le stress oxydant et l'état inflammatoire chronique au cours de l'IRC contribuent à l'initiation aux premiers étapes de l'athérogenèse (fig.5), au cours de l'IRC, le stress oxydatif est l'une des principales causes de la dysfonction endothéliale conduisant à la diminution de la vasodilatation de la paroi artérielle (Zimmermann *et al.*, 1999 ; Massy *et al.*, 2009).

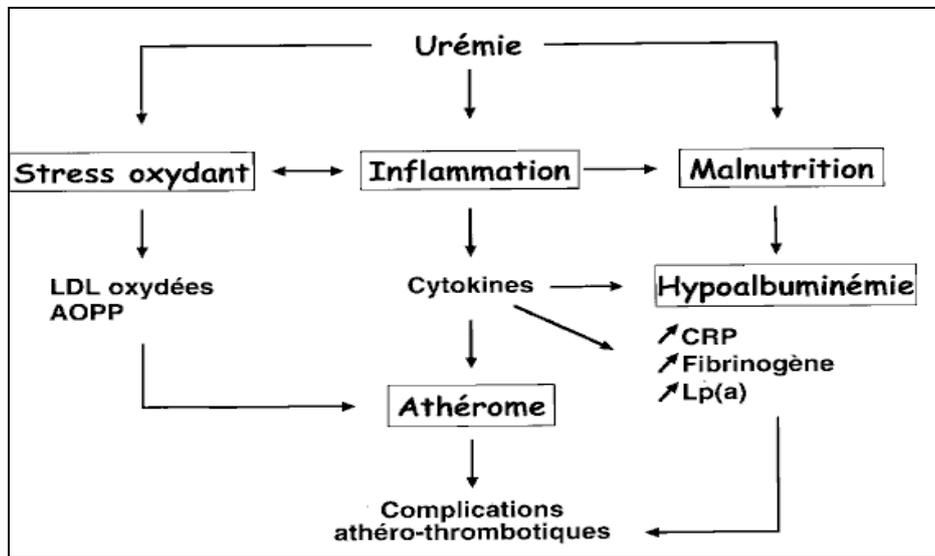


Figure 5: Relation entre urémie et stress oxydant dans la formation des athéromes (Jungers *et al.*, 2000)

II.5.2. Stress oxydant

Le terme stress a été utilisé pour la première fois par le Pr. Hans Selye en 1946 pour désigner une exposition au stress. Au milieu des années 50 parmi les premiers, Gerschman *et al.*, avaient déjà évoqué la toxicité de l'oxygène ainsi que la théorie des radicaux libres pour expliquer le processus de vieillissement via la production de RL et d'espèces réactives d'oxygène (ERO). En 1991, Sies a défini la notion de stress oxydant comme l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des espèces oxygénées activées suite à un déséquilibre lié, soit à une production accrue d'ERO à cause de certains facteurs (La pollution, le tabagisme, une consommation excessive d'alcool, la prise de pilule contraceptive, l'exposition immodérée au soleil ou à des radiations sans protection suffisante, etc), soit à une diminution de la capacité de défense antioxydant (McCord et Fridovich, 1969). Malgré que l'oxygène est une molécule indispensable à la vie, il présente une toxicité pour l'organisme (par exemple lors d'une alimentation pauvre en fruits et légumes) (Defraigne et Pincemail, 2008) (fig.6).

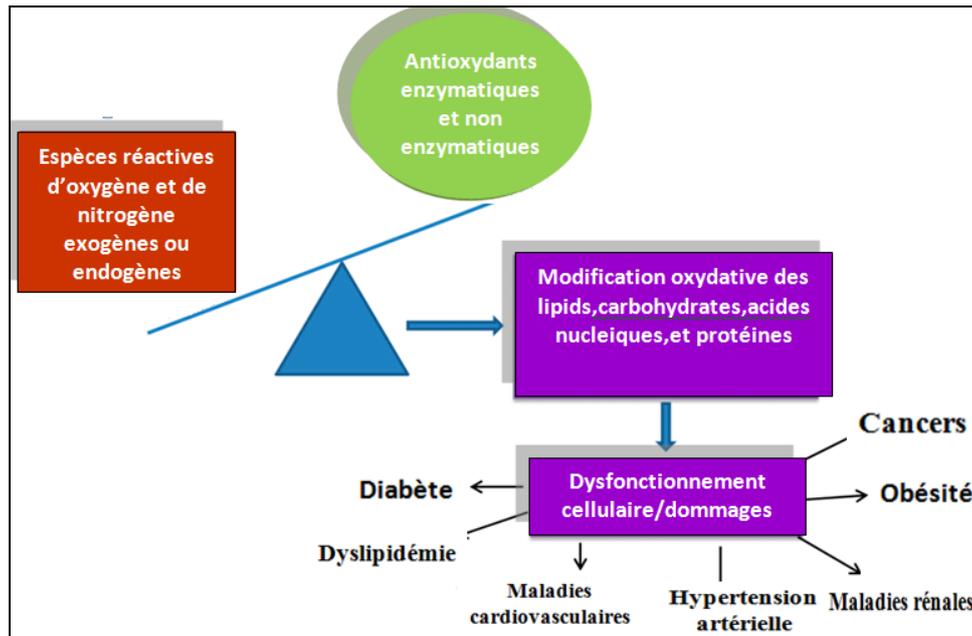


Figure 6 : Déséquilibre entre les radicaux libres et les systèmes antioxydants (**Pellegrino et al., 2019**)

Le stress oxydatif est un mécanisme physiopathologique et non pas une maladie. En effet c'est l'augmentation en espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les espèces réactives de l'azote (ERN) mal maîtrisée qui favorise l'apparition d'une maladie ou d'un vieillissement accéléré par une surabondance des radicaux libres (RL) (**Defraigne et Pincemail, 2008**). Les ERO augmentent la peroxydation des lipides cellulaires et l'oxydation des protéines et de l'ADN, majorent la production locale de métalloprotéases, fragilisent la plaque d'athérome et favorisent la fragmentation des fibres d'élastine dans la paroi vasculaire (**Coll et al., 2010**).

La source la plus importante des RL sont les protéines des réactions d'oxydoréduction de la chaîne respiratoire présente sur la membrane interne mitochondriale (**Romano et al., 2010**). Par conséquent, les modifications de la chaîne de transport d'électrons représentent la première cause de l'augmentation de la production des RL. Une autre source des ERO/ERN, sont les globules blancs, les neutrophiles utilisent les RL oxydants (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, hydroxyle) pour lutter contre les bactéries, c'est un passage d'un état de repos à un état actif ce qui augmente considérablement leur consommation d'O₂. Conséquence de ce déséquilibre est la production massive des ERO et la libération d'enzymes protéolytiques (élastase, myéloperoxydase) (**Robinson, 2009**).

II.5.2.1. Les espèces réactives

Les entités oxydantes sont des radicaux libres ; espèces chimiques (atome ou molécule) possédant un ou plusieurs électron (s) non apparié (s) sur une orbitale, ce qui les rend très instables et d'une grande réactivité et donc une durée de vie très courte de l'ordre de 10^{-3} à 10^{-6} secondes. Ces espèces réactives tentent de récupérer des électrons pour se stabiliser à partir d'autres molécules stables ce qui déstabilise la molécule attaquée et la transforme en radical (Delattre *et al.*, 2005) (fig.7).

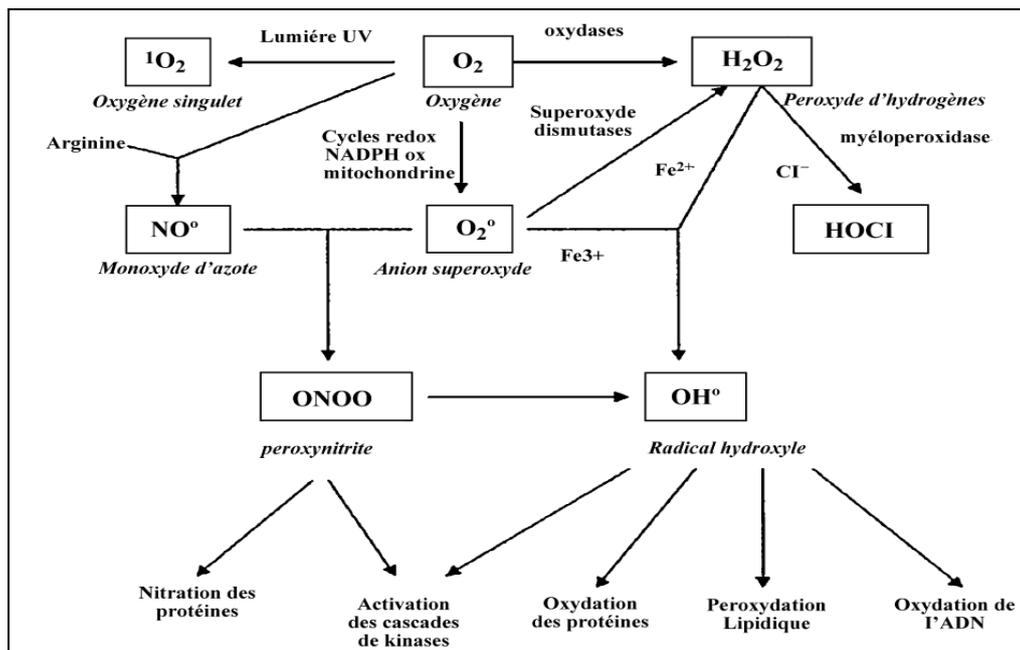


Figure 7: Origines des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie (Favier, 2006)

En raison de la grande réactivité des ERO, de nombreuses cibles biologiques (lipides, protéines, acides nucléiques et sucres) risquent d'être attaqués par les ERO (Levine *et al*, 1990 ; Yamamoto, 1991 ; Halliwell, 1999), aboutissant ainsi à l'apparition de plusieurs maladies tels que les cancers, le diabète et les MCV.

II.5.2.2. Les antioxydants

Un antioxydant est une substance qui retarde ou empêche l'oxydation d'un substrat oxydable ; protéines, hydrates de carbones et acides gras (Dekkers *et al*, 1996). Le GSH constitue l'antioxydant principal de l'organisme d'autant qu'il est aussi le cofacteur de toute

une série d'enzymes antioxydantes (glutathion peroxydases, glutathion réductase, thiorédoxines et peroxyrédoxines) (**Defraigne et Pincemail, 2008**).

Notre organisme dispose d'un système de défense contre les RL, à savoir les antioxydants enzymatiques (comme la SOD, GPX et Catalase) et non enzymatiques (comme la GSH, acide urique, bilirubine).

Les protéines à activité enzymatique ; dont le rôle consiste à dégrader les substrats oxydés en offrant un e⁻ stabilisant ainsi les RL et les empêchant d'altérer les composants cellulaires. Les molécules non enzymatiques : des vitamines, des oligo-éléments (Se, Zn) et des protéines (ferritine, transferrine).

Avec l'identification durant l'entre-deux-guerres des vitamines C (**Szent-Györgyi, 1928**) et E (**Fryer, 1992**) qu'est apparue l'importance des antioxydants en biochimie. Une multitude d'antioxydants proprement dits sont le plus souvent apportés par notre alimentation. Des antioxydants comme la vitamine C (acide ascorbique) ou E (tocophérol) ou les caroténoïdes (provitamine A), ubiquinone, polyphénols, la coenzyme Q-10 et les protéines thiols (SH) sont aussi des molécules antioxydantes. S'y ajoutent quelques oligoéléments (sélénium, cuivre et zinc) qui sont les cofacteurs de divers enzymes à activité antioxydante (**Defraigne et Pincemail, 2008**).

II.6. Stress oxydant chez l'insuffisant rénal chronique

Les patients atteints d'IRC accumulent des toxines de petits poids moléculaire (<34Kda) ayant une activité pro-oxydante (**Descamps-Latscha et Witko-Sarsat, 2003**). Leur fonction ne semble pas être affectée par l'activité antioxydante des vitamines C, E et de la GSH où les concentrations de ces derniers sont réduites chez ces patients (**Deved et al., 2009**). Le glutathion représente l'un des systèmes naturels de défense antioxydants le plus important qui peut empêcher l'accumulation de peroxy-nitrite. En revanche, les études ont montré que sa synthèse diminue dès le stade précoce de l'IRC (**Kim et al., 2010 ; Libetta et al., 2011**).

Le stress oxydant observé chez les dialysés révèle des troubles métaboliques associés d'une part à l'urémie et d'autre part au processus de dialyse. Il est connu qu'à chaque séance de dialyse, il y aura une genèse de production d'oxydants chez les sujets ayant un déficit en antioxydant (**Locatelli et al., 2003**) (**fig.8**).

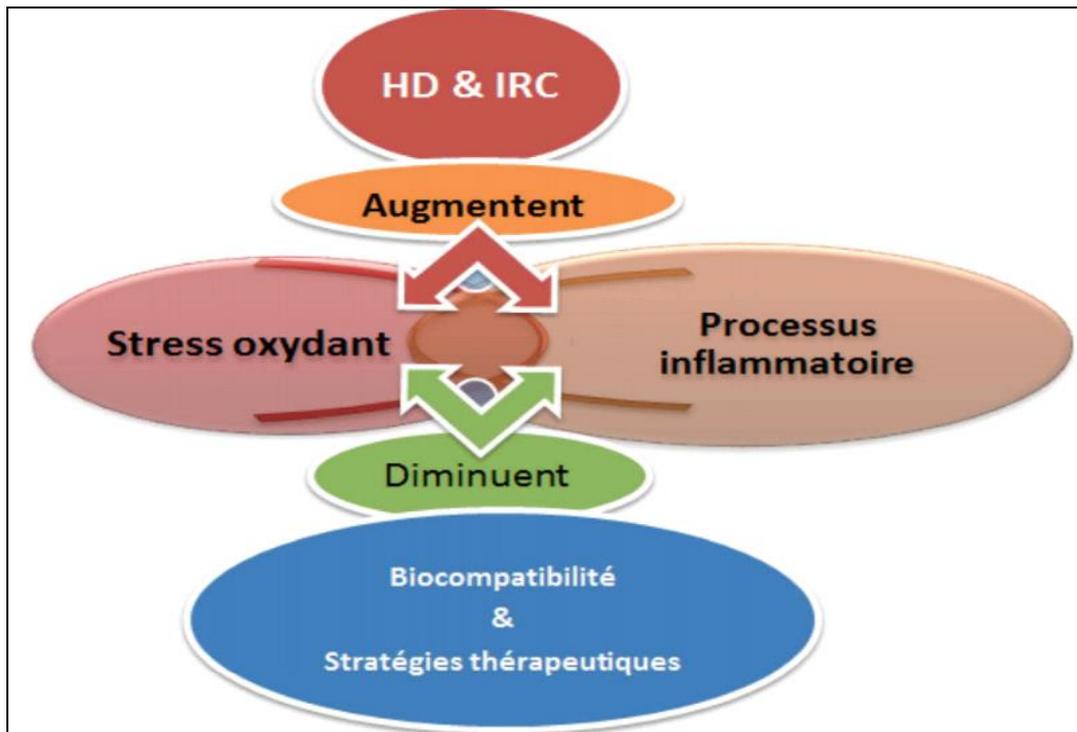
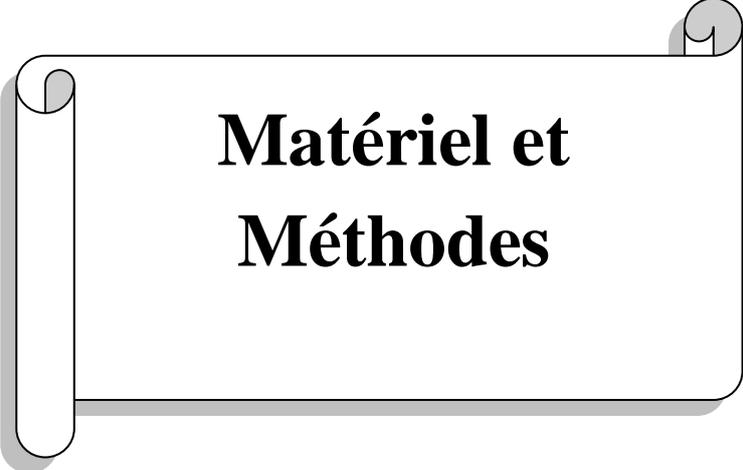


Figure 8 : Schéma illustrant le stress oxydant et le processus inflammatoire chez les hémodialysés, et les différents facteurs qui les influencent (Belaïch et Boujraf, 2016).

II.6.1. Stress oxydant et malnutrition chez les hémodialysés

Avec l'accès aux méthodes de dialyse, le régime restrictif de l'IRC s'est élargi sans toutefois régler le problème de la malnutrition. Les patients dialysés sont en fait encouragés à maintenir un régime avec des taux élevés en phosphore et en protéines jusqu'à 1.3g/Kg/j (Lindsay *et al.*, 2003). Cette dernière de nature calorico-protidique est imputable à la fois à l'effet catabolique de l'IRC et à l'anorexie. Un cholestérol bas (inférieur à 1.50g/l) est un indice d'une malnutrition sévère (Moe *et al.*, 2011).

Un autre facteur au cours des séances d'hémodialyse ; les phénomènes de bio-incompatibilité, qui stimulent la catabolisme musculaire et l'adjonction du glucose au dialysat peut limiter la déperdition des acides aminés (Nickolas *et al.*, 2011). Plusieurs études ont établi la synergie entre le SO et la réponse inflammatoire systémique. Le peroxyde d'hydrogène, peut activer la voie de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires ce qui entraîne l'amplification de la cascade inflammatoire (Tarakçioğlu *et al.*, 2003).



**Matériel et
Méthodes**

I. Lieu de travail

Il s'agit d'une étude observationnelle menée au CHU de Hussein Dey- hôpital Pr. Neffisa Hamoud, ex Parnet, à Alger, service Néphrologie-Dialyse du cas d'une patiente dialysée et souffrant de complications secondaires. Nous avons consulté son dossier médical qui comporte un bilan détaillé de son état de santé de l'année 1984 à 2020. Notre étude s'est limitée aux données des deux dernières années.

II. Patiente et Observations

II.1. Description du cas

Les paramètres suivants ont été recueillis : âge de la malade, le sexe, l'ancienneté de la maladie, la nature de l'atteinte rénale, les paramètres biologiques dosés, les critères de nutritions et les données échographiques (**voir Annexes III et IV**).

Notre patiente X à 52 ans est une femme au foyer. Elle ne fume pas et elle ne consomme pas d'alcool. Elle a été traitée au préalable pendant 20 ans en hémodialyse.

Nous rapportons l'histoire de sa maladie :

- En 1984, un bilan rénal révèle un syndrome néphrotique, une Glomérulonéphrite aiguë (patiente mise sous Extencilline).
- En 2000, une IRCT est constatée, patiente en hémodialyse.
- Entre 2004 jusqu'à 2019, des aggravations ont été signalées et documentées :
 - Meno-métrorragies sévère, nécessitant plusieurs transfusions (2004).
 - Thrombose de la FAV humérale gauche avec ablation (2009/2010).
 - Hépatite C, hypothyroïdie infra-clinique (2011).
 - AVC transitoire (3 épisodes, 2013, 2015, 2017), avec surcharge athéromateuse calcifiée des artères carotidiennes,
 - Réalisation d'un Gortex (prothèse vasculaire) au service de Chirurgie Vasculaire CHU Tizi-Ouzou (2018). Un mois après (Mars), Gortex thrombosé en sa totalité. Echec de la tentative de ponction du Gortex, mise en place d'un cathéter Tunnélisé sur le trajet de

l'ancien cathéter qui demeure jusqu'à ce jour. Des ulcères de jambes et syndrome inflammatoire + douleur intense.

II.2. Rapport radiographique

En 2015, un examen écho- doppler cardiaque est réalisé et révèle la présence d'une surcharge athéromateuse modéré sans signe de sténose des troncs supra-aortiques.

En 2018, un scanner de l'aorte abdominale et des artères des membres inférieurs est réalisé et confirme une atteinte athéromateuse diffuse des artères des membres inférieures.

En 2019, un écho-doppler cardiologique révèle une hypertrophie ventriculaire gauche, un ventricule gauche dilaté mais avec une bonne fonction systolique. La même année, la patiente se fait opérer en urgence suite à un accident thromboembolique aiguë de la veine de l'artère humérale, revascularisation endo-vasculaire est envisagée par Fogarty et réalisée avec succès.

L'année en cours, il est noté une hémarthrose du genou gauche d'allure hémorragique au sein du muscle vaste avec la présence d'œdèmes sous cutanés diffus ainsi une HVG modérée (**voir Annexe III**).

Commentaires : notre patiente est considérée comme une personne hémodialysée.

III.Méthodes biologiques

III.1. Bilan sanguin

Il regroupe plusieurs analyses, il est rapide et effectué sur décision médicale généralement afin de confirmer ou poser le diagnostic d'une maladie. Le bilan biochimique peut être effectué à jeun depuis au moins 12 h ou non. Il existe de très nombreux types de bilans ; rénal, la NFS, le bilan hépatique, le bilan lipidique, hormonal, dosage de fer, etc.

Les valeurs de références des différents types de dosage, sont des valeurs appliquées au niveau du service de Biochimie de l'hôpital du CHU de Hussein Dey (Alger).

III.1.1. Prélèvements sanguins

Le prélèvement est pratiqué par ponction veineuse, les analyses sanguines sont effectuées sur du sérum ou plasma hépariné. Après centrifugation, le plasma est aliquoté et conservé à 4°C.

III.1.2 Bilan biochimique

Tous les paramètres biochimiques ont été mesurés à l'aide d'un automate Siemens Dimension (voir Annexe III).

III.1.3. Bilan hématologique

A partir d'une prise de sang, la goutte est étalée sur une lame pour examen microscopique et analyse de l'aspect des cellules. L'hémogramme ou NFS réalisé à partir d'une simple prise de sang dans une veine du pli du coude. Des automates permettent une analyse des différents paramètres comme la quantité d'Hb calculée en dl et son taux chez les femmes doit se situer <12g/dL (OMS, 1997). En temps normal, les GR doivent être entre $4.2 - 6.1 \cdot 10^6$ chez la femme et le taux de lymphocytes doit être situé entre 900- 5200/ μL chez les deux sexes. Ce qui représente 19 – 48% du taux total de leucocyte. Pour les monocytes de 3.4 – 9% qui correspond à de 160 – 1000/ μL et les plaquettes de $130 - 400 \cdot 10^3/\mu\text{L}$.

III.1.4. Bilan lipidique

La mesure du taux de cholestérol, nous indique aussi le LDL-c, le HDL-c et les triglycérides. La valeur normale du cholestérol T varie en fonction de l'âge et du sexe. Chez les femmes de 45-60 ans, le taux doit être compris entre 1.35 – 2.50g/l. En moyenne, on juge un bon cholestérol est compris entre 1.4 – 2.5g/l. Pour le LDL-c et HDL-c, les valeurs normaux sont à 0.5 – 1.5g/l et entre 0.35 – 0.7 g/L respectivement.

III.1.5. Bilan hormonal

Face à des signes cliniques d'une perturbation endocrinienne : fatigue, frilosité, apparition d'un goitre, etc., le dosage des hormones est préconisé. Pour la FT4, entre 20-65ans, les valeurs normales sont comprises entre 10.35 – 19.4 pmol/L.

a). La PTH

La PTH a été dosée par méthode électro-chimio-luminescence. Sa détermination fait appel à une méthode sandwich. Un anticorps monoclonal biotinylé réagit avec le fragment N-terminal (1-37) de la PTH et un anticorps monoclonal marqué au ruthénium réagit avec le fragment C-terminal. Les anticorps utilisés dans le test réagissent avec des épitopes situés dans les séquences d'acides aminés 26-32 et 37-42. Les valeurs sont de 15 – 68.3 pg/mL.

b). Vitamine D

Le dosage de la vitamine D est effectué par la méthode électro-chimio-luminescence. Sa détermination fait appel à une méthode de compétition, utilisant une protéine de capture, une protéine porteuse de la vitamine D (VDBP) marqué au ruthénium qui se lie à 25-OH vit D2 et 25-OH vit D3. Les valeurs de références pour les femmes est de 30 – 100 ng/mL.

III.2.6. Bilan martial de la ferritine

La ferritinémie permet d'établir un état des réserves en fer dans le cadre de signes cliniques laissant présager une anémie par carence en fer. Le patient ne doit pas nécessairement être à jeun, sa valeur normale chez la femme qui varie en fonction de l'âge est de 20 – 300 ng/mL.

La ferritine est habituellement dosée dans le sérum ou le plasma par titrage immuno-enzymatique (ELISA ou autre), en utilisant des anticorps anti-ferritine conjugués à la phosphatase alcaline. Le substrat chimio-luminescent génère une lumière qui est directement proportionnelle à la concentration de ferritine dans l'échantillon.

III.2.7. Bilan rénale

Créatinine

La créatinine est mesurée par la méthode cinétique de Jaffé modifiée (**Cockcroft et Gault, 1976**). En présence d'une base forte telle que NaOH, le picrate réagit avec la créatinine pour former un chromophore rouge. Le taux d'augmentation de l'absorbance à 510 nm due à la formation de ce chromophore est directement proportionnel à la concentration de la créatinine dans l'échantillon. Les valeurs sont de 4 – 12 mg/L pour femme.

IV. Marqueurs du stress oxydatif

IV.1. Myéloperoxydase (MPO) plasmatique

Le Myéloperoxydase (MPO) est une enzyme hémique fortement toxique trouvée au niveau des granules azurophiles des neutrophiles. Lors d'une infection, le MPO produit des fractions réactives tel que l'acide hypochloreux pour détruire le pathogène. En parallèle, le MPO et ses dérivés peuvent être pathogène et cause l'inflammation et des lésions tissulaires (**Strzepea et al., 2017**). Sa mesure permet l'évaluation du stress oxydant généré par cette enzyme (**Borregaard et Cowland, 1997**). Le dosage du MPO est réalisé par méthode enzymatique colorimétrique à 460 nm, où le surnageant est mélangé avec un tampon phosphate contenant de l'O-dianizidine (**Benjamin et al., 2013**). Sa valeur normale est de 38.45 UI /ml.

IV.2. Malondialdéhyde (MDA)

Le MDA ou aldéhyde malonique est un produit final de la peroxydation lipidique mené par un processus enzymatique ou non enzymatique, dont la fonction biologique se définit principalement par son implication dans les différentes voies de signalisation ainsi dans la régulation d'expression de certains gènes. L'effet pathologique des MDA est couramment lié à un stress oxydatif, ainsi que son implication dans différentes pathologies telle que les complications cardiovasculaires (**Ayala et al., 2014**).

Le Dosage du MDA est effectué par la méthode chromatographie liquide sous haute pression (HPLC), et déterminé grâce à l'acide thiobarbiturique (TBA) exprimé en nmol MDA / mg de tissu (**Michel et al., 2008**). Sa valeur normale est de 3.26 $\mu\text{mol/l}$.

IV.3. Monoxyde d'azote (NO)

Le monoxyde d'azote ou NO est produit au niveau cellulaire (neurones, cellules endothéliales ou macrophages) à partir de la L-arginine essentiellement sous l'action de l'oxyde nitrique synthase (NOS) (**Berger, 2006**). Le NO est impliqué dans de nombreuses réactions d'oxydoréductions et possède des effets néfastes sur le myocarde (**Demoule, 2002**). La méthode utilisée est une méthode colorimétrique par spectrophotomètre, et cela en appliquant la méthode de *Griess* (**1879**), où le dosage du NO est effectué au niveau du plasma suite à une déprotéinisation en utilisant une solution de sulfate de zinc (ZnSO_4) (**Grand et al., 2001**). Sa valeur normale est de 52.19 $\mu\text{mol/l}$.

IV.4. Glutathion peroxydase (GPX)

Le glutathion peroxydase est un système de défense très important, car il protège l'organisme non seulement contre les radicaux oxygénés mais aussi contre les peroxydes ou le NO et aussi contre les peroxydes organiques formés par oxydation des acides gras ou du cholestérol (**Francesco *et al.*, 2004**). Le dosage des glutathions s'effectue selon la méthode colorimétrique à 412 nm (**Richard *et al.*, 1997**). Sa valeur normale est de 89.4 UI /ml.

IV.5. Lipoprotéines de faible densité oxydée (LDL- oxydé)

Avec l'avènement de l'oxydation des lipides, la génération des lipoprotéines de faible densité oxydés (LDL-ox) représente une étape essentielle dans le déclenchement de l'athérosclérose et des complications cardiovasculaires (**Jialal *et al.*, 1996**). Ce trouble lipidique est généralement observé dès les premiers stades de l'insuffisance rénale chronique (**Chan *et al.*, 1981**). La méthode effectuée dans le dosage de LDL-ox est la méthode immuno-enzymatique ELISA- kit (enzyme-linked immunosorbent assay). Sa valeur normale est de 1.72 $\mu\text{mol/l}$.

IV.6. Produits protéiques d'oxydation avancée (AOPPs)

Les AOPP sont des toxines urémiques générées lors d'un stress oxydatif, ou lors d'une inflammation, synthétisés suite à une réaction des protéines plasmatiques avec les oxydants chlorés (chloramines ou l'acide hypochloreux). Le dosage des AOPP est réalisé par une méthode colorimétrique mesuré par spectrophotomètre ultra-violet en présence d'iodure de potassium et d'acide acétique (**Witko-Sarsat *et al.*, 1996**). Sa valeur normale est de 26.65 $\mu\text{mol/l}$.



**Résultats et
Discussion**

I. Bilan rénal

Comme indiqué sur la figure 9, pour la créatinémie on note des valeurs élevées pour les deux années 2019 et 2020 consécutives par rapport à la norme qui ne doit pas dépasser 12 mg/l. Une valeur antérieure de 2017(octobre) était de 72,8 mg/l, cela montre une diminution de la créatinémie en octobre 2019 et en juin 2020.

Pour l'urée, le résultat du dosage de l'année 2019, il passe de 1,37 en mois de juin à 1,18 g/l en mois d'octobre, avec une diminution non significative (1,11g/l) en 2020 (juin). Une valeur antérieure de l'urée en 2017, était de 1,51 g/l.

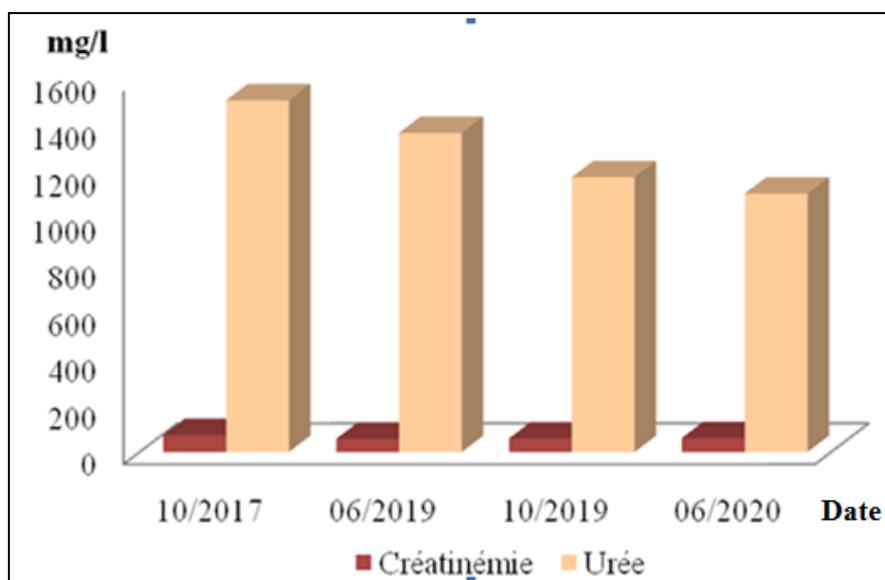


Figure 9 : Taux sérique de la créatinine et de l'urée chez la patiente hémodialysée au cours des années 2017, 2019 et 2020

Dans l'étude de **Noor et al. (2014)**, les taux de la créatinine et de l'urée chez la population sous hémodialyse sont inférieurs par rapport à la population non hémodialysées, ce qui confirme que la dialyse réduit les taux sérique de la créatinine et de l'urée chez l'IRC.

II. Bilan lipidique

Le résultat du bilan lipidique est illustré sur la figure10.

L'analyse du bilan lipidique montre des teneurs faibles en cholestérol T et en HDL, par contre le LDL et les TRG, sont en légère augmentation. Cette analyse d'une anomalie lipidique, permettant de suivre les taux du cholestérol (LDL et HDL) et les TRG, nous renseigne sur le danger que peut présenter l'hyperlipidémie pour le système CV. Plus le taux

de LDL et de HDL augmente plus le risque CV s'accroît et a contrario décroît respectivement. Ces résultats montrent que notre patiente souffre d'un syndrome néphrotique, une prévalence normale observée chez les IRC quel que soit le stade.

L'hypertriglycéridémie est présente chez moins de 50% des patients IR toutes catégories, car il s'agit d'une diminution du catabolisme (Halabi *et al.*, 2000). L'étude de Sandra *et al.* (2016) a montré que l'augmentation des TRG est presque linéaire selon les différents stades d'IRC. Notre patiente a un profil hypertriglycérimique modéré, un cholestérol total tend à être normal (pas trop bas à la norme), c'est le reflet de l'IRCT avec l'apparition d'atteinte athéromateuse diffuse des artères des membres inférieures, une HVG (année 2019), une hémarthrose du genou gauche (année 2020) sans oublier qu'elle avait subi trois épisodes d'AVC. Le risque de manifestations cardiovasculaires chez les hémodialysés est fortement associé à une dyslipidémie. Ces anomalies lipidiques : hyperlipidémie ou hypolipidémie sont très athérogènes et constituent un des facteurs de MCV (Moulin, 2000).

Une étude réalisée sur 150 patients à différents stades d'IRC sur l'analyse des valeurs moyennes de cholestérol et de triglycérides a montré un taux de cholestérol sérique plus élevé chez les patients atteints d'IRC stade II et plus faible chez les patients atteints d'IRC stade IV.

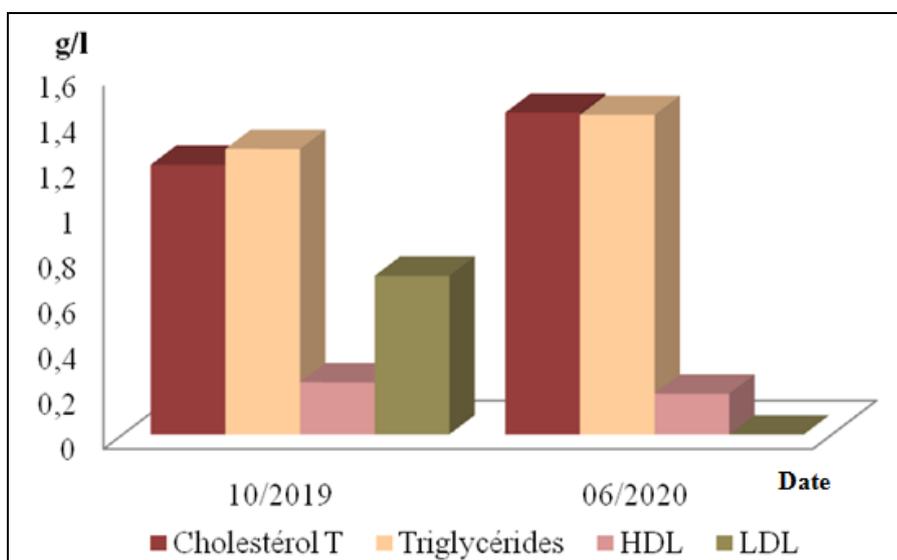


Figure 10: Taux sérique du cholestérol, triglycérides, HDL et le LDL chez la patiente hémodialysée au cours des années 2019 et 2020

III. Bilan phosphocalcique et bilan martial de la ferritine

Le profil du dosage du phosphore, du calcium et de la ferritine est illustré sur la figure 11:

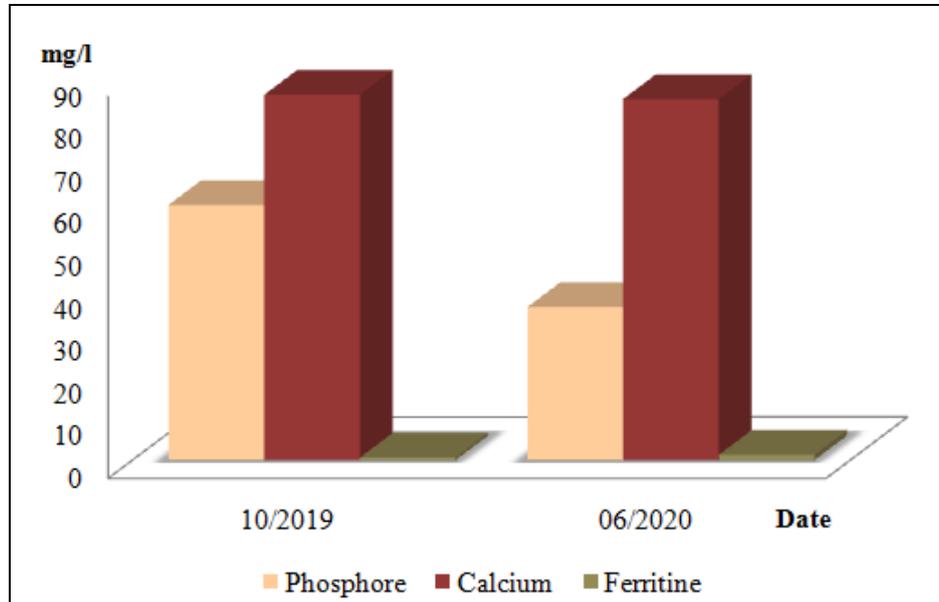


Figure 11 : Taux sérique du phosphore, du calcium et de la ferritine chez la patiente hémodialysée au cours des années de 2019 et 2020

La ferritine est l'examen de référence en termes de valeurs prédictives positives ou négatives à la réponse fonctionnelle. Les recommandations KDIGO (2012) suggèrent donc d'administrer du fer jusqu'à obtenir une ferritine $\geq 500 \mu\text{g/l}$ si l'on souhaite augmenter l'Hb (Gianella *et al.*, 2013). Les résultats montrent une valeur de la ferritine augmentée de manière hautement significative par rapport à la normale les deux années. Vu que notre patiente avait un taux de d'Hb de 7,9 g/dl (2019) et 9,9 g/d (2020), la supplémentation en fer pour corriger son Hb, serait derrière cette augmentation supra-physiologique.

Cette protéine synthétisée par le foie et destinée à mettre en réserve le fer au niveau hépatique et érythrocytaire, se trouve élevée chez notre patiente n'indique pas nécessairement une surcharge en fer (Serraj *et al.*, 2015), mais une mauvaise absorption intestinale du fer qui est liée aussi à un état inflammatoire chronique et à la malnutrition (Nidiaye *et al.*, 2015).

Le fer apporté par l'alimentation est associé à une dénaturation chronique. Celle-ci est causée, par des apports caloriques insuffisants. Le risque dans l'administration du fer

comporte une possible réaction anaphylactique qui demande une surveillance du paient 60 min avant de le laisser seul (**Gianella et al., 2013**).

Notre patiente présente une hypercalcémie et une hyperphosphorémie légèrement significatives par rapport à la plage normale (année 2019). En 2020, le taux de phosphore diminue à un taux acceptable (36,0 mg/L), puisque il entre dans la plage de valeurs normales (25,0-45,0 mg/L). Les perturbations du bilan phosphocalcique sont retrouvées chez le patient IR, particulièrement au stade de la dialyse (**Van Overmeire et al., 2005**). Par ailleurs le bilan antérieur (2017/2018) du Ca^{2+} et du P^{2+} , indique également leurs élévations. Situé au-delà de 5,0 mg/dl, il est observé une augmentation systémique de la mortalité chez tous les patients à partir de 6,5 mg/dl (**Block et al., 2004**). Cette hyperphosphorémie favorise la survenue des calcifications vasculaires retrouvées chez le patient dialysé (**Goodman, 2004**).

Les taux du calcium et du phosphore sont régulés par l'administration du Levothyrox ainsi que par la supplémentation de calcium (**voir annexe V.8**).

IV. Bilan hormonal

Le profil hormonal du mois de de l'année 2019 (juin) est indiqué dans le tableau II.

Tableau II : Valeurs de la PTH, de la vitamine D, de la TSH et de la T4 chez la patiente hémodialysée de l'année 2019 (juin)

Hormone	PTH (pg/ml)	Vit D3 (ng/ml)	TSH (μ UI/ml)	T4 (pmol/l)
Valeurs	55,22	25,5	1,48	15,35

L'étude statistique révèle des teneurs très élevées pour la PTH par rapport aux valeurs de référence, une valeur antérieure (2017) était de 74,49 pg/ml (**voir Annexe V.4**). Il est connu que l'élévation chronique du taux de phosphore induit une augmentation de la traduction de l'ARNm de la PTH et par conséquent une augmentation de sa synthèse alors que la vitamine D et le Ca^{2+} , inhibent la transcription du gène codant pour la pré-pro-PTH (**Van Overmeire et al., 2005**). La prévalence de l'urémie est liée à la rétention sodée, à l'anémie et l'hyperparathyroïdie, ce qui augmente le risque CV (**Madore, 2004**).

Le déficit en vitamine D est prévalent chez les IRC (**Wolf et al., 2007**), chose remarquée chez notre patiente avec une valeur moins de la plage de référence (30 -100ng/ml). Le risque relatif de mortalité est légèrement indépendant du déficit en vitamine D, mais aussi une amélioration de la survie a été observée chez des patients dialysés recevant un traitement de vitamine D active (**Ernandez et Stoermann-Chopad, 2012**). La vitamine D3 est connue pour ses effets osseux et son rôle dans la maladie osseuse rénale est bien établi. La vitamine D active augmente l'absorption de Ca^{2+} et inhibe la sécrétion de PTH. Dans l'IRC, la diminution de l'activité rénale de la 1- α -hydroxylase et donc du taux circulant de la D3, en résulte une balance calcique négative et une élévation secondaire de la PTH. Notre patiente apparaît avec une hypercalcémie non significative, mais une hyperparathyroïdie apparente due à cette diminution de la vitamine D circulante. La vitamine D pourrait ainsi constituer le chaînon manquant entre IRC, hyperphosphatémie et excès de mortalité (**Ernandez et Stoermann-Chopad, 2012**).

Concernant les hormones thyroïdiennes ; la TSH et la T4 libre, on note un profil thyroïdien sans variation, d'autant plus que la littérature dit que l'hypothyroïdie est rare mais survient avec protéinurie massive (**Akakpo et al., 2015**). Nous constatons que notre patiente malgré le syndrome inflammatoire semble répondre de manière forte à la prise d'hormones thyroïdiennes de synthèse, sachant qu'elle est traitée avec le Lévothyroxine pour pallier au manque d'hormones naturellement synthétisées par l'organisme.

V. Bilan hématologique

V.1. paramètres hématologiques

Le profil des paramètres hématologiques de la patiente de l'année 2019 et 2020 est résumé dans le tableau III :

Tableau III : Valeurs de l'hémogramme de l'année 2019 (janvier et octobre) et de l'année 2020 (septembre) de la patiente hémodialysée

Années Mois	2019		2020
	Janvier	Octobre	Septembre
Hémoglobine (g/dl)	7,9	11,6	9,9
Globules rouges (μL)	$2,68 \cdot 10^6$	$4,02 \cdot 10^6$	$3,38 \cdot 10^6$
Globules blancs (μL)	$6,07 \cdot 10^3$	$5,57 \cdot 10^3$	$4,96 \cdot 10^3$
Hématocrite (%)	23,9	39,2	29,3
VGM (μm^3)	89,0	97,5	86,8
CCMH (g/Dl)	32,9	29,4	31,9
TGMH (g/Dl)	33	28,7	33,6

Dés le premier regard sur le tableau III, il apparaît des taux en GR significativement en-dessous de la norme en début d'année 2019 ($2,68 \cdot 10^6 / \mu\text{L}$), mais une élévation remarquable est notée plusieurs mois après ($4,02 \cdot 10^6 / \mu\text{L}$). En 2020, on note une diminution mais non significative du taux de GR. Pour les GB, les 3 valeurs sont comprises dans la plage de référence ($3,5 - 10,0 \cdot 10^3 \mu\text{L}$).

Notre patiente était anémique, son Hb était de 7.9g/l en début d'année 2019 puis augmente à 11,6g/dl plus tard. Et cela est due a la survenue d'hémorragie sévère (accident thromboembolique) qui sera pris en charge par l'administration de l'érythroprotéine recombinante humaine (rHuEPO) ainsi que le fer. Malgré l'administration du rHuEPO, le taux du Hb en 2020 reste $< 12\text{g/l}$ de la norme. Cliniquement, cela revient que la patiente ne répond pas au traitement et son érythropoïèse reste insuffisante, d'où le remplacement du rHuEPO par du Renagel (**voir Annexe V.8**). Pour l'hématocrite, même profil où une augmentation significative a été enregistrée entre le mois de janvier et le mois d'octobre. Il faut noter que le taux de l'Ht était inférieur (23.9%) en début d'année de la plage normale (35.0 – 52.0%).

Toutefois, le taux antérieur de l'Hb (de 2014 à 2018), oscillé entre 9,25 g/dL et 10,32 g/dL, en dessous de la plage normale qui est de 11,5 – 17,0 g/dL (**voir Annexe V.5**).

Les reins fabriquent une hormone, l'EPO, celle-ci incite le corps à fabriquer des GR. Lorsqu'une personne souffre d'une maladie rénale, les reins ne peuvent plus fabriquer suffisamment d'EPO ce qui provoque une chute du nombre de GR et l'apparition de l'anémie. Le déficit en EPO chez l'IRCT, entraîne l'apparition d'une anémie lorsque la clairance de la créatinine est $< 45\text{ml/min}$, chez notre patiente sa créatinémie étant supérieure. L'anémie des sujets hémodialysés est classée comme maladie endocrinienne qui se résume à la diminution de l'EPO, les pertes sanguines, l'inflammation chronique et les états carenciels (vitamine A, fer, vitamine B12) (**Tsubakihara et al., 2010**).

Le VGM et le TGMH de notre patiente sont dans la plage des normes, par contre le CCMH est $<$ à la norme. Un VGM $> 98 \mu\text{m}^3$, indique une anémie hypochrome microcytaire (CCMH $< 32,0\text{ng/ml}$), elle oriente vers soit une carence martiale soit une maladie génétique ou un état inflammatoire. La carence est non discutée car l'hyperferritinémie est couramment retrouvée chez les hémodialysés indépendamment du niveau d'Hb (**Nidiaye et al., 2015**), mais plutôt un état inflammatoire est préconisé. L'état final de l'IRC qui est la dialyse, cause des troubles de l'hémostase et une diminution des défenses anti-oxydantes de l'organisme. Sans oublier que notre patiente a subi un état thrombotique depuis l'année 2009 et une atteinte athéromateuse diffuse des artères des membres inférieures signalée l'année 2015. D'autres facteurs sont responsables, tels que les médicaments, l'urémie ou même socio-psychologiques.

V.2. Bilan immunitaire

L'indication de la NFS est représentée sur la figure 12 :

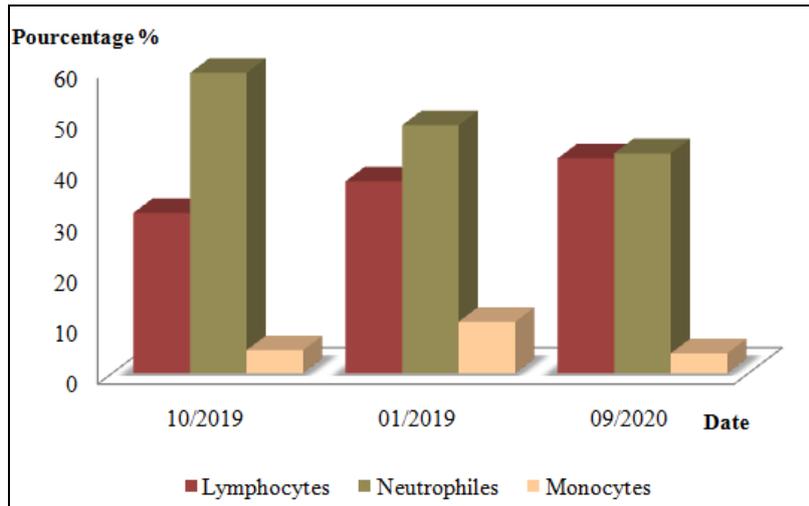


Figure 12 : Valeurs de la numération de la formule sanguine de la patiente hémodialysée au cours de l'année 2019 et 2020

Malgré que l'urémie s'accompagne d'un déficit immunitaire, les résultats de la formule sanguine de notre patiente montre un profil dans les limites de la plage de référence. La dérégulation immunitaire affecte tant l'immunité spécifique (lymphocytes T/B) que non spécifique (monocytes/polynucléaires). Pour notre patiente, on suppose une immuno-activation impliquée dans les complications de son hémodialyse à domaine inflammatoire, puisque elle a développé en 2019 un accident thromboembolique aigue de le long de l'artère huméral et l'année en cours présence d'œdèmes sous cutanées diffus.

L'activation de la vitamine D peut réguler la fonction immunitaire en amplifiant par exemple la réponse immunitaire antimicrobienne puisqu'elle est exprimée dans les cellules du SI (Thatcher et Clarke, 2011).

VI.6. Bilan des marqueurs du stress oxydatif

Le profil des marqueurs du stress oxydatif chez notre patiente de l'année 2020 est noté sur la figure 13 :

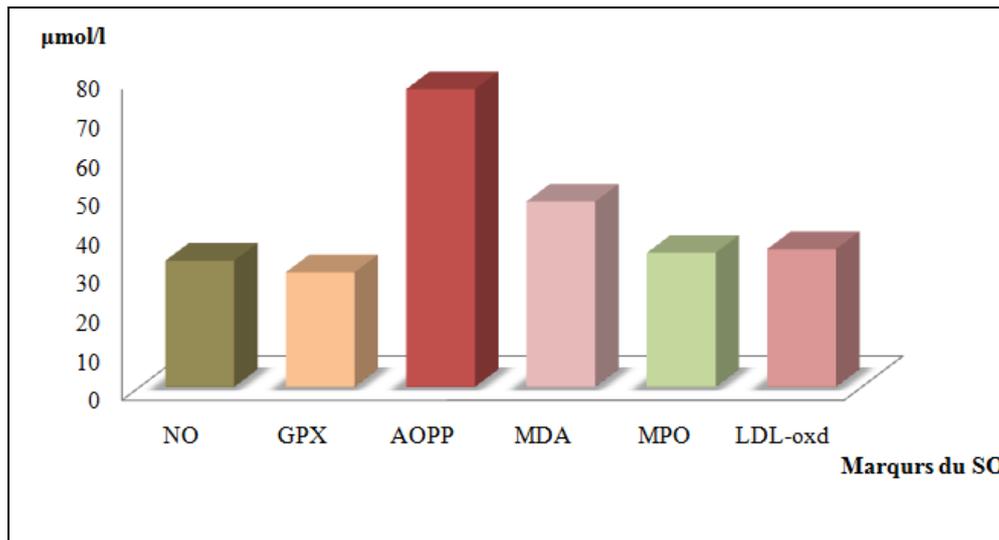


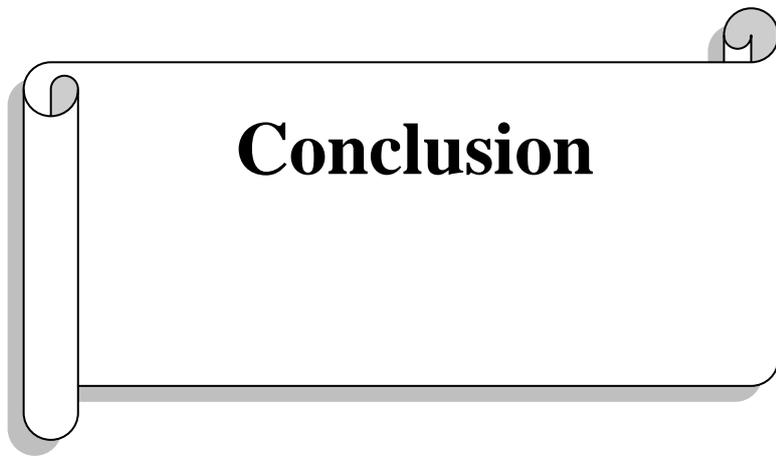
Figure 13 : Taux sérique des différents marqueurs du SO de la patiente hémodialysée dosés en 2020

Les conditions de survenue du stress oxydant se trouvent réunies chez le patient urémique hémodialysé en raison d'un déficit majeur dans les systèmes antioxydants. Une réduction, même minime de la fonction rénale est associée à une accumulation de toxines urémiques majorant le stress oxydant (**Dou et al., 2007**). L'évaluation du stress oxydant chez notre patiente hémodialysée a reposé sur la mesure des dérivés de la peroxydation lipidique (MDA), de dérivés des protéines (AOPP). Une autre approche c'était la mesure des lipoprotéines de faible densité (LDL) oxydées en plus du NO, GPx et MPO.

Le taux sérique des marqueurs pro-oxydants (NO, AOPP, MDA, LDL-oxd) est beaucoup plus important par rapport au glutathion peroxydase (GPx) qui est un puissant marqueur antioxydant. Cela signifie que la patiente présente un état de stress oxydatif. Il a été démontré que les taux élevés des RL chez les hémodialysés peuvent être déterminé par la dérégulation de l'activité des cellules immunitaires, puisque les polynucléaires montrent une activité basale et une réactivité rapide aux stimuli exogènes (**Robinson, 2009 ; Libetta et al., 2011**). La bio-incompatibilité de la membrane joue un rôle central dans la production des RL, ce qui va aggraver l'état pro-oxydant des patients hémodialysés (**Nguyen-Khoa et al., 2001**), car les méthodes EER sont des techniques non sélectives et plus particulièrement l'hémodialyse (**Mekki et al., 2010**).

Ces résultats se concordent avec l'étude d'**Azouaou-Toualbi et al. (2020)** où il a été démontré que les valeurs des différents pro-oxydants sont trop importantes ; AOPP ($61,89 \pm 1,4$ vs. $26,65 \pm 1,05$ $\mu\text{mol/l}$), MPO ($59,89 \pm 1,98$ vs. $38,45 \pm 1,98$ UI/ml), MDA ($6,1 \pm 0,12$ vs. $3,26 \pm 0,03$ $\mu\text{mol/l}$), NO ($65,82 \pm 1,06$ vs. $52,19 \pm 2,1$ $\mu\text{mol/l}$), et le LDL-oxd ($15,57 \pm 1,07$ vs. $1,72 \pm 0,82$ $\mu\text{mol/l}$). Ils ont constaté qu'il existait une corrélation entre la créatinine et les différents marqueurs pro-oxydants qui augmentaient avec la dégradation de la fonction rénale. Par ailleurs, le taux du glutathion peroxydase chez les hémodialysés était en diminution continue avec la dégradation de la fonction rénale.

Le taux élevé du MDA chez notre patiente concorde avec l'étude de **Yilmaz et al. (2006)**, où ils ont noté des taux significativement élevés de MDA par rapport aux témoins. Une étude publiée en 2004, a révélé que le rapport MDA-LDL-oxydé chez les patients atteints d'une coronaropathie est plus significativement élevé (**Amaki et al., 2004**), et que le ratio MDA-LDL-LDLC est associé au score de calcifications des artères coronaires chez les patients hémodialysés (**Asamiya et al., 2013**).



Conclusion

Le but de ce travail est d'évaluer certains paramètres du stress oxydant chez les patients hémodialysés avec des complications cardiovasculaires.

A cause des mesures de prévention contre la pandémie du COVID-19, notre étude s'est limitée à observé le cas d'une patiente hémodialysée depuis 20 ans avec des complications vasculaires, biochimiques et hématologiques. Dans notre étude nous avons noté un taux sérique des marqueurs pro-oxydants (NO, AOPP, MDA, LDL-oxd) beaucoup plus important par rapport au glutathion peroxydase (GPx), puissant marqueur antioxydant. L'altération chronique de la fonction rénale au stade de l'hémodialyse a conduit chez notre patiente à un état de stress oxydatif, caractérisé aussi par une synthèse d'autres facteurs de détresse comme la créatinémie et l'augmentation de la ferritine, d'où l'apparition d'une anémie inflammatoire modérée. Un bilan lipidique plus ou moins défavorables, une hyperphosphocalcémie qui ont accentué les atteintes vasculaires et les AVC avec le temps.

Le stress oxydant favorise une défense antioxydante réduite, on suppose chez notre patiente une immuno-activation présentant un profil immunitaire dans les limites de la plage des références malgré son urémie. Dans notre étude, nous avons enregistré un profil hormonal (PTH, vitamine D3) déséquilibré mais pas d'hypothyroïdie liée aux maladies rénales.

En raison de la diminution de la défense antioxydante favorisant l'installation de l'inflammation rénale et par conséquent impliqué d'autres physiopathologies, il est recommandé la mise en place de l'éducation pour la santé, en particulier dans le domaine des maladies chroniques, sans doute améliorerait la qualité de vie des patients et surtout réduirait le coût de prise en charge. L'éducation thérapeutique du patient permet de mieux l'informer, de le former pourquoi pas, pour acquérir un savoir faire en face de sa maladie pour prévenir des complications évitables.

Résumé

Les MCV sont les premiers facteurs de risque dans l'avènement de mortalité chez les patients IRC. Plusieurs axes de recherches ont examiné le rôle du stress oxydatif sur l'apparition et le développement de certaines pathologies dont des troubles rénaux éventuellement via la formation des radicaux libres oxygénés.

Notre objectif, c'est d'évaluer le risque des EOA à travers l'étude de certains paramètres portant sur les facteurs de risques rénaux et cardiovasculaires.

Ces réponses des marqueurs du stress oxydant chez notre patiente hémodialysée présentant une anémie inflammatoire, une hyperparathyroïdie, une hyperferritinémie et une immuno-activation nous a montrées une association entre inflammation et stress oxydant chez l'hémodialysé perturbant une cohorte de mécanisme de contrôle et de défense de l'organisme.

Mots clés : Insuffisance rénale chronique –Hémodialyse – Stress oxydatif- Complications cardiovasculaires.

Abstract

Cardiovascular disease is the first cited in the occurrence of mortality in patients with chronic kidney disease. Several lines of research have examined the role of oxidative stress on the appearance and development of certain pathologies including kidney disorders possibly through the formation of oxygenated free radicals.

Our goal is to assess the risk of ROS through the study of certain parameters relating to renal and cardiovascular risk factors.

These responses of oxidative stress markers in our hemodialysis patient presenting an inflammatory anemia, hyperparathyroidism, hyperferritinemia, an immuno-activation has objectified us to consider an association between inflammation and oxidative stress in hemodialysis patient disrupting a cohort of control mechanism and body defense.

Key words: Chronic kidney failure -Hemodialysis- Oxidative stress- Cardiovascular complications.

ملخص

أمراض القلب والأوعية الدموية هي أحد أهم أسباب حدوث الوفيات لدى مرضى الفشل الكلوي المزمن درست عدة بحوث علمية دور الإجهاد التأكسدي في ظهور بعض الأمراض وتطورها ، بما في ذلك مشاكل الكلى ، ربما من خلال تكوين الجذور الحرة المؤكسجة

هدفنا هو تقييم مخاطر EOA من خلال دراسة بعض المعايير المتعلقة بعوامل خطر الكلى والقلب والأوعية الدموية. هذه الاستجابات لعلاجات الإجهاد التأكسدي عند مريضة خضعت لغسيل الكلى و تعاني من فقر الدم الالتهابي فرط نشاط الجارة الدرقية ، فرط فريتين الدم ، تنشيط الاستجابة المناعية تدل على وجود علاقة بين الالتهاب والإجهاد التأكسدي عند المرضى الخاضعين للغسيل الكلوي الذي يعطل مجموعة من آليات التحكم في الدفاع عن الجسم.

الكلمات المفتاحية: الفشل الكلوي المزمن - غسيل الكلى - الإجهاد التأكسدي - مضاعفات القلب والأوعية الدموية

Références bibliographiques

Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de Sante (ANAES). (2004). Service d'évaluation en santé publique. Méthode d'évaluation du risque cardiovasculaire global. Lien: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1497591/fr/methodes-d-evaluation-du-risque-cardio-vasculaire-global

Akakpo A., Amijoud K., Guettabi Y., Lazrak H., Iraqi H., et Cheaibi A. (2015). Hypothyroïdie profonde secondaire à un syndrome néphrotique. *Annales d'Endocrinologie*; **76** (4) : 434.

Amaki T., Suzuki T., Nakamura F., Hayashi D., Imai Y., Morita H., Fukino K., Nojiri T., Kitano S., Hibi N., Yamazaki T., et Nagai R. (2004). Circulating malondialdehyde modified LDL is a biochemical risk marker for coronary artery disease. *Heart*; **90** (10) : 1211-1213.

Amouyel P. (2005). Actualités sur les facteurs de risque cardiovasculaire [Cardiovascular risk factors: an update]. *La Revue du praticien*; **55** (16) : 1755–1763.

Appel L.J., Wright T.J., Greene T., Agodoa L.Y. (2010). Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*; **363** (10) : 918-929.

Arnett D.K., Blumenthal R.S. et al. (2009). Recommandations de bonne pratique pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires. Synthèse du Comité recommandations de la Société française de Médecine Vasculaire (SFMV) d'après les Guidelines de l'American College of Cardiology et de l'American Heart Association (ACC / AHA), Lien: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR>

Asamiya Y., Yajima A., Tsuruta Y., Otsubo S., et Nitta K. (2013). Oxidised LDL/LDL-cholesterol ratio and coronary artery calcification in haemodialysis patients. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*; **23** (7) : 619-627.

Ayala A., Muñoz M. F., et Argüelles S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*; **2014** : 1-31.

Azouaou L., Adnane M., Khelfi A., Ballouti W., Medina A., Toualbi C., Chader H., Tahae R., et Seba A. (2020). Oxidative stress accelerates the carotid atherosclerosis process in patients with chronic kidney disease. *Archives of Medical Science : Atherosclerotic Diseases*; **5** (1) : 245-254.

Basile D.P., Anderson M.D., et Sutton T.A. (2012). Pathophysiology of acute kidney injury. *Comprehensive Physiology*; **2** (2) : 1303-1353.

Belaïch R., et Boujraf S. (2016). Facteurs inflammatoires et stress oxydant chez les hémodialysés : effets et stratégies thérapeutiques. *Médecine Des Maladies Métaboliques*; **10** (1) : 38-42.

Bello A. K., Hemmelgarn B., Lloyd A., James M. T., Manns B. J., Klarenbach S., Tonelli M., et Alberta Kidney Disease Network. (2011). Associations among estimated glomerular filtration rate, proteinuria, and adverse cardiovascular outcomes. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology*; **6** (6) : 1418-1426.

Bellomo G., Venanzi S., Verdura C., Saronio P., Esposito A., et Timio M. (2010). Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *American journal of kidney diseases : The Official Journal of The National Kidney Foundation*; **56** (2): 264-272.

Benjamin P., Muhammad A., Forghani R., Stefan S., Kevin L.C., Gregory W., Jenny L., Linnoila J., et Chen. (2013). Measuring Myeloperoxidase Activity in Biological Samples. *Public Library of Science One*; **8** (7) : 47-52.

Berger M.M. (2006). Nutritional manipulation of oxidative stress: review of the evidence. *Nutrition Clinique et Métabolisme*; **20** (1) : 48-53.

biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clinical Journal of The American Society of Nephrology*; **3** : 505-21.

Black C., Sharma P., Scotland G., McCullough K., McGurn D., Robertson L., Fluck N., MacLeod A., McNamee P., Prescott G., et Smith C. (2010). Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis. *Health Technology Assessment*; **14** (21) : 1-184.

Blaine J., Weinman E.J., et Cunningham R. (2011). The regulation of renal phosphate transport. *Advances in Chronic Kidney Disease* ; **18** (2) : 77-84.

Block G.A., Klassen P.S., Lazarus J.M., Ofsthun N., Lowrie E.G., et Chertow G.M. (2004). Mineral metabolism ,mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*; **15** (8) : 2208-2218.

Borregaard N., et Cowland J.B. (1997). Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood* ; **89** (10) : 3503-21.

Caille Y., Deray G., et Isnard Bagnis C. (2007). Les Français connaissent mal leurs reins : Résultats d'une enquête sur les maladies rénales réalisée auprès du grand public. *Néphrologie and Thérapeutique* ; **3** (2) : 55-59.

Canaud B., Daubin D., Chenine L., Moréna M, Leray-Moragués H. (2014). Place et utilisation de la dialyse péritonéale dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Néphrologie*; **11** (1).

Carney R.M., Freedland K.E., Miller G.E., et Jaffe A.S. (2002). Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *Journal of psychosomatic research*; **53** (4) : 897-902.

Chan M.K., Varghese Z., Moorhead J.F. (1981). Lipid abnormalities in uremia, dialysis, and transplantation. *kidney international* ; **19** : 625-637.

Charms J.P., Ton T.H., Rince M., Dupre-Goudable C., Durand D. 1992. Le cœur de l'insuffisance rénale chronique. *Revue du Praticien* N°4; **427** : 478.

Charriere S., Rognant N., Chiche F., Cremer A., Deray G., et Priou M. (2009). Insuffisance rénale chronique et maladie cardiovasculaire : Chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*; **58** (1) : 40-52.

Cheng T.Y., Wen S.F., Astor B.C., Tao X.G., Samet J.M., et Wen C.P. (2008). Mortality risks for all causes and cardiovascular diseases and reduced GFR in a middle-aged working population in Taiwan. *American Journal of Kidney Diseases*; **52** (6) : 1051–1060.

Cockcroft D. W. et Gault M. H. (1976). Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*; **16**: 31-41.

Coll B., Rodríguez J.A., Craver L., Orbe J., Martínez-Alonso M., Ortiz A., Díez J., Beloqui O., Borrás M., Valdivielso J.M., Fernández E., et Páramo J.A. (2010). Serum levels of matrix metalloproteinase-10 are associated with the severity of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney International* ; **78** (12) : 1275-1280.

Collins J.F. (2010). Kidney disease in Maori and Pacific people in New Zealand. *Clinical Nephrology*; **74** (1) : S61-S65.

Coresh J., Selvin E., Stevens L.A., Manzi J., Kusek J.W., Eggers P., Van Lente F., et Levey A.S. (2007). Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Journal of American Medical Association*; **298** (17) : 2038-2047.

Defraigne J.O., et Pincemail J. (2008). Stress oxydant et antioxydant: mythes et réalités. *Revue Médicale de Liège*; **63** : 10-19.

Dekkers J.C., van Doornen L.J., et Kemper H.C. (1996). The role of antioxidant vitamins and enzymes in the prevention of exercise-induced muscle damage. *Sports Medicine*; **21** (3) : 213-238.

Delattre J., Beaudoux J.L., et Bonnefont-Rousselot D. (2005). *Radicaux libres et stress oxydant : Aspects biologiques et pathologiques*. Ed Lavoisier.

Demoule A. (2002). Intérêt du monoxyde d'azote (NO) inhalé. *Revue des Maladies Respiratoires*; **19** (5) : 129-135.

Descamps-Latscha B., et Witko-Sarsat V. (2003). Oxidative stress in chronic renal failure and hemodialysis. *Nephrologie*; **24** (7) : 377-379.

Deved V., Poyah P., James M.T., Tonelli M., Manns B.J., Walsh M., Hemmelgarn B.R., et Alberta Kidney Disease Network. (2009). Ascorbic acid for anemia management in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*; **54** (6) : 1089–1097.

Diallo A.D., NiamKey E., et Beda Yao B. (1997). Chronic renal insufficiency in Côte d'Ivoire: Study of 800 hospital cases. *Bulltin de la Societe de pathologie exotique*; **90** (5) : 346-8.

Dou L., Jourde-Chiche N., Faure V., Cerini C., Berland Y., Dignat-George F., et Brunet P. (2007). The uremic solute indoxyl sulfate induces oxidative stress in endothelial cells. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; **5** (6) : 1302-1308.

Emmerich J. (1998). *Maladie des vaisseaux. Collection intermed* : 57-73.

Ernandez T., et Stoermann-Chopad C. (2012). Vitamine D et insuffisance rénale chronique : regain d'intérêt pour une vitamine oubliée. *Revue Médicale Suisse*; **8** : 2140-2145.

European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association, (ERA-EDTA). 2018. *Clinical kidney Journal*. Lien : [http://www.era-edta.org/press/180626 Prevalence Data Project.pdf](http://www.era-edta.org/press/180626%20Prevalence%20Data%20Project.pdf)

Favier A. (2006). Oxidative stress in human diseases. *Annales Pharmaceutiques Françaises*; **64** (6) : 390-6.

Fehr T., Ammann P., Garzoni D., Korte W., Fierz W., Rickli H., et Wüthrich R.P. (2004). Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. *Kidney International*; **66** (3) : 1206-1211.

Felsenfeld A, Rodriguez M, Levine B. (2013). New insights in regulation of calcium homeostasis. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*; **22** (4) : 371-376.

Floege J.R., Johnson R.J., et Feehally J. (2010). *Comprehensive clinical nephrology*. 4th Ed. *Nephrology*.

Foley R.N., Culeton B.F., Parfrey P.S., Harnett J.D., Kent G.M., Murray D.C., et Barre P.E. (1997). Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia*; **40** (11) : 1307-1312.

Foley R.N., Parfrey P.S., et Sarnak M.J. (1998). Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Journal of The American Society of Nephrology*; **9** (12) : 16–23.

Francesco S., Witko-Sarsat V., Tilman D., et Beatrice Descamps L. (2004). Restoring glutathione as a therapeutic strategy in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*; **19** : 1951–1955.

Fryer M.J. (1992). The antioxidant effects of thylakoid Vitamin E (α -tocopherol). Wiley Online Library. [En ligne] Disponible sur <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1365-3040>.

GERSCHMAN R., GILBERT D. L., NYE S. W., DWYER, P., et FENN W. O. (1954). Oxygen poisoning and x-irradiation: a mechanism in common. *Science (New York, N.Y.)* ; **119** (3097) : 623–626.

Gianella P., Martin P.Y., et Stucker F. (2013). Prise en charge de l'anémie rénale. *Revue Médicale Suisse*; **9**: 462-467.

Gilroy A., Macpherson M., et Ross L. (2010). *Organes Internes*. Dans: *Atlas D'anatomie*. 4th Ed., p : 158-189.

Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., et Hsu C.Y. (2004). Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England Journal of Medicine*; **351** (13) : 1296–1305.

Goodman W.G. (2004). Importance of hyperphosphataemia in the cardio-renal axis. *Nephrology Dialysis ,Transplantations*; **19** (1) : i4–i8.

Goodman W.G., et Quarles L.D. (2008). Development and Progression of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: Lessons From Molecular Genetics. *Kidney International*; **74** (3) : 276-288.

Grand F., Guitton J., Goudable J. (2001). Optimisation des paramètres du dosage des nitrites et nitrates sériques par la technique de Griess. *Annales de Biologie Clinique*; **59** (5) : 243-247.

Griess P. (1879). *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*; **12** : 426.

Gross P., Massy Z.A., Henaut L., Boudot C., Cagnard J., March C., Kamel S., Druke T.B., et Six I. (2015). Para-cresyl sulfate acutely impairs vascular reactivity and induces vascular remodeling. *Journal of Cellular Physiology*; **230** : 2927-2935.

Gueutin V., Deray G., et Isnard-Bagnis C. (2012). Physiologie rénale. *Bulltin du Cancer*; **99** (3) : 237-49.

Halabi G., Venetz J., et Wauters P. (2000). Hyperlipémie et maladie rénale : prévalence, mécanisme et approche thérapeutique. *Revue Médicale Suisse*; **4**: 3-4.

Halliwell B. (1999). Oxygen and nitrogen are pro-carcinogens. Damage to DNA by reactive oxygen, chlorine and nitrogen species: measurement, mechanism and the effects of nutrition. *Mutation Research*; **443** (1-2) : 37–52.

Hamlett L., et Haragsim L. (2007). Quotidian hemodialysis and inflammation associated with chronic kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*; **14** (3) : e35–e42.

Hans S. (1956). *Le stress de la vie*. 1962 Ed, p : 464. Gallimard.

Hwang S.J., Yang W.C., Lin M.Y., Mau L.W., Chen H.C., et Taiwan Society of Nephrology. (2010). Impact of the clinical conditions at dialysis initiation on mortality in incident hemodialysis patients: a national cohort study in Taiwan. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*; **25** (8) : 2616–2624.

Inker L.A., Schmid C.H., Tighiouart H., Eckfeldt J.H., Feldman H.I., Greene T., Kusek J.W., Manzi J., Van Lente F., Zhang Y.L., Coresh J., Levey A.S. (2012). Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England Journal Of Medicine*; **367** (1) : 20–29.

Jacobs F., Brivet F. (2005). Epidémiologie et pronostic des insuffisances rénale aigue en réanimation. *Réanimation*; **14** (6) : 472-482.

Jelkmann W. (2011). Regulation of erythropoietin production. *Journal Physiology*; **589** (6) : 1251–8.

Jialal I., et Devaraj S. (1996). Low density lipoprotein oxidation, antioxidants, and atherosclerosis: A clinical biochemistry perspective. *Clinical Chemistry*; **42** : 498–506.

Jungers P., Joly D., Khoa Man N. et Legendre C. (2011). *L'insuffisance rénale chronique prévention et traitement*. 4th Ed. *Medecine Sciences Publications*.

Jungers P., Nguyen-Khoa T., Joly D., Choukroun G., Witko-Sarsat V., et Massy Z.A. (2000). Complications liées à l'athérosclérose dans l'insuffisance rénale chronique: épidémiologie et facteurs prédictifs. *Actual Nephrologie Hôpital Necker*; **41** : 1-34.

Just P.M., Riella M.C., Tschosik E.A., Noe L.L., Bhattacharyya S.K., et de Charro F. (2008). Economic evaluations of dialysis treatment modalities. *Health Policy*; **86** (2-3) : 163–180.

Kalra D.K. (2004). Homocysteine and cardiovascular disease. *Current Atherosclerosis Reports*; **6** (2) : 101–106.

KDIGO. (2012). Maladie rénale: Amélioration des résultats globaux. Groupe de travail sur l'anémie. Official Journal of the International Society of Nephrology. *Suppléments Internationaux de Rein*; **2** (4) : 279–335

Keller C., Katz R., Sarnak M.J., Fried L.F., Kestenbaum B., Cushman M., Shlipak M.G. (2010). Inflammatory biomarkers and decline in kidney function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*; **25** (1) : 119–124.

Kelley G.A., et Kelley K.S. (2006). Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The Official Journal of The International Society for Men's Health and Gender*; **3** (1) : 61–70.

Kim H.J., et Vaziri N.D. (2010). Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*; **298** (3) : F662–F671.

Kolsrud O., Ricksten S.E., Holmberg, E., Felldin, M., Karason, K., Hammarsten, O., Samuelsson, O., et Dellgren, G. (2016). Measured and not estimated glomerular filtration rate should be used to assess renal function in heart transplant recipients. *The European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*; **31** (7) : 1182–1189.

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

Lacour B., et Massy Z. (2013). Diagnostic, suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. *Revue Francophone des Laboratoires*; **43** : 59-73.

Lamb E.J., et Price C.P. (2012). *Kidney function tests*. In: Burtis C.A., Ashwood E., (eds.)Beuns D.E., *Tietz Text Book of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 5th Ed., p : 669-708. Elsevier.

Lamb E.J., MacKenzie F., et Stevens P.E. (2009). How should proteinuria be detected and measured?. *Annals of Clinical Biochemistry*; **46** (3) : 205-217.

Lamb E.J., Stevens P.E., Deeks J.J. (2015). What is the best glomerular filtration marker to identify people with chronic kidney disease most likely to have poor outcomes?. *British Medical Journal*; **350** : 350-367

Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J., El Nahas M., Astor B.C., Matsushita, K., Gansevoort R.T., Kasiske B.L., et Eckardt K.U. (2011). The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conferencereport. *Kidney International*; **80** (1) : 17–28.

Levey A.S., et Eknoyan G. (1999). Cardiovascular disease in chronic renal disease. *The European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*; **14** (4) : 828–833.

Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F., Feldman H.I., Kusek J.W., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J., et CKD-EPI. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*; **150** : 604-612.

Levin A., Rigatto C., Brendan B., Madore F., Muirhead N., Holmes D., Clase C.M., Tang M., Djurdjev O., et CanPREDDICT investigators (2013). Cohort profile: Canadian study of

prediction of death, dialysis and interim cardiovascular events. *Biomed Central Nephrology*; **14** : 121.

Levine R.L., Garland D., Oliver C.N., Amici A., Climent I., Lenz A.G., Ahn B.W., Shaltiel S., et Stadtman E.R. (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods in Enzymology*; **186** : 464–478.

Libetta C., Sepe V., Esposito P., Galli F., et Dal Canton A. (2011). Oxidative stress and inflammation: Implications in uremia and hemodialysis. *Clinical biochemistry*; **44** : 1189-98.

Lindsay R.M., Leitch R., Heidenheim A.P., Kortas C., et London Daily/Nocturnal Hemodialysis Study. (2003). The London Daily/Nocturnal Hemodialysis Study--study design, morbidity, and mortality results. *American Journal of Kidney Diseases*; **42** (1) : 5–12.

Locatelli F., Canaud B., Eckardt K.U., Stenvinkel P., Wanner C., et Zoccali C. (2003). Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*; **18** (7) : 1272–1280.

Locatelli F., Covic A., Eckardt K.U., Wiecek A., Vanholder R. (2009). Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrology, Dialysis, Transplantation*; **24** (2) : 348–354.

Madore F. (2004). Facteurs de risque vasculaire et insuffisance rénale. *Medical Sciences*; **20** (12) : 1110-1103.

Mallet R.T., et Ma R. (2019). *The Endocrine Kidney: Local and Systemic Actions of Renal Hormones. 1st Ed.* Elsevier, p : 445-460.

Martin H. (2011). Laboratory measurement of urine albumin and urine total protein in screening for proteinuria in chronic kidney disease . *The Clinical Biochemist Revue*; **32** : 97-102.

Massy Z.A., Stenvinkel P., et Drueke T.B. (2009). The role of oxidative stress in chronic kidney disease. *Seminars in Dialysis*; **22** (4) : 405–408.

McCord J.M., et Fridovich I. (1969). Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte protein (hemocyanin). *The Journal of Biological Chemistry*; **244** (22) : 6049–6055.

Meguid El Nahas A., et Bello A.K. (2005). Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*; **365** (9456) : 331–340.

Mekki K., Prost J., Remaoun M., Belleville J., et Bouchenak M. (2009). Long term hemodialysis aggravates lipolytic activity reduction and very low density, low density lipoproteins composition in chronic renal failure patients. *Biomed Central Cardiovascular Disorders*; **9** : 41.

Mekki K., Taleb W., Bouzidi N., Kaddous A., et Bouchenak M. (2010). Effect of hemodialysis and peritoneal dialysis on redox status in chronic renal failure patients: a comparative study. *Lipids in Health and Disease*; **9** : 93.

Menon V., Kopple J.D., Wang X., Beck G.J., Collins A.J., Kusek J.W., Greene T., Levey A.S., et Sarnak M.J. (2009). Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *American Journal of Kidney Diseases*; **53** (2) : 208–217.

Merlo S., donaey A., Coevoet B., et Legallais C. (2007). Générateurs d'hémodialyse : état du marché français . *Innovation and Research in BioMedical Engineering*; **28** (3-4) : 150-168.

Michel D., Rousselot B., et Mas E. J. (2008). Bio marqueurs de la peroxydation lipidique : aspects analytiques. *Annales de Biologie Clinique*; **66** (6) : 605-20.

Mills K.T., Xu Y., Zhang W., Bundy J.D., Chen C. S., Kelly T.N., Chen J., et He J. (2015). A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney International*; **88** (5) : 950-957.

Moe S.M., Zidehsarai M.P., Chambers M.A., Jackman L.A., Radcliffe J.S., Trevino L.L., Donahue S.E., et Asplin J.R. (2011). Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology*; **6** (2) : 257–264.

Mohanram A, et Toto R. (2005). *Measurement of kidney function*. In: Pereira B.J.G., Sayegh M.H., Blake P.G., *Chronic kidney disease, Dialysis, and Transplantation: Acompanion to Brenner and Rector's The Kidney*. 4th Ed., p : 20-30. Philadelphia: Saunders.

Moulin B. (2000). Anomalies lipidiques au cours de l'insuffisance rénale: conséquence sur la progression de l'insuffisance rénale et le risque cardiovasculaire. *Néphrologie*; **21** (7) : 339-441.

Moulin B., et Peraud M-N. (2007). *Le système urinaire*. Dans: *Réussir l'ECN. Néphrologie*. 3^{ème} Ed., p : 330-358. EI-LIPES.

Mount D.B., et Yu A.S.(2008). *Transport of inorganic solutes: Sodium, Chloride, Potassium, Magnesium, Calcium, and Phosphate*. Dans: Brenner B.M., editor. *Brenner et Rector's the kidney*. 8th Ed. p : 185–192. Philadelphia.

Murabito J.M., White C.C., Kavousi M., Sun Y.V., Feitosa M.F., Nambi V., Lamina C., Schillert A., Coassin S., Bis J.C., Broer L., Crawford D.C., Franceschini N., Frikke-Schmidt R., Haun M., Holewijn S., Huffman J.E., Hwang S.J., Kiechl S., Kollerits B., et al. (2012). Association between chromosome 9p21 variants and the ankle-brachial index identified by a meta-analysis of 21 genome-wide association studies. *Circulation. Cardiovascular Genetics*; **5** (1) : 100–112

Nguyen S.Y., Bourouina R., et Allin-Pfister A-C. ed., 2008. *Chap.3 Manual d'anatomie et de physiologie*. 4^{ème} Ed., p : 38-53. Lamarre.

Nguyen-Khoa T., Massy Z. A., De Bandt J. P., Kebede M., Salama L., Lambrey G., Witko-Sarsat V., Drüeke T.B., Lacour B., et Thévenin M. (2001). Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*; **16** (2) : 335-340.

Nickolas T.L., Cremers S., Zhang A., Thomas V., Stein E., Cohen A., Chauncey R., Nikkel L., Yin M.T., Liu X.S., Boutroy S., Staron R.B., Leonard M.B., McMahon D.J., Dworakowski E., et Shane E. (2011). Discriminants of prevalent fractures in chronic kidney disease. *Journal of The American Society of Nephrology*; **22** (8) : 1560–1572.

Nidiaye A., Chouani B., Sidibe M., Kabbali N., et Sqalli T. (2015). Spectre étiologique des hyperferritinémies en hémodialyse chronique. *Néphrologie et Thérapeutique*; **11** (5) : 309-310.

Nishizawa Y., et Koyama H. (2008). Endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products and cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Journal of Renal Nutrition*; **18** (1) : 76–82.

Noor A.M., Tahir R., Asad M., et Noorulamin M. (2014). Evaluating Urea and Creatinine Levels in Chronic Renal Failure Pre and Post Dialysis: A Prospective Study. *Journal of Cardiovascular Disease*; **2** : 2330-4596.

Organisation Mondiale de la santé (OMS). (1997). Iron deficiency: indicators for assessment and strategies for prevention. [En ligne]. Disponible sur https://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf.

Organisation Mondiale de la Santé (OMS); (2011). Globale atlas on cardiovascular disease prevention and control. [En ligne]. Disponible sur https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/

Organisation Mondiale de la Santé (OMS); (2012). Cadre global mondial de suivi et cibles volontaires à l'échelle mondiale pour la prévention et la lutte contre les maladies non transmissibles. [En ligne]. Disponible sur https://www.who.int/nmh/events/2012/discussion_paper2_fr.pdf?ua=1.

Organisation Mondiale de la Santé (OMS); (2015). World Health Statistics 2015. [En ligne]. Disponible dans http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2015/en/

Organisation Mondiale de la Santé (OMS); (2016). Profil des maladies non transmissibles en Algérie. [En ligne]. Disponible sur https://www.who.int/nmh/countries/dza_en.pdf

Organisation Mondiale de la Santé (OMS); (2018). Charge mondiale de la maladie rénale et objectifs de développement durable. [En ligne]. Disponible sur <https://www.who.int/bulletin/volumes/96/6/17-206441.pdf?ua>

Organisation Mondiale de la Santé (OMS); (2018). Facteurs de risque. [En ligne]. Disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/index.html>.

Organisation mondiale de la Santé (OMS); (2019). *The atlas of heart disease and stroke*. [en ligne] disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/news/release/pr68/fr/>.

Outtara B., Kta O., Diby K., Thot'o A., et Outtara I. (2004). Particularités de l'insuffisance rénale chronique chez des patients adultes noirs hospitalisés. *African Journal of Biomedical research*; **9** (7) : 66.

Park S.H., Stenvinkel P., et Lindholm B. (2012). Cardiovascular biomarkers in chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition*; **22** (1) : 120–127.

Pellegrino D., La Russa D., et Marrone A. (2019). Oxidative Imbalance and Kidney Damage: New Study Perspectives from Animal Models to Hospitalized Patients. *Antioxidants*; **8** (12) : 594.

Pereira B.J., Shapiro L., King A.J., Falagas M.E., Strom J.A., et Dinarello C.A. (1994). Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney International*; **45** (3) : 890–896.

Pokhrel A., Gyawali P., Pokhrel B., Khanal M., Manandhar D., Bwititi P., et Nwose E. (2019). Prevalence of Cardiovascular Risk Factors among Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Hemodialysis in a Tertiary Care Center, Kathmandu, Nepal. *Nepal Medical College Journal*; **21** (4) : 313-318.

Quern S., et Valiquette L. (2012). *L'essentiel sur la néphrologie et l'urologie*. 3^{ème} Ed. *Anatomie et histologie du rein, des voies urinaires et des organes masculins*.

Rayane T. (2016). Insuffisance rénale chronique terminale en Algérie., 19^{ème} Congrès National de Néphrologie.

Richard M.J., Belleville F., Chalas J., Ceballos-Picot I., Vitoux D., Boyer M.J., Chaudière J., et Favier A. (1997). Les glutathion peroxydases : intérêt de leur dosage en biologie clinique. *Annales de Biologie Clinique*; **55** (3) : 52-57.

Roberts L.J., et Morrow J.D. (2000). Measurement of F (2)-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*; **28** (4) : 505-513.

Robinson J.M. (2009). Phagocytic leukocytes and reactive oxygen species. *Histochemistry and Cell Biology*; **131** (4) : 465-469.

Romano A.D., Serviddio G., de Matthaëis A., Bellanti F., et Vendemiale G. (2010). Oxidative stress and aging. *Journal of Nephrology*; **23** (15) : S29–S36.

Sandra V.Z., Spomenka K., Prevljak S., et Irmina S.P. (2016). Chronic kidney disease and lipid disorders. *Medecin Archive*; **70** (3) : 191-192.

Sasaki K., Shoji T., Kabata D., Shintani A., Okute Y., Tsuchikura S., Shimomura N., Tujimoto Y., Nakatani S., Mori K., Shioi A., Inaba M., et Emoto M. (2020). Oxidative Stress and Inflammation as Predictors of Mortality and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients: The DREAM Cohort. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*; **27**.

Sayer G., et Bhat G., (2014). The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiology Clinics*; **32** (1) : 21-32.

Serraj K., Alaoui H., Hamaz S., Mourout-Cottet R., Keller O., et Andrès E. (2015). Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie. *Médecine Thérapeutique*; **21** (4) : 298-304.

Stenvinke P., Ketteler M., Johnson R.J., Lindholm B., Pecoits-Filho R., Riella M., Heimbürger O., Cederholm T., et Girndt M. (2005). IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney International*; **67** (4) : 1216-1233.

Stenvinkel P., Carrero J., Axelsson J., Lindholm B., Heimbürger O., et Massy Z. (2008) Emerging

Strang F., et Schunkert H. (2014). C-reactive protein and coronary heart disease: all said--is not it?. *Mediators of Inflammation* : 1-7.

Strzepa A., Pritchard K.A., et Dittel B.N. (2017). Myeloperoxidase: A new player in autoimmunity. *Cellular immunology*; **317** : 1-8.

Suc J.M., et Durand D. (2001). *Manuel de Néphrologie Clinique. Introduction : du milieu intérieur aux cytokines. Nephrology*.

Suliman M.E., et Stenvinkel P. (2008). Contribution of inflammation to vascular disease in chronic kidney disease patients. *Saudi Journal of kidney Diseases and Transplantation*; **19** (3) : 329–345.

Szent-Györgyi A. (1928). Observations on the function of peroxidase systems and the chemistry of the adrenal cortex: Description of a new carbohydrate derivative. *Biochemical Journal*; **22** : 1387-1409.

Tarakçioğlu M., Erbağcı A.B., Usalan C., Deveci R., et Kocabaş R. (2003). Acute effect of hemodialysis on serum levels of the proinflammatory cytokines. *Mediators of Inflammation*; **12** (1) : 15-19.

Thatcher T.D., et Clarke B.L. (2011). Vitamine D insufficiency. *Mayo Clinic Proceedings*; Vol. **86**, p : 50-60.

transplantation. *Kidney International*; Vol. **19**, p : 625–637.

Tsubakihara Y., Nishi S., Akiba T., Hirakara H., Iseki K., Kubota M., et Kuiri Yamav S. (2010). Guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Japanese Society for Dialysis Therapy*; **14** (3) : 240-75.

Tuomilehto J., Lindström J., Eriksson J., Valle T., Hämäläinen H., Ilanne-Parikka P., Keinänen-Kiukaanniemi S., Laakso M., Louheranta A., Rastas M.S., Salminen V., et Uusitupa M. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England Journal of Medicine*; **344** (18) : 1343-1350.

Turin T.C., Coresh J., Tonelli M., Stevens P.E., de Jong P.E., Farmer C.K., Matsushita K., et Hemmelgarn B.R. (2012). Short-term change in kidney function and risk of end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*; **27** (10) : 3835-3843.

Turner M.J., Spina R.J., Kohrt W.M., et Ehsani A. (2000). Effects of endurance exercise training on left ventricular size and remodeling in older adults with hypertension. *The Journals of Gerontology Series A Biological Science and Medical Sciences*; **55** : 245-251.

Uhlig K., et Levey A.S. (2012). Developing guidelines for chronic kidney disease: we should include all of the outcomes. *Annals of Internal Medicine*; **156** (8) : 599–601.

United States Renal Data System. (1999). Introduction to the excerpts from the United States Renal Data System 1999 Annual Data Report. *American Journal of Kidney Diseases*; **34** (2) : S1-176.

Van der Velde, Matsushita, K., Coresh, J., Astor, B. C., Woodward, M., Levey, A., de Jong, P., Gansevoort, R. T., Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, van der Velde, M., Matsushita, K., Coresh, J., Astor, B. C., Woodward, M., Levey, A. S., de Jong, P. E., Gansevoort, R. T., Levey, A., El-Nahas, M., Eckardt, K. U., Kasiske B., Ninomiya T., Chalmers J., Macmahon S., Tonelli M., Hemmelgarn B., Sacks F., Curhan G., Collins A., et Manley T. (2011). Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney International*; **79** (12) : 1341-1352.

Van Overmeire L., Delanaye P., et Krzesinski J.M. (2005). Nouveautés dans la prise en charge des anomalies du bilan phosphocalcique chez le patient dialysé. *Revue Médicale Suisse*; **1** : 30604.

Vidal-Petiot E., et Flamant M. (2014). Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*; **11** (1).

Wing R.R. (1999). Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues. *Medicine and science in sports and exercise*; **31** (11) : S547-S552.

Witko-Sarsat V., Drüeke T., Descamps-Latscha B., et Canteloup S.(1998). Monocyte activation in chronic renal failure novel mediators of inflammation and advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *Journal of Immunology*; **161** : 2524-2532.

Wolf M., Shah A., et Gutierrez O. (2007). Vitamine D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney International*; **72** : 1004-1013.

Yamamoto S. (1991). "Enzymatic" lipid peroxidation: reactions of mammalian lipoxygenases. *Free Radical Biology and Medicine*; **10** (2) : 149–159.

Yilmaz M.I. Sağlam M., Caglar K., Cakir E., Sonmez A., Ozgurtas T., Aydin A., Eyileten T., Ozcan O., Acikel C., Tasar M., Genctoy G., Erbil K., Vural A., et Zoccali C. (2006). The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *American Journal of Kidney Diseases*; **47** (1) : 42-50.

Zimmermann J., Herrlinger S., Pruy A., Metzger T., et Wanner C. (1999). Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney International*; **55** (2) : 648-658.

Annexes

Annexe I : Consentement de la patiente

**Formulaire d'information et de consentement
pour une personne majeure
participant à une recherche biomédicale
*Etude du stress oxydant chez les hémodialysés et les
complications cardio-vasculaires***

Le Dr(1) Azouaou T. Bouallal
médecin investigateur, m'a proposé de participer à la recherche biomédicale intitulée « **Etude du stress oxydant chez les hémodialysés et les complications cardio-vasculaires** ». Le médecin m'a précisé que j'étais libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche.

Afin d'éclairer ma décision, j'ai reçu et bien compris les informations suivantes :
Je suis atteint d'une insuffisance rénale chronique terminale au stade d'hémodialyse ,les complications cardio-vasculaires représentent une des causes majeurs de morbi-mortalité chez les hémodialysés .

Cette étude a pour but de doser les marqueurs du stress oxydant. Le stress oxydant représente un facteur de risque des complications cardio-vasculaires.

J'accepte que les données médicales me concernant ainsi que celles relatives à mes habitudes de vie recueillies à l'occasion de cette recherche, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par les organisateurs de la recherche.

Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Elles ne pourront être consultées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par le promoteur de la recherche et éventuellement par des représentants des autorités sanitaires et judiciaires habilités.

Après en avoir discuté et avoir obtenu réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche décrite ci-dessus. Je suis parfaitement conscient(e) que je peux retirer à tout moment mon consentement à ma participation à cette recherche et cela quelles que soient mes raisons et sans supporter aucune responsabilité. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à mes relations avec le médecin investigateur.

Je peux à tout moment demander toute information complémentaire au Pr...Azouaou.....

Si je le souhaite, à son terme, je serai informé(e) par l'investigateur qui recueille mon consentement des résultats globaux de cette recherche.

Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

L'investigateur :

Fait à

Nom, prénom :

Signature

Personne donnant le consentement :

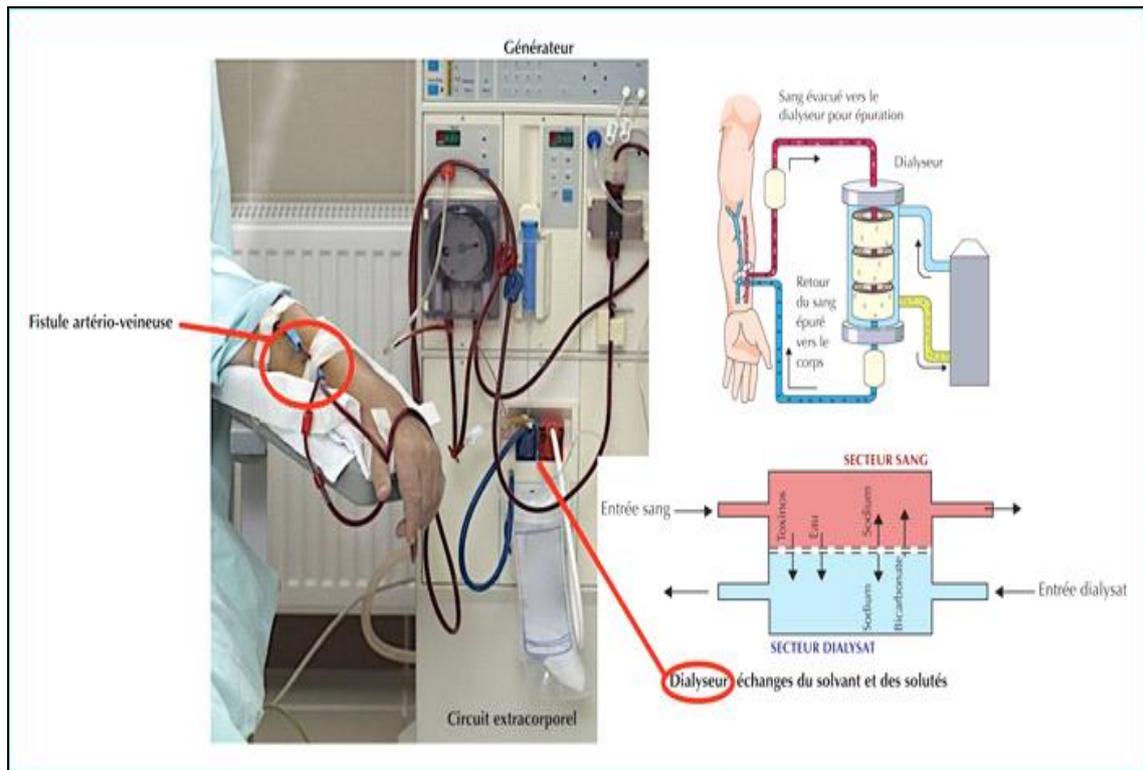
Fait à

Nom, prénom :

Signature

Ce document est à réaliser en 3 exemplaires originaux, dont l'un doit être gardé 15 ans par l'investigateur, un autre remis à la personne donnant son consentement et le troisième transmis au promoteur.

Annexe II : L'hémodialyseur



Cimedhy

مركز الأشعة الطبية بحيدرة

Centre d'imagerie médicale d'Hydra
Radiologie - Echographie Doppler - Scanner

Docteur Salah Eddine SILHADI
Radiologue

Hydra, le 10/12/15

COMPTE RENDU D'EXAMEN

Nom [REDACTED]	Prénom [REDACTED]	Age : 47 ans
Examen : Echodoppler couleur artériel cervical		

Les ostia des artères à destination encéphalique sont libres.

Les artères carotides primitives sont perméables. Leurs flux sont physiologiques.

Les bulbes carotidiens sont de siège d'une surcharge athéromateuse modérée avec des plaques calcifiées plus marquées à gauche sans retentissement sur le calibre artériel.

Les artères carotides internes et externes sont perméables dans leurs portions cervicales et présentent des flux physiologiques aussi bien à droite qu'à gauche.

Les artères ophtalmiques présentent des flux physiologiques orthogrades.

Les artères vertébrales droite et gauche sont perméables dans leurs segments proximaux, de flux orthogrades.

CONCLUSION :

Surcharge athéromateuse modérée sans signe de sténose des troncs supra aortiques.

Docteur T. BENSEGHIR

Docteur S.E. SILHADI

Cimedhy مركز الأشعة الطبية بحيدرة
Centre d'imagerie médicale d'Hydra
Radiologie - Echographie Doppler - Scanner
Centre de Biologie - Pathologie - ALGER
16035 HYDRA - ALGER
Tél: 021.54.66.12 & 13 - Fax: 021.54.71.92

CLINIQUE MEDICO-DIAGNOSTIQUE NOUACER

LE 23 /09/2020

Nom [REDACTED]

Prénom [REDACTED] Age : 52ans

Antécédents : sclerodermie hépatite C irtct EN Hémodialyse chronique

Motif : EVALUATION

COMPTE RENDU D'ECHO-DOPPLER CARDIAQUE

- ❖ **AORTE** : Diamètre Ao 29mm
Valves sont FIBREUSES
Fuite GRADE 1, pas de sténose(grad moy-2,5mmhg)

- ❖ **OG** : dilatée ,surf=22cm² vide d'échos.
- ❖ **OD** : dilatée surf=17cm²vide d'échos.
- ❖ **VALVES MITRALES** :
FIBREUSES
Appareil sous valvulaire non remanié souple
Absence de sténose, fuite grade 1 par prolapsus PVM.

VENTRICULE GAUCHE :

PPVG = 39 mm.

FE=72% (méthode Teicholz).

S.I.V 8.6=mm.

Cinétique : hypokinesie modérée infero septale

VENTRICULE DROIT :

hypertrophié non dilaté , .

- ❖ **VALVE PULMONAIRE**: absence de fuite significative

- ❖ VALVE TRICUSPIDE : paps=27mmhg
- ❖ VCI : non dilatée , compliant en inspiration forcée > 50%, POD-5mmhg.
- ❖ PERICARDE : sec.

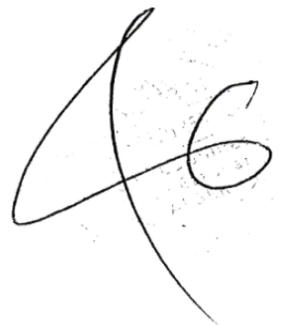
CONCLUSION

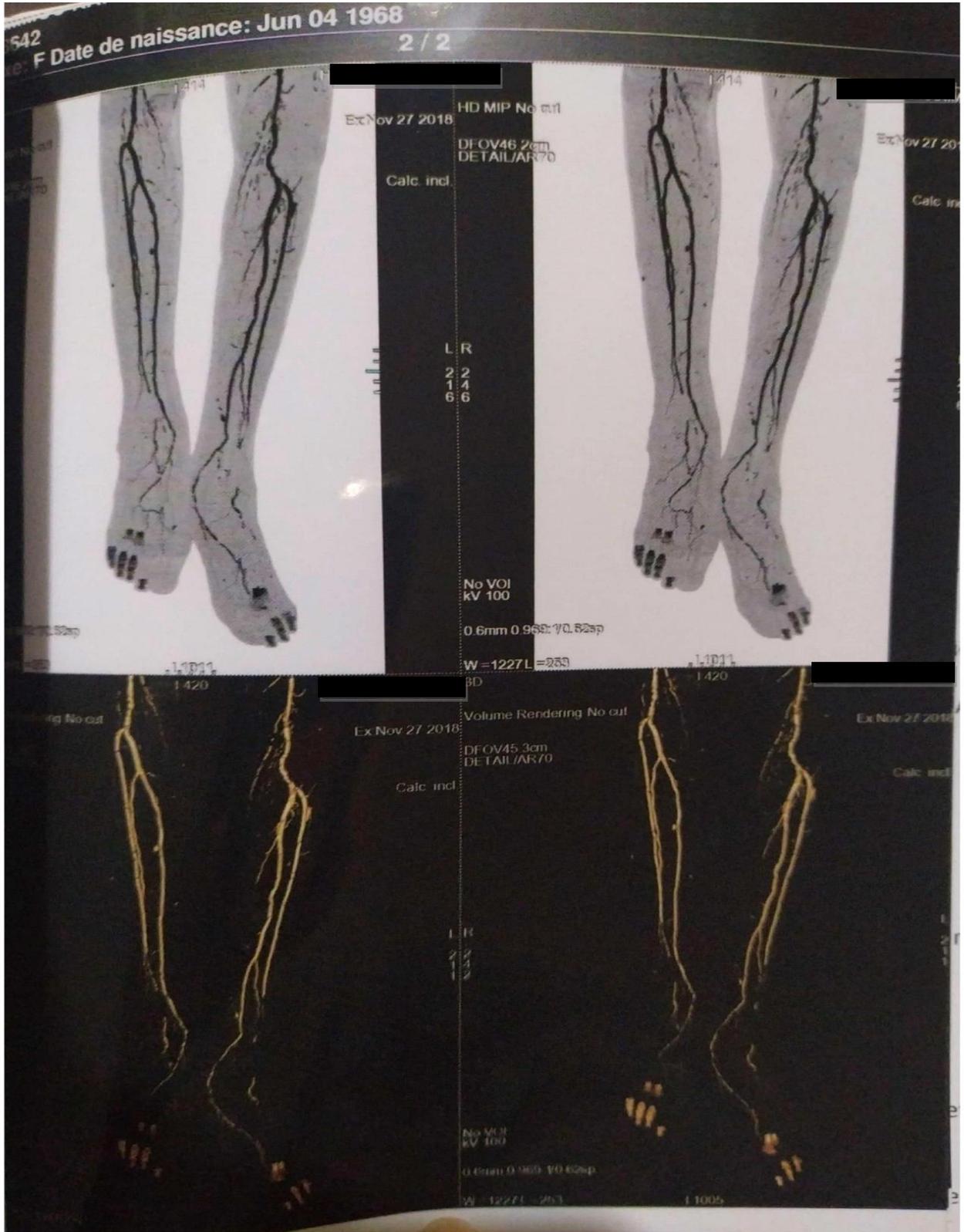
➤ **VG hypertrophié Modéré, non dilaté**

- fonction systolique conservée avec **FE 72= %**.

- hypokinesie modérée infero septale

- Absence de Dilatations cavitaires.
- Pressions de remplissages élevées.
- vices valvulaires significatifs : IM grade 1 par prolapsus PVM, IAO G1 fibreuscs
- HTAP MINIME.
- Péricarde sec.





Scanné avec CamScanner

Scanner des artères des membres inférieurs

Annexe IV : Appareil Siemens Dimension



Annexe V: Tableaux

Annexe V.1. Valeurs de la créatinine et de l'urée de la patiente hémodialysée.

Années / Mois		2017	2019		2020
		Octobre	Juin	Octobre	Juin
Paramètres	Créatinémie (mg/l)	72,8	56,1	57,9	59,9
	Urée (g/l)	1,51	1,37	1,18	1,11

Annexe V.2. Valeurs du bilan lipidique de la patiente hémodialysée.

Années / Mois		2019	2020
		Octobre	Juin
Paramètres (g/l)	Cholestérol T	1,19	1,42
	Triglycérides	1,26	1,41
	HDL	0,23	0,18
	LDL	0,70	/

Annexe V.3. Valeurs de dosage de la ferritine, du calcium et du phosphore de la patiente hémodialysée année.

Années Mois		2019	2020
		Octobre	Juin
Paramètres	Phosphore (mg/l)	60,06	36,0
	Calcium (mg/l)	86	84,9
	ferritine (ng/ml)	568	1205,7

Annexe V.4. Valeur de la PTH en 2017 et en 2019 de la patiente hémodialysée.

Années Mois	2017	2019
	août	Juillet
Taux de la PTH (pg/ml)	74,49	55,22

Annexe V.5. Valeurs de l'hémoglobine (Hb) de 2014 a 2018 de la patiente hémodialysée

Année	Hémoglobine (g/dL)
2014	9,4
2015	10,09
2016	10,1
2017	9,96
2018	10,32

Annexe V.6. Valeurs de la numération de formule sanguine de la patiente hémodialysée.

Années Mois		2019		2020
		Janvier	Octobre	Septembre
Paramètres (%)	Lymphocyte %	31,5	37,7	42,2
	Neutrophiles %	59,0	48,7	43,2
	Monocyte %	4,5	10,1	3,9

Annexe V.7. Taux des différents marqueurs du stress oxydant dosés en 2020 de la patiente hémodialysée.

Marqueurs du SO (μmol/l)	NO	AOPP	MDA	MPO	LDL-ox	GPX
Taux en 2020	32,5	76,6	47,7	34,5	35,45	29,5

Annexe V.8. Traitement actuel de la patiente hémodialysée

Prodol	Ralentit le rythme cardiaque et traite HTA
Renagel	Contrôle de l'hyperphosphatémie
Sintrom	Un anticoagulant
Microgynan	Anticonceptionnel hormonal
Acide folique	Traitement des carences vitaminiques
Lomac gel	Traitement d'ulcère peptique et le reflux gastroœsophagien.
Zyloric	Un hypo-uricémiant
Levothyrox	Traitement substitutif pour remplacer la thyroxine naturelle
Telfast	Un antihistaminique h ₁
Sofosbuvir declatasvir	Contre l'Hépatite C