

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 35

L'ANEMIE DE L'INSUFFISANCE
REANLE CHRONIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Ibtissam BAAIZA

Née le 09 janvier 1989 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en pharmacie

MOTS CLES : Anémie – Insuffisance rénale chronique – Erythropoïétine –
Exploration de rein – Traitement

JURY

Mr. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

Mme. S. BENKIRANE

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا
عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ
الْحَكِيمُ

سورة البقرة : الآية: 32

صَبَّحَهُ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAËUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie - **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

(mise en disponibilité)

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtiham
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*

Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

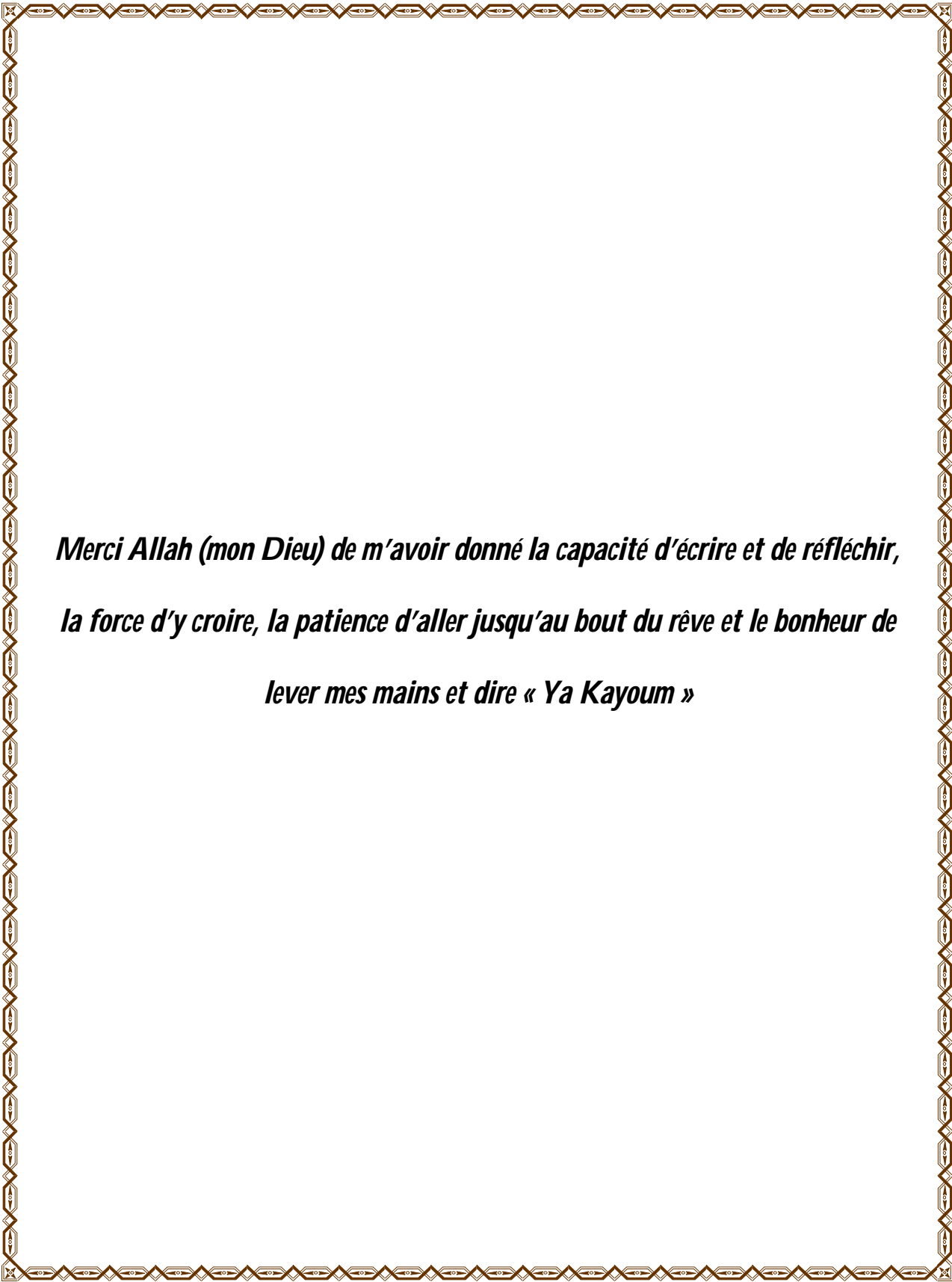
*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



A decorative border in a brownish-gold color, featuring a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the central text.

Dédicaces



***Merci Allah (mon Dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir,
la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de
lever mes mains et dire « Ya Kayoum »***

Je dédie cette Thèse . . . 

A mes très chers parents

A mon Père Mimoune Baaiza

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai pour toi papa.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

Je t'aime papa

A ma très chère mère NAHIR Khadija

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.

Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours.

Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

Je t'aime maman

A Mon Adorable et tendre Epoux

Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments les plus profonds envers toi.

Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égale, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études.

Je t'assure que sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle

Je t'aime ali

A mes chères sœurs

Rajaa, Oumaima et Nawal

Pour l'affection fraternelle, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour vos soutiens, vos compréhensions et vos encouragements. Que ce travail soit le témoin de la reconnaissance infinie. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et que je sois toujours la sœur dont vous serez fières.

J'espère que vous trouvez dans cette thèse le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

Je vous adore...

A mes chers neveux

Rayane, Adam et Omar

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur.

Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

Je vous adore...

A la famille Baaiza

El haj mouhamad ,yossef,Fatima,ayada,mouhamed

A la famille Nahir

Mina ,Hassan,yacin ,nabil

A la famille Aboutarik

Abdillah,Saadiya,hanan,walid,jamal

A la famille Bourich

El haj Alal,Fatima,houda,Othman

A la famille Saadi

Tata Touria,El haj,sara

A la famille Annab

Younes,ouarda,meriem,anouar

A mes cousins et cousines

A tous les membres de la famille

***En témoignage de ma gratitude de mon affection la plus sincère,
je vous dédie ce travail.***

A mes chers amis

Housin, Yacine, Imane, Asmaa, Sara, Sofia, Hasan, simouhamed . . .

*Aucun mot ne saurait exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance
envers vous, pour votre soutien, vos efforts et votre dévouement.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments
que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite
une vie pleine de santé, de succès et de prospérité.*

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

A decorative border in a brown color, featuring a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the central text.

Remerciements

A notre Maître et Président du jury

Monsieur le professeur A. BELEMEKKI

Professeur d'hématologie

*L'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de
notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre
profonde reconnaissance pour vos qualités scientifiques et
humaines.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre respect et de
notre haute considération.*

A notre Maître et Rapporteur de thèse
Madame le Professeur Madame S.BENKIRANE
Professeur Agrégée d'hématologie biologique

*Vous nous faites un grand honneur en ayant accepté de nous guider
le long de la réalisation de ce travail.*

*Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités
humaines et professionnelles ainsi que votre entière disponibilité
nous inspirent une grande admiration et un profond respect.*

*Puisse ce travail représenter l'expression de ma grande estime et
mes sentiments les plus sincères.*

A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le professeur A.MASRAR
Professeur D'hématologie biologique

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande
amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez manifesté pour
notre travail.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre
gratitude et notre profond respect.*

A notre Maître et Juge de thèse

Monsieur le professeur A .DAMI

Professeur de Biochimie

*Nous vous remercions pour la sympathie que vous avez témoignée
en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Veillez trouvez ici l'expression de notre grand respect et nos vifs
remerciements.*



Lisre des illustrations

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE	:enzyme de conversion de l'angiotensine
ADN	:acide désoxyribonucléique
AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS	:anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALAS2	:Delta- Amino Levulinate Synthase 2
ARN	:Acide ribonucléique
ARNm	: ARN messenger
ASE	:agents stimulant l'érythropoïèse
AVC	:accident vasculaire cérébral
BFU-E	: Burst Forming Unit- Erythroid
CCMH	: concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CFU-E	:Colony Forming Unit Erythroid
CG	:Cockcroft et Gault
CKD	: Complete Knock Down
CMV	: cytomégalovirus
CST	: coefficient de saturation de la transferrine
DFG	: débit de filtration glomérulaire
EER	:épuration extrarénale
EGF	: endothelial growth factor
EMA	: European Medicines Agency
EPO	: érythropoïétine

EPO-R	: Récepteur à l'érythropoïétine
EPS	: L'électrophorèse des protéines sériques
Fas l	: Apoptosis Stimulating Fragment ligand
Fas	: Apoptosis Stimulating Fragment
FDA	: Food and Drug Administration
FG	: Filtration glomérulaire
FH4	: acide tétrahydrofolique
FI,	: le facteur intrinsèque
Fl	: Femtolitre
GATA 1	: Globin transcription factor 1
Gpa	: Glycophorine A
GR	: Globule Rouge
Hb	: hémoglobine
HIF-1	: Hypoxia-induced factor – 1
HLA	: Human leucocyte antigen
HRE	: éléments de réponse à l'hypoxie
Ht	: hématocrite
HTA	: Hypertension artérielle
HTLV	: Le virus T-lymphotropique humain
HVG	: Hypertrophie ventriculaire gauche
IM	: intramusculaire
IEC	: enzyme de conversion
IFN	: Interféron

IGF	: Insuline like growth factor
IL	: Interleukine
IRC	: insuffisance renale chronique
IRC	: Insuffisance Rénale Chronique
IV	: intraveineuse
JAK	: Janus tyrosine kinase
KDIGO	: Kidney disease improving global outcomes
LDH	: lactates déshydrogénases
BFU-E	: Burst Forming Unit-Erythroid
MAP-kinase	: Mitogen activated protein – kinase
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
MRC	: Maladie renale chronique
OMS	: Organisation mondiale de la Santé
PI-3K	: Phosphatidylinositol-3 kinase
Pmh	: Princess Margaret Hospital
PTH	: parathormone
PUF	: pression nette d'ultrafiltration
r-Hu EPO	: Erythropoïétine humaine recombinante
RIA	: Radio immunoassay
RsTf	: Le récepteur soluble de la transferrine
SC :	: Sous cutanée
SCF	: Stem cell factor
SDF-1	:Stromal Derived Factor-1

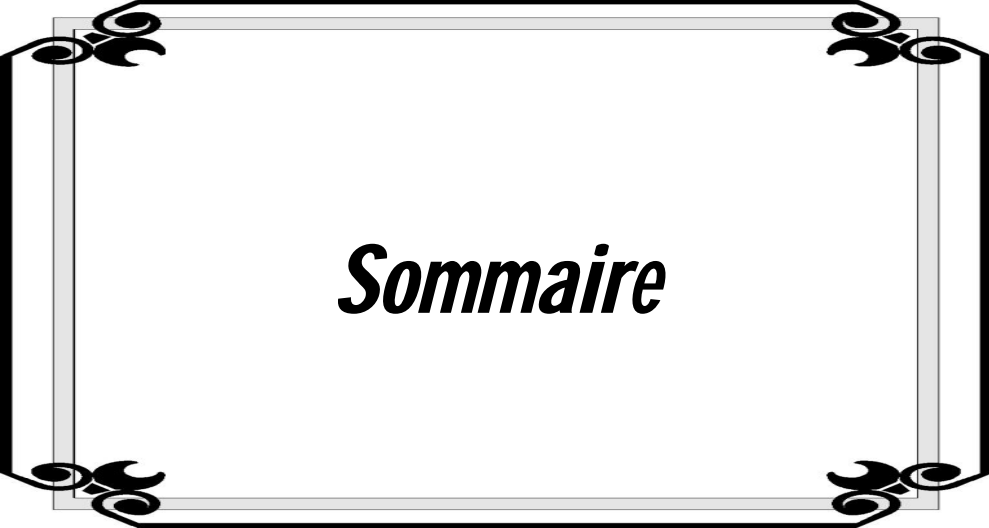
SGLT1	: cotransporteurs glucose sodium dépendant
STAT	: Signal transducers and activators of transcription
TAL-1	: T-cell acute lymphocytic leukemia 1
TCMH	: Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
TGF	:Transforming Growth Factor
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor- α
TRAIL	: TNF Related Apoptosis Inducing Ligand
TSat	: Transferrin saturation
TWEAK	: Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis
UI	: Unité internationale
VEGF	: vascular endothelial growth factor
VGM	: volume globulaire moyen.
VHC	: Virus de l'hépatite C
VHL	: Von Hippel-Lindau
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine

Liste des figures

Figure 1 : Coupe d'un rein.....	10
Figure 2 : fonction de rein.....	12
Figure 3 : : Structure primaire de l'EPO	25
Figure 4 : : Domaines structurels du récepteur de l'EPO	27
Figure 5 : : Régulation du facteur Hypoxia Inductible Factor (HIF) en fonction de la pression d'oxygène.	30
Figure 6 : : Mécanisme d'action de l'EPO	31
Figure 7: Prise en charge de l'anémie rénale	64
Figure 8: Mode d'action des inhibiteurs de la prolyl hydroxylase	66

Liste des tableaux

Tableau I : Définition de l'anémie selon l'OMS.....	6
Tableau II : : cinq stades de maladie rénale chronique selon (KDIGO)	15
Tableau III : Manifestations de l'anémie de l'IRC	37
Tableau IV : Les causes de résistance au traitement par EPO.....	57



Sommaire

Introduction	1
Historique	3
I- Définition et épidémiologie de l' ' anemie renale	5
1. Definition.....	6
2. Epidémiologie.....	7
II- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	9
1. physiologie renale	10
1.1 Anatomie de rein	10
1.2 Fonction de rein	11
1.3 Insuffisance renale chronique.....	12
1.3.1 Definition.....	12
1.3.2 Causes de l'IRC	14
1.3.3 Complications de l'IRC	14
1.3.4 Classification des stades de la maladie rénale chronique	15
2. Erythropoïèse.....	16
2.1 Definition	16
2.2 Etapes de l'érythropoïèse	16
2.3 Différents stades de la maturation érythroïdes	16
2.3.1 Le proérythroblaste.....	16
2.3.2 Les érythroblastes basophiles.....	16
2.3.3 Les érythroblastes polychromatophiles	16
2.3.4 Les érythroblastes acidophiles	17
2.3.5 Les réticulocytes	17
2.3.6 Les érythrocytes	17

2.4	Eléments nécessaires à l'érythropoïèse.....	17
2.4.1	Fer	17
2.4.2	Métabolisme de l'acide folique	17
2.4.3	Métabolisme de la vitamine B12	18
2.4.4	Le cuivre.....	18
2.4.5	Carnitine	18
2.4.6	Le zinc et le nickel.....	18
2.5	Regulation de l'érythropoïèse.....	18
2.5.1	GATA	18
2.5.2	Régulation positive de l'érythropoïèse.....	19
2.5.2.1	Régulation hormonale de l'érythropoïèse.....	19
2.5.2.2	Régulation de l'érythropoïèse par les facteurs de croissance	19
2.5.3	Régulation négative de l'érythropoïèse	20
2.5.3.1	La production d'Epo.....	20
2.5.3.2	Les cytokines, les récepteurs de morts et leurs ligands.....	20
2.5.4	Rôle des caspases dans la différenciation.....	22
III-	Physiopathologie et Diagnostic de l'anémie rénale	23
1.	Physiopathologie	24
1.1	Mécanismes de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique	24
1.1.1	Le déficit en EPO.....	24
1.1.2	Inhibiteurs de l'érythropoïèse.....	32
1.1.3	Raccourcissement de la durée de vie des hématies.....	32
1.1.4	L'hyperparathyroïdie	33
1.1.5	Hypersplénisme.....	33

1.1.6	La surcharge aluminique	34
1.1.7	Les carences	34
1.1.8	Syndrome inflammatoire	36
1.2	Manifestations de l'anémie	36
2.	Diagnostic de l'anémie des maladies rénales	39
2.1	Le bilan initial	39
2.1.1	L'hémogramme	39
2.1.2	Le Bilan martial	41
2.2	Un bilan approfondi	43
2.2.1	La recherche de saignements gastro intestinaux, et gynécologiques.....	43
2.2.2	Diagnostic de gammopathie monoclonale.....	43
2.2.3	Le dosage de la parathormone.....	44
2.2.4	Bilan inflammatoire	45
2.2.5	Dosage des folates.....	45
2.2.6	Dosage de La vitamine B12	46
2.2.7	l'aluminémie.....	46
2.2.8	Electrophorèse de l'hémoglobine	46
2.2.9	Méthode de dosage de l'EPO	46
2.2.10	Myélogramme	47
IV-	Traitement de l'anémie rénale.....	48
1.	Prise en charge de la carence martiale	49
1.1	Traitement de fer	49
1.2	Effets indésirables	50
2.	Traitement par érythropoïétine.....	51

2.1 Historique et fabrication	51
2.2 Objectifs de concentration en hémoglobine	52
2.3 Traitement de maintien	53
2.4 Indications.....	54
2.5 Effets indésirables	54
2.6 Les contre-indications du traitement par r-Hu EPO.....	56
2.7 Résistance au traitement par érythropoïétine.....	56
3. Traitement de l'anémie par Transfusion sanguine	58
3.1 indications des transfusions	58
3.2 Les complication de la transfusion sanguine.....	58
4. Autres traitements de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique	60
4.1 Optimisation de la dialyse.....	60
4.2 Qualité bactériologique du dialysat.....	61
4.3 Vitamine E	61
4.4 Vitamine C.....	61
4.5 Vitamines B6, B12, folates.....	61
4.6 Carnitine.....	62
4.7 Impact de l'état nutritionnel sur l'anémie.....	62
4.8 Androgènes	63
4.9 Antioxydants.....	63
V- Conclusion	67

Résumé

Bibliographie



Introduction

L'anémie est un problème mondial de santé publique touchant à la fois les pays en voie de développement et les pays développés compte tenu de sa prévalence, de ses nombreuses étiologies mais aussi des conséquences majeures pour la santé humaine, le développement social et économique.

La première description d'une association entre l'anémie et l'insuffisance rénale remonte à 1836. Mais ce n'est qu'au vingtième siècle qu'un lien sera véritablement établi entre l'hémoglobinémie et l'insuffisance rénale. En effet, d'après une étude américaine, le risque d'anémie augmente lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) descend au-deçà de 60 ml/min/1,73m² [1, 2] .

Les principales étiologies de cette anémie chez ces patients consistent en un déficit de production d'érythropoïétine endogène (EPO) et une carence martiale.

Cette anémie est responsable d'un certain nombre de symptômes, mais elle semble aussi contribuer à une accélération de la détérioration de la fonction rénale et à une aggravation des maladies cardiovasculaires préexistantes [3].

il est indispensable de dépister l'anémie chez le patient avec une IRC et d'en rechercher l'étiologie. Si l'anémie (Hb < 100 g/l) persiste une fois substituées les éventuelles carences, un traitement par érythropoïétine recombinante humaine (rHuEPO) est à envisager. Des nouvelles directives (KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) – août 2012) viennent d'être éditées sous l'égide de la National Kidney Foundation (NKF) quant à la prise en charge de l'anémie dans le contexte d'insuffisance rénale.

L'objectif de notre travail est de faire l'état des lieux actualisé concernant la physiopathologie, la symptomatologie clinique, le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de l'anémie survenant au cours de l'IRC.



Historique

- 1836** : RICHARD BRIGHT note une pâleur particulière chez les malades en insuffisance rénale chronique, attribuée par la suite à une anémie [4].
- 1929** : le rôle du rein dans l'érythropoïèse est confirmé par l'observation d'une polyglobulie dans un cas de carcinome rénal [4].
- 1953** : Découverte des caractères hémolytique et a régénératif de l'anémie chez les insuffisants rénaux[4].
- 1950** : Théorie de l'inhibition de l'activité médullaire d'origine toxique dans la même période, ERSLEV observa que l'érythropoïèse était sous le contrôle d'une hormone d'origine rénale : l'érythropoïétine[4].
- 1957** : l'équipe de Jacobson démontra expérimentalement que la néphrectomie bilatérale provoquait chez les rats une anémie majeure a régénérative[4].
- 1958** : Gurney et Coll. remarquèrent que les taux sérique d'érythropoïétine n'augmentaient pas chez les urémiques. [4].
- 1977** : L'érythropoïétine a été isolée pour la première fois par l'équipe dirigée par Golwasser à partir de l'urine de patient souffrant d'anémie aplasique[4].
- 1985** : deux équipes ont réussi, la même année, à cloner le gène codant pour L'érythropoïétine humaine entraînant sa production à l'échelle industrielle. [4].
- 1986** : début des premiers essais chez l'homme et ce traitement a fait la preuve de l'efficacité thérapeutique de cette molécule dans le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique[4].



***I- Définition
et épidémiologie de
l' ' anémie rénale***

1. Définition

L'anémie est définie par une diminution de la concentration de l'hémoglobine circulante au-dessous des valeurs limites considérées comme normales et fixées par l'OMS et certains experts de centres de référence comme les « Centres pour le contrôle et la prévention des maladies » (en anglais Centers for Disease Control and Prevention). Ces seuils prennent en considération l'âge, le sexe, l'état gestationnel, l'appartenance ethnique, le tabagisme et l'altitude [5-7].

L'hémoglobine est une protéine contenue par les globules rouges et dont la principale fonction est le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus.

Le tableau I présente les seuils adoptés par l'OMS pour définir l'anémie en fonction de l'âge, du sexe et de l'état gestationnel.

Tableau I : Définition de l'anémie selon l'OMS [6].

L'âge	Taux d'hémoglobine (g/DL)
Enfants (6-59 mois)	11
Enfants (5-11 ans)	11,5
Enfants (12-14 ans)	12
Femmes non enceintes (> 15ans)	12
Hommes (> 15ans)	13
Femmes enceintes	11

L'anémie est une manifestation classique du tableau clinique de l'IRC. L'insuffisance rénale chronique est une diminution prolongée et définitive des fonctions rénales en rapport avec une réduction permanente et définitive du nombre de néphrons fonctionnels [8].

Les recommandations européennes sur l'anémie de l'IRC proposent de porter le diagnostic d'anémie pour un taux d'Hb inférieur à 13,5 g/dl chez l'homme au-dessous de 70 ans, inférieur à 12 g/dl chez l'homme au-dessus de 70 ans et inférieur à 11,5 g/dl chez la femme [9]. Il est important de ne pas attendre des valeurs d'Hb plus basses pour explorer l'anémie. Cela est justifié par deux arguments : d'une part, une anémie, même modérée, peut révéler une pathologie sous-jacente ; d'autre part, il y a de plus en plus d'arguments montrant qu'une anémie modérée peut induire des complications.

L'anémie de l'IRC est généralement normochrome, normocytaire et arégénérative. Cependant, elle peut être microcytaire en cas de carence martiale qui est fréquente au cours de l'insuffisance rénale. L'anémie peut devenir macrocytaire lorsqu'un traitement par érythropoïétine (EPO) est entrepris, car l'EPO augmente la proportion d'érythrocytes jeunes dans la circulation. Une macrocytose doit aussi faire rechercher une carence en vitamine B12 ou en folates.

2. Epidémiologie

L'anémie est une complication fréquente de l'insuffisance rénale chronique (IRC). Elle est principalement due à un déficit de synthèse d'érythropoïétine endogène qui est produite par le rein, conduisant à une augmentation de la prévalence et de la sévérité de l'anémie avec l'augmentation de la sévérité de l'IRC [10].

Le nombre de cas de maladie rénale chronique augmente sans cesse, principalement en raison des maladies associées au vieillissement de la population, de l'hypertension et de l'augmentation des cas de diabète. Partout dans le monde, plus de 353 millions de personnes (environ 5 %) vivent avec une maladie rénale chronique [11,12], dont 1,4 million nécessitent un traitement rénal substitutif. [13]. Les études montrent que 4 personnes sur 5 atteintes de maladie rénale chronique à un stade avancé (c.-à-d., une perte de plus de 50 % de la fonction rénale) ne savent pas qu'elles en sont atteintes [14].

la prévalence et l'incidence annuelle de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) de stade 4 sont respectivement de 1091 personnes par million et 149 personnes par million en 2011 [15,16] .

Au marocUne étude sur l'estimation de la prévalence de la MRC a été menée au Maroc en 2009 et2010 et a donné lieu aux résultats suivants : [17]

- Maladie rénale chronique

- Prévalence de la MRC : 2,9%

- Prévalence de l'insuffisance rénale chronique : 1,6%

- Prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale : 0,3%

Dans le premier rapport annuel du registre Magredial, la prévalence brute de l'insuffisance rénale chronique terminale a été estimée à 267,1 pmh dans quatre régions du Maroc [18]. L'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale a été estimée entre 100 et 150 pmh en 2010 [19].



***II- RAPPEL
PHYSIOLOGIQUE***

1. physiologie rénale

1.1 Anatomie de rein

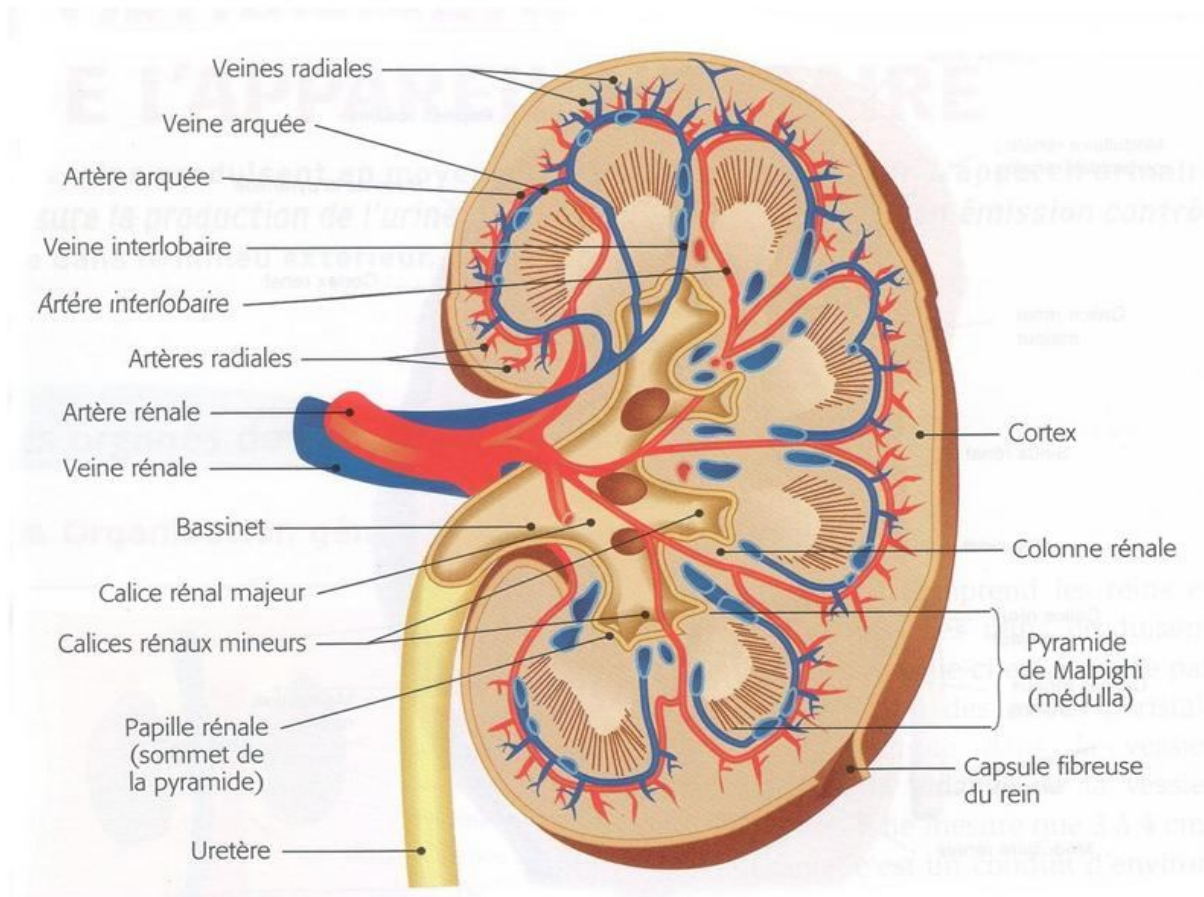


Figure 1 – Coupe d'un rein

La coupe frontale d'un rein permet de distinguer, sous une capsule fibreuse lisse, le parenchyme rénal, composé d'une partie corticale externe et d'une partie médullaire interne (figure 1).

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

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

L'élaboration de l'urine résulte du travail effectué par les néphrons ou unités fonctionnelles qui sont au nombre de 1 à 1,5 million dans chaque rein et ne sont pas strictement identiques (hétérogénéité néphronique). Chacun de ces néphrons est composé de 2 parties, le corpuscule de Malpighi et le tubule urinaire, qui vont assurer les opérations de filtration, de réabsorption et de sécrétion qui conduisent à la formation de l'urine définitive [20 ,21].

1.2 Fonction de rein [22]

Les reins normaux assurent trois groupes de fonctions : une fonction d'élimination des déchets et d'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères ; une fonction de maintien de la composition du milieu intérieur, donc de maintien de l'homéostasie de l'eau et des électrolytes ; une fonction endocrine avec les synthèses de la rénine, de l'érythropoïétine et du calcitriol (figure 2).

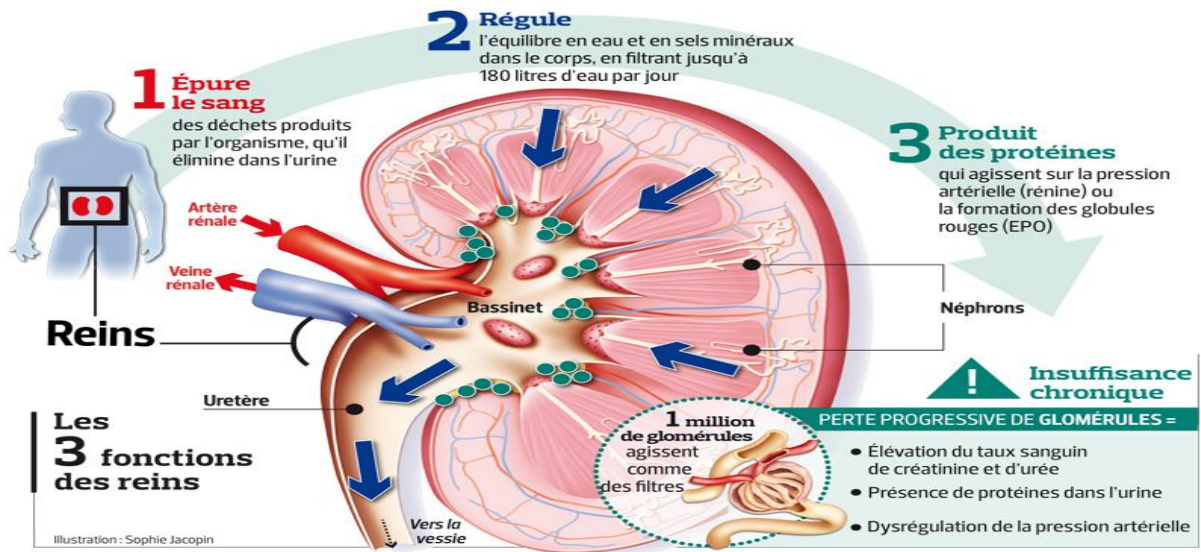


Figure 2 – fonction de rein

1.3 Insuffisance rénale chronique

1.3.1 Définition

L'insuffisance rénale chronique est définie par une diminution durable du débit de filtration Glomérulaire en rapport avec une réduction permanente et définitive du nombre des néphrons fonctionnels. Elle est dite chronique lorsqu'elle est présente depuis au moins 3 mois [23].

L'IRC est divisée en différents stades, sur la base de la filtration glomérulaire estimée à partir de la clairance calculée (selon la formule de Cockcroft en France, selon la formule simplifiée de la modification of Diet in rénale diseases et la formule de CKD-Epi aux Etats-Unis) [24]:

Différentes formules ont été proposées pour estimer la FG avec des valeurs faciles à obtenir. La plus répandue est l'estimation selon Cockcroft et Gault (CG) [25]:

Clairance = (140-âge) x poids (kg) x K/créatinine sérique (en $\mu\text{mol/l}$).

K = 1.03 pour les femmes ; K = 1.23 pour les hommes.

Cette formule tient en compte la variation du taux de la créatinine qui augmente avec le poids et diminue avec l'âge, mais elle surestime la vraie filtration glomérulaire pour la raison citée (sécrétion tubulaire de la créatinine) Les limites de la formule de CG :

- obésité, malnutrition ;
- extrêmes d'âge ;
- paraplégie ou tétraplégie ;
- sous régime végétarien ;
- grossesse ;
- amputation.

La MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) proposée en 2000 par LEVEY, est une autre méthode pour estimer la filtration glomérulaire. Il est préférable de l'utiliser chez les personnes âgées. Elle a l'avantage de ne pas prendre en compte le poids du patient [26].

Formule MDRD simplifiée [27]:

DFG (ml/min)=186,3 X [(créatininémie ($\mu\text{mol/l}$))/88,4] ^{-1.154}

X âge (ans) ^{-0.203} X 0,742 pour les femmes

X 1,212 pour les sujets de race noire.

La formule MDRD (quatre variables) manquerait de précision à des valeurs au delà de 60 ml/mn.1,73m², pour cela, en 2009, Levey a proposé la formule CKD-Epi, qui augmenterait la précision dans les valeurs de DFG supérieures à ce seuil [28].

Formule CKD-Epi : $DFG \text{ (ml/min)} = 141 \times \min(\text{Scr/K}, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr/K}, 1) \times 0,993^{\text{Age}} \times 1,1018(\text{si } \text{♀}) \times 1,159 \text{ (race noire)}$, Scr : créatinine sérique

K : 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes

α : -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes

min indique le minimum de Scr/K ou 1

max indique le maximum de Scr/K ou 1

1.3.2 Causes de l'IRC

L'insuffisance rénale chronique terminale peut relever de plusieurs causes.

- Le diabète

La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale terminale dans les pays occidentaux, Cependant, le passage au stade terminal peut prendre de 15 à 20 ans après l'apparition des premiers signes de la néphropathie. Le diabète peut affecter les différentes composantes du rein (artères, interstitium, glomérule), mais, sa cible principale est le glomérule aboutissant au stade ultime à glomérulosclérose [29].

- L'hypertension artérielle

- Les néphropathies glomérulaires

- Les néphropathies interstitielles

- Les néphropathies héréditaires

- Dans certaines situations, la recherche étiologique reste infructueuse et la néphropathie à l'origine de l'IRC est dite idiopathique

1.3.3 Complications de l'IRC [30].

Les altérations biochimiques apparaissent tardivement lorsque 50 % ou plus des néphrons ne sont plus fonctionnels et les troubles cliniques apparaissent encore plus tardivement.

- Le déficit d'excrétion des déchets
- Les désordres hydro-électrolytiques
- Les troubles de l'équilibre acide-base
- Les troubles du métabolisme glucido-lipidique
- Le déficit immunitaire et les problèmes infectieux
- Les problèmes phosphocalciques et l'ostéodystrophie rénale
- Le déficit en érythropoïétine et les troubles hématologiques
- Les anomalies du système rénine-angiotensine et leurs conséquences sur la progression de l'insuffisance rénale et sur les problèmes cardiovasculaires

1.3.4 Classification des stades de la maladie rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique est divisée en cinq stades, sur la base de la filtration glomérulaire estimée à partir de la clairance calculée (selon la formule de Cockcroft en France et selon la formule simplifiée du MDRD aux États-Unis).

Tableau II : cinq stades de maladie rénale chronique selon (KDIGO) [31]

STADE	DFG (ml/min/1,75m²)	Description
1	≥90 + souffrance rénale	Atteinte rénale sans IRC
2	60-89 + souffrance rénale	IRC légère
3	30-59	IRC modérée
4	15-29	IRC sévère
5	<15	IRC terminale

2. Erythropoïèse

2.1 Définition

L'érythropoïèse est le processus permettant la production de globules rouges matures ou érythrocytes. Ces cellules, anucléées, de forme biconcave et dont le composant principal est l'hémoglobine, permettent le transport de l'oxygène dans tous les tissus de l'organisme. [32]

2.2 Etapes de l'érythropoïèse [32]

- L'érythropoïèse précoce pendant laquelle une cellule souche hématopoïétique médullaire restreint sa multipotence et s'engage définitivement dans la voie de la lignée rouge. Cette phase correspond à l'activation d'un programme complexe de différenciation aboutissant à l'apparition de progéniteurs érythroïdes unipotents..

- L'érythropoïèse tardive correspond à la phase de maturation terminale de ces progéniteurs, sous la dépendance de l'érythropoïétine . Cette phase est marquée à la fois par l'acquisition des caractéristiques cytologiques et phénotypiques spécifiques de la lignée rouge et par une expansion massive et finement régulée du compartiment érythroïdes jusqu'au stade réticulocytaire.

2.3 Différents stades de la maturation érythroïdes [32]

2.3.1 Le proérythroblaste

Le proérythroblaste est une cellule rare, représentant environ 0,5 % des cellules médullaires.

2.3.2 Les érythroblastes basophiles

Ils représentent de 2 à 4% des cellules médullaires. Leur diamètre est de 16 à 18 µm. Ce sont des cellules arrondies et bien limitées

2.3.3 Les érythroblastes polychromatophiles

Ces cellules sont caractérisées par l'accumulation progressive d'hémoglobine dans leur cytoplasme qui perd sa basophilie profonde.

2.3.4 Les érythroblastes acidophiles

Dernier stade nucléé de la maturation érythroblastique, le stade acidophile se caractérise par la petite taille des cellules (8 à 9 μm), par un noyau devenu pycnotique et rond qui s'excentre progressivement.

2.3.5 Les réticulocytes

Ce sont des cellules anucléées, acidophiles et de forme irrégulière.. Ces cellules quittent la moelle osseuse et passent dans le sang où elles vont maturer pendant 2 à 3 jours avant de devenir enfin un globule rouge.

2.3.6 Les érythrocytes

Le globule rouge normal est une cellule anucléée ayant la forme d'un disque biconcave. Il a une forme régulière de 7,5 μm environ. Son cytoplasme est acidophile. Aucune organelle n'est présente dans l'érythrocyte mature. L'hémoglobine représente le tiers de la masse du globule rouge.

2.4 Eléments nécessaires à l'érythropoïèse

2.4.1 Fer

Le fer, élément indispensable à la croissance et à la survie des organismes, joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions biologiques. Il intervient notamment dans le transport de l'oxygène par l'hémoglobine, la synthèse de l'ADN (en tant que coenzyme de la ribonucléotide réductase) et dans l'activité d'oxydoréduction de nombreuses enzymes mitochondriales.

La quantité totale de fer de l'organisme est extrêmement stable et résulte d'un équilibre entre les entrées et les sorties [33].

2.4.2 Métabolisme de l'acide folique

L'acide folique est une vitamine apportée par l'alimentation (viandes, céréales et légumes notamment). La forme active de l'acide folique est l'acide tétrahydrofolique (FH4) qui agit comme donneur de méthyl pour la synthèse d'acide thymidilique, composant de l'ADN [34].

2.4.3 Métabolisme de la vitamine B12

Cette vitamine agit sur la synthèse de l'ADN par l'intermédiaire de l'acide folique, en permettant la pénétration de FH4 dans les cellules ou la régénération permanente de la forme active de l'acide folique [34].

2.4.4 Le cuivre

Entre dans la composition de plusieurs enzymes et joue un rôle important dans la synthèse de l'hémoglobine et des cytochromes. Le cuivre est en grande partie lié à une alpha-2-globuline, la céruloplasmine. Les besoins sont estimés à 30-40µg par kg et par jour [34].

2.4.5 Carnitine

La carnitine est une molécule hydrosoluble intervenant dans le métabolisme lipidique. Elle permet le transfert dans la mitochondrie des acides gras à longues chaînes et moyennes chaînes et leur β -oxydation [34].

2.4.6 Le zinc et le nickel

Le zinc joue un rôle dans le métabolisme de l'acide nucléique, dans la synthèse des protéines et dans la formation du tissu épithélial [34].

2.5 Régulation de l'érythropoïèse

Le processus de production des érythrocytes est orchestré par une association complexe de facteurs de transcription, parmi lesquels GATA-1 joue un rôle critique en régulant les gènes impliqués non seulement dans la différenciation érythroïdes, mais aussi dans le cycle cellulaire et la survie. Ce programme de différenciation doit être sous le contrôle d'une régulation positive et négative pour assurer une production continue, mais équilibrée, d'érythrocytes, suffisante pour assurer l'oxygénation des tissus périphériques[32].

2.5.1 GATA

L'engagement des progéniteurs multipotents vers la voie érythroïde semble s'effectuer grâce à une combinaison d'expression de facteurs de transcription et en particulier du facteur GATA-1.

GATA-1 est absolument nécessaire au déroulement des phases tardives de l'érythropoïèse, en régulant la transcription des gènes de différenciation qui permettent l'acquisition du phénotype érythroïde comme la Gpa, l'hémoglobine, Epo-R, et l'expression de Bcl-xL. En son absence, la production de globules rouges est impossible [35].

2.5.2 Régulation positive de l'érythropoïèse

2.5.2.1 Régulation hormonale de l'érythropoïèse

La production constante de globules rouges nécessite différents composants incluant : le fer indispensable à la synthèse de l'hème et donc de l'hémoglobine, l'acide folique et la vitamine B12 pour la synthèse de l'ADN ou encore la vitamine B6 (cofacteur de l'ALAS2 (Delta- Amino Levulinate Synthase 2), enzyme impliquée dans la synthèse de l'hème. L'IGF-1 (« Insulin-like Growth Factor-1 ») et l'insuline stimulent la formation de BFU-E et de CFU-E humaines et murines. [36].. Le récepteur IGF-1-R est exprimé à la surface des progéniteurs érythroïdes. [37].. IGF-1 (comme l'insuline) agit de façon synergique avec d'autres facteurs de croissance comme le SCF sur la prolifération et la survie des érythroblastes,[38]. ou l'Epo lors de la différenciation érythroïde terminale [39].

2.5.2.2 Régulation de l'érythropoïèse par les facteurs de croissance

Ces cytokines jouent un rôle crucial dans la régulation positive de l'érythropoïèse.

• Stem cell factor

le SCF est essentiel à la prolifération, à la survie et à la différenciation des BFU-E immatures en CFU-E et les proérythroblastes . . [40].

Le SCF permet donc l'amplification d'un compartiment de progéniteurs immatures

• L'érythropoïétine et son récepteur

L'Epo régule l'érythropoïèse selon un mode endocrine. Elle agit sur ses cellules cibles en activant son récepteur spécifique (Epo-R) présent à leur surface. Des études récentes ont montré que l'Epo-R jouait non seulement un rôle dans l'érythropoïèse, mais surtout participait à une fonction globale de protection des tissus vis à vis de l'hypoxie. L'ablation du rein entraîne une perte de la réponse érythropoïétique à l'hypoxie [41].

• **Synergie entre SCF et l'érythropoïétine au niveau moléculaire**

L'Epo et le SCF agissent de façon synergique, au niveau moléculaire, pour amplifier l'érythropoïèse. Le SCF sensibilise les cellules à l'Epo et ainsi le taux d'Epo nécessaire à la prolifération érythroïde et à la survie est moindre. Parallèlement, le SCF ralentit la différenciation des progéniteurs érythroïdes, permettant ainsi l'expansion des cellules érythroïdes [32].

2.5.3 Régulation négative de l'érythropoïèse

2.5.3.1 La production d'Epo

Tout d'abord, la production d'Epo est bien contrôlée par l'état d'oxygénation du parenchyme rénal. Quand une quantité suffisante de globules rouges est produite, l'oxygénation en résultant induit la diminution de production d'Epo par le rein, via la dégradation de HIF.

En plus de la diminution de la production d'Epo, une modulation de l'action de l'Epo a lieu après l'interaction Epo/Epo-R par l'endocytose et la dégradation d'Epo et d'Epo-R par le protéasome des progéniteurs érythroïdes .

Ces niveaux de régulation négative contribuent au contrôle précis de la concentration d'Epo dans le sang, permettant de prévenir une polyglobulie secondaire après la reconstitution d'une hémorragie ou d'une hémolyse [32].

2.5.3.2 Les cytokines, les récepteurs de morts et leurs ligands

Dans les processus inflammatoires diverses cytokines incluant TNF- α (« Tumor Necrosis Factor- α »), IFN- γ et TGF- β , ou des chemokines comme SDF-1 (« Stromal Derived Factor-1 ») sont anormalement synthétisées et peuvent perturber l'érythropoïèse à plusieurs niveaux. . [42].

• **Fas/FasL**

L'activation de Fas déclenche la cascade d'activation des caspases à l'origine du clivage et de GATA-1 et SCL/TAL-1 et a pour conséquence le blocage de la différenciation et enfin l'apoptose[32].

- **TNF- α**

Le TNF- α inhibe l'érythropoïèse à la fois in vitro et in vivo[43].

Le TNF- α inhibe la prolifération des proérythroblastes, augmente leur taux d'apoptose [44].

- **TRAIL**

TRAIL et ses récepteurs sont impliqués dans la surveillance immunitaire anti-tumorale [45].

- **TWEAK**

TWEAK («Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis ») inhibe la prolifération cellulaire et la maturation terminale au delà du stade basophile. [46].

- **Interféron γ**

L'IFN- γ participe à de nombreux mécanismes de défense anti-infectieuse et anti-tumorale. Il exerce dans l'érythropoïèse un rôle inhibiteur sur la formation de CFU-E . [47].

- **Transforming Growth Factor Beta**

TGF- Beta inhibe la prolifération cellulaire en ralentissant le cycle cellulaire des cellules érythroïdes immatures et en accélérant la maturation vers des érythroblastes acidophiles et leur énucléation. [32].

- **Stromal Derived Factor-1**

Des concentrations basses de SDF-1 permettent la croissance des cellules hématopoïétiques, mais de fortes concentrations nivellent la croissance des progéniteurs érythroïdes par l'augmentation de production de FasL, ce qui a pour conséquence l'induction de l'apoptose des érythroblastes par la voie Fas/FasL [48].

2.5.4 Rôle des caspases dans la différenciation

Les caspases participent à la régulation de l'érythropoïèse de deux façons : d'une part, elles permettent de diminuer la production médullaire d'érythrocytes lorsque le taux d'Epo est bas, et d'autre part, comme dans d'autres systèmes de différenciation avec ou sans énucléation, les caspases peuvent aussi jouer un rôle dans la maturation des précurseurs érythroïdes [32].



***III- Physiopathologie
et Diagnostic de
l'anémie rénale***

1. Physiopathologie

1.1 Mécanismes de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique

Multifactorielle, l'anémie de l'insuffisance rénale relève de mécanisme divers et varie :

- Une insuffisance de l'érythropoïèse en rapport avec un déficit de synthèse d'érythropoïétine, une action directe inhibitrice des toxines urémiques, la fibrose médullaire favorisée par l'hyperparathyroïdie, la carence en fer et en vitamines (B12 et folates).
- Une diminution de la durée de vie des hématies (membrane érythrocytaire fragilisée par les toxines urémiques) dont l'importance est bien moindre.
- Présence d'une inflammation chronique,
- Accumulation du fer dans le système des phagocytes mononuclées : l'anémie due à la diminution de l'érythropoïèse s'accompagne d'une séquestration du fer présent dans les globules rouges dans le système des phagocytes mononuclées.
- Des pertes sanguines augmentées
- Surcharge aluminique.

1.1.1 Le déficit en EPO

L'hypothèse physiopathologique actuelle explique la diminution de la synthèse de l'EPO dans l'insuffisance rénale par l'installation progressive d'une fibrose interstitielle et une apoptose des cellules myofibroblastiques à l'origine de la synthèse de l'EPO. Le déclin du débit de filtration glomérulaire corrèle vraisemblablement à celui de la synthèse d'EPO. Néanmoins, en 2010, un groupe de recherche californien a émis l'hypothèse qu'en cas d'insuffisance rénale, la production d'EPO est réduite en raison d'une mauvaise sensibilité à l'oxygène. [49]

• **L'érythropoïétine (EPO)**

L'érythropoïétine est une glycoprotéine de 165 acides aminés, d'une masse moléculaire de 18kDa, puis de 38kDa lorsqu'elle est glycosylée, donc active .

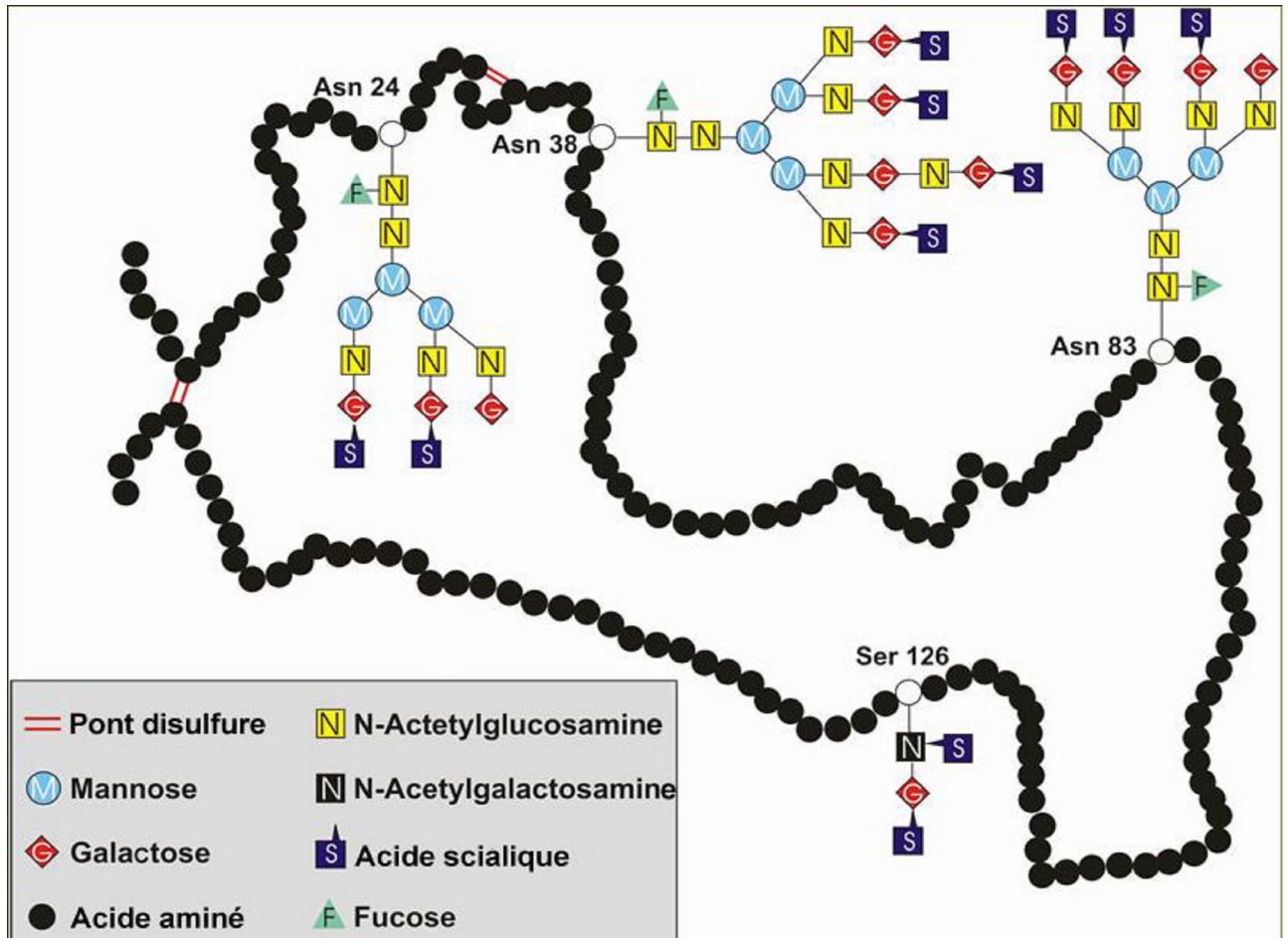


Figure 3: Structure primaire de l'EPO [50].

• **Les sites de synthèse de l'EPO :**

L'EPO est produite chez l'adulte essentiellement par le rein (90 % de la production) et plus accessoirement par le foie (10 % de la production). Elle est ensuite relarguée dans la circulation où elle se comporte comme une véritable hormone [51]. D'autres organes peuvent synthétiser d'une façon locale l'EPO.

➤ **Le rein :**

Les cellules produisant l'EPO dans le rein ont été identifiées dès 1988 comme une souspopulation de cellules interstitielles fibroblastiques péri-tubulaires situées dans le cortex rénal et la médullaire externe. Toutefois certains auteurs ont décrit une production d'EPO par les cellules tubulaires proximales [52, 53,54-56]. Cependant, la production d'EPO par ces cellules nécessite une fonction rénale normale. La production rénale d'EPO est constitutive et selon une loi du « tout ou rien ».

L'augmentation de la production d'EPO se fait par augmentation du nombre des cellules productrices. Les cellules tubulaires joueraient un rôle de sensor à l'O₂ et transmettraient aux cellules interstitielles voisines des signaux O₂ dépendants induisant la production d'EPO [51, 57, 58].

➤ **Le foie :**

Chez l'adulte, le foie assure 10 % de la production alors que chez le fœtus il assure, au début, la totalité de la production d'EPO. Cette plus faible quantité produite ne permet pas une identification précise des cellules hépatiques productrices d'EPO. Il semble avoir deux populations cellulaires sécrétrices de l'hormone à savoir les hépatocytes distribués autour des veines centrolobulaires du foie et les cellules interstitielles situées en position périsinusoïdale dans les espaces de Disse [53-54-57]. Il existe de nombreuses analogies entre ces cellules et les cellules interstitielles fibroblastiques du rein [54]. Ces cellules sont moins sensibles que les cellules rénales à l'hypoxie mais elles peuvent faire varier individuellement leur taux de production d'EPO [57].

• **Le récepteur de l'EPO (EPO-R)**

Le EPO-R est une protéine constituée de 507 acides amines appartenant à la superfamille des récepteurs aux cytokines de type 1. Le domaine extracellulaire de l'EPO-R possède deux domaines nommés D1 et D2 [59], l'un nécessaire à la dimérisation du récepteur et l'autre jouant un rôle dans la liaison au ligand et la transduction du signal. Le domaine transmembranaire contient deux résidus leucines essentiels à la dimérisation du récepteur et la

transduction du signal [60] et le domaine intracellulaire possède deux séquences conservées, nommées Box1 et Box2 (Figure 4).

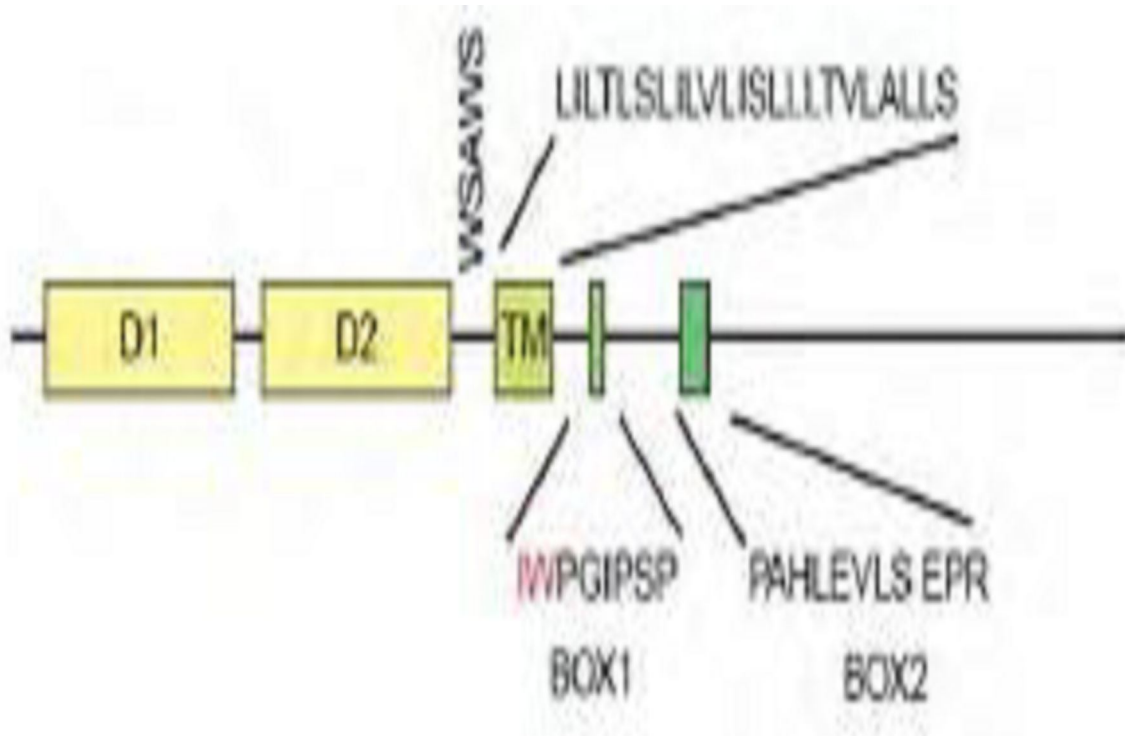


FIGURE 4: DOMAINES STRUCTURELS DU RECEPTEUR DE L'EPO [61]

Le domaine extra-cellulaire est constitué de deux domaines fibronectines de 2 types D1 et D2. Chaque sous-domaine possède deux résidus cystéines qui permettent la formation d'un pont disulfure intra-domaine. Le domaine transmembranaire contient deux leucines (position 240 et 241) qui sont essentielles à l'activation du récepteur. Le domaine juxta-membranaire est rigide et contient des motifs hydrophobiques. La partie intracytoplasmique comprend deux régions Box1 et Box 2. Plusieurs résidus entre la partie juxta-membranaire et la Box1 sont importants pour l'activation de JAK2 par le récepteur de l'EPO. Parmi ceux-ci l'isoleucine et la tryptophane.

Le récepteur de l'érythropoïétine est faiblement exprimé à la membrane des BFU-E. Son expression est maximale au stade CFU-E puis diminue progressivement au cours de la différenciation érythroïde.

• **Régulation de la synthèse d'EPO :**

Les cellules rénales sont très sensibles à la pression en oxygène et vont produire plus d'EPO lorsque la PaO₂ est diminuée.

Ainsi, chez les personnes soumises à une situation hypoxique comme l'altitude, il est observé une forte augmentation de l'EPO. La production de l'EPO est régulée de façon transcriptionnelle par la présence d'un enhanceur en 3' du gène cible du facteur de transcription Hypoxia Inductible Factor (HIF) [62]. Il s'agit d'un dimère constitué de deux sous-unités α et β . La sous-unité α est exprimée constitutivement tandis que l'expression de la sous-unité β est régulée selon la PO₂. L'activité de HIF-1 β est régulée selon deux mécanismes post-transcriptionnels distincts (Fig. 5). En situation normoxique, HIF-1 β est hydroxylée sur deux résidus proline (P402 et P564), ce qui permet sa liaison à la protéine suppresseur de tumeur Von Hippel Lindau (pVHL) permettant l'ubiquitination de HIF-1 et la dégradation du complexe ainsi formé par le protéasome. En condition hypoxique, les enzymes nécessaires à l'hydroxylation de HIF ne sont plus actives. HIF-1 β faiblement hydroxylée échappe à la dégradation par le protéasome, et se lie à HIF-1 α , permettant sa fixation à la séquence promotrice du gène de l'EPO. Par ailleurs, l'activité transcriptionnelle de HIF est dépendante d'un co-activateur nommé p300. En situation de normoxie, la liaison de HIF-1 β avec p300 est bloquée lorsque HIF-1 β est hydroxylé sur un résidu asparagine (A803). Ainsi, il existe un deuxième niveau de régulation dépendant de l'oxygénation permettant d'inhiber l'activité de HIF-1 β ayant échappé à la dégradation par le protéasome [63,64]. Le complexe HIF a de nombreuses autres cibles que le gène de l'Epo, puisqu'il peut se lier sur les éléments de réponse à l'hypoxie (HRE) de nombreux gènes impliqués, entre autres, dans l'angiogenèse (vascular endothelial growth factor [VEGF], endothelial growth factor [EGF]. . .), le métabolisme du fer avec la transferrine et son récepteur RTF1 et le métabolisme énergétique (glucose transporter 1, glyceraldéhyde phosphate hydrogénase).

Ainsi, l'augmentation de l'EPO en situation hypoxique est obtenue selon des mécanismes qui sont maintenant bien décrits. Cependant, il a été observé qu'en situation hypoxique prolongée, la concentration sérique d'EPO diminue alors que l'Ht reste élevé, soulignant l'implication d'autres facteurs de régulation actuellement en cours d'étude. Il a été ainsi récemment montré que l'hypoxie augmentait la synthèse d'IgA polymériques qui se fixent sur le récepteur 1 de la transferrine entraînant la prolifération des érythroblastes indépendamment de l'EPO [65].

Il existe plusieurs facteurs de stimulation de l'érythropoïèse, mais seuls deux sont critiques pour le développement érythroïde in vivo, le stem cell factor (SCF) et l'érythropoïétine (EPO).

Les concentrations plasmatiques de SCF, contrairement à celles de l'EPO, ne sont pas inversement liées à l'Ht et ne semblent pas varier en cas d'hypoxie ou de PG.

Les cellules rénales sont très sensibles à la pression en oxygène et produisent plus d'EPO lorsque la PaO₂ est diminuée mais la concentration sérique d'EPO diminue en cas d'hypoxie prolongée.

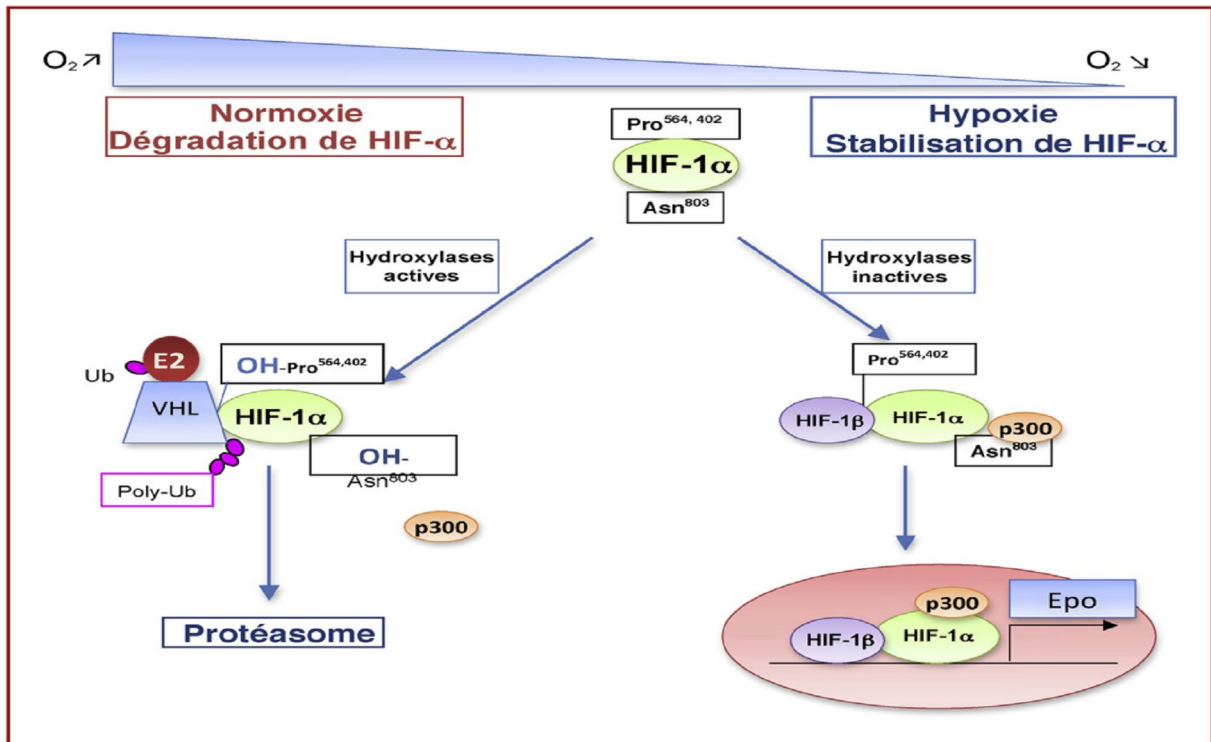


Figure 5: Régulation du facteur Hypoxia Inducible Factor (HIF) en fonction de la pression d'oxygène. [63 ,64].

En présence d'oxygène, les hydroxylases de HIF sont actives. Deux résidus proline sont hydroxylés et permettent une interaction entre HIF et pVHL ayant pour résultat la protéolyse des sous-unités HIF_. Par ailleurs, un résidu asparagine est hydroxylé dans le domaine d'activation carboxyterminal (CAD), ce qui empêche le recrutement du coactivateur p300 par HIF et bloque son activité transcriptionnelle. En situation d'hypoxie, les hydroxylases de HIF ne catalysent plus ces réactions. Ainsi un complexe transcriptionnel actif associant HIF-, HIF- et p300 peut se former et se fixer sur les promoteurs des gènes cibles [63 ,64].

• **Les mécanismes d'action Sur l'érythropoïèse**

L'action principale et la mieux connue de l'EPO est de stimuler la lignée érythroblastique. Ces kinases sont à l'origine de la phosphorylation de 8 résidus tyrosines situés au niveau intra-cytoplasmique du récepteur, créant ainsi des sites de liaison pour de

multiples protéines de signalisation possédant des domaines SH2, et de phosphorylation de nombreuses protéines responsables du déclenchement d'une cascade de signalisation intracellulaire qui implique différentes voies : STAT5, STAT1, STAT3, RAS-MAP-kinases, PI-3K [66] (figure 6). L'EPO est responsable d'une diminution de l'apoptose et d'une augmentation de la maturation et de la prolifération des progéniteurs de la lignée érythroblastique conduisant à une augmentation de la masse sanguine. L'EPO est le facteur de croissance hématopoïétique essentiel et spécifique à la lignée érythroblastique, mais elle agit en synergie avec de nombreux autres facteurs nécessaires à une érythropoïèse efficace : SCF, GM-CSF, IGF-1, IL-3, IL-4, IL-6, IL-9, IL-11 [66-72]. L'action de l'EPO s'étend aussi à d'autres niveaux de l'érythropoïèse : elle augmente la fréquence mitotique des CFU-E, accroît le nombre d'ARNm de l'Hb, diminue le temps de transit médullaire, accélère la sortie des réticulocytes de la moelle.

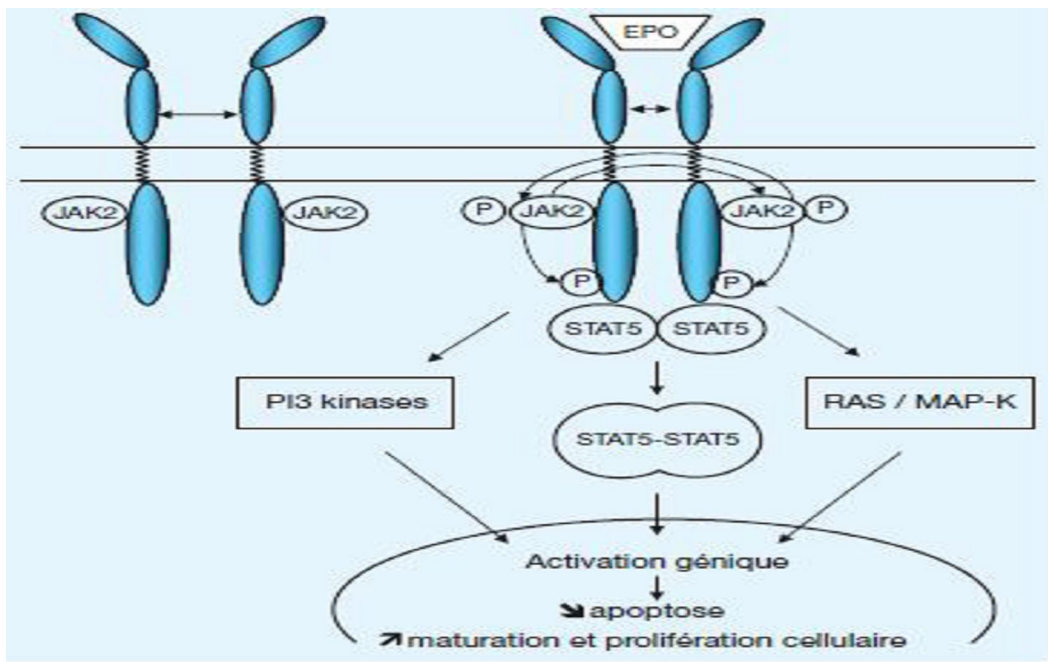


Figure 6: Mécanisme d'action de l'EPO [73]

Cependant, l'expression des récepteurs à l'EPO n'est pas réduite aux seuls précurseurs érythroïdes [72]. Ces récepteurs sont exprimés dans de nombreux tissus non hématopoïétiques: cerveau, cœur, rein, poumon, tractus gastro-intestinal, tractus génital, endothélium vasculaire [74]. Il a par ailleurs été montré qu'une production locale d'EPO pouvait avoir lieu dans certains tissus en conditions inflammatoires, d'hypoxie ou de stress métabolique. Cette augmentation locale d'EPO peut stimuler ses récepteurs et serait à l'origine des effets antiapoptotiques et tissu-protecteurs de l'EPO, démontrés dans plusieurs études [66, 69, 72, 75].

1.1.2 Inhibiteurs de l'érythropoïèse

• Toxine urémique

L'effet inhibiteur des toxines urémiques accumulées au stade d'IRC avancée est évoqué depuis longtemps comme facteur d'aggravation de l'anémie ; alors que les progéniteurs érythroïdes médullaires sont normaux. La nature biochimique de ces toxines urémiques reste encore indéfinie[34].

1.1.3 Raccourcissement de la durée de vie des hématies [76,77]

• L'hémolyse extra corpusculaire

L'hyper hémolyse extra corpusculaire ne disparaît pas avec l'EER quelque en soit la méthode. Elle a été rapportée à certaines toxines mal dialysées (notamment la méthylguanine) et la parathormone, qui augmenteraient la fragilité osmotique des hématies.

• Anomalies globulaires

Une inhibition de la voie des pentoses a été mise en évidence dans les hématies de l'IRC. Il en résulte un défaut de réduction de l'hémoglobine. L'hormone parathyroïdienne pourrait augmenter la fragilité osmotique des hématies.

• La schizocytose

Dans certains cas peu nombreux l'hémolyse est franche, la bilirubine libre élevée, les hématies ont volontie un aspect fragmenté et l'on trouve des trombi de fibrine dans les capillaires.

• **L'hémolyse due à l'hémodialyse itérative**

Elle peut être d'origine mécanique, physique ou chimique :

- ✓ Intoxication par le formol.
- ✓ Dialysat trop chaud.
- ✓ Dialysat hypo ou hypertonique.
- ✓ Présence d'oxydant dans le dialysat (chloramine).
- ✓ L'hémolyse d'origine mécanique par fragmentation érythrocytaire sous l'effet du choc brutal des hématies sur la surface rigide de la circulation extracorporelle et de la pompe.

1.1.4 L'hyperparathyroïdie

L'hyperparathyroïdie peut majorer l'anémie par l'intermédiaire d'une myélofibrose, cause maximum d'une pancytopenie. L'anémie est améliorée chez certains patients hémodialysés après parathyroïdectomie subtotal. Il semble que l'érythropoïèse soit plus limitée par la fibrose médullaire que par les taux élevés de PTH [78]. La PTH pourrait agir sur la durée de vie des hématies. Certains travaux ont montré une association entre taux élevés de PTH et fragilité osmotique des hématies [79]. Globalement cependant, le rôle de l'hyperparathyroïdie paraît mineur par rapport à d'autres facteurs tels que la carence martiale et l'inflammation [80].

1.1.5 Hypersplénisme

L'augmentation du volume de la rate pourrait, dans certains cas, contribuer à l'anémie de l'IRC. L'hypersplénisme est responsable d'une séquestration splénique des hématies et d'un certain degré d'hémolyse intrasplénique. L'hypersplénisme s'accompagne aussi d'une hémodilution liée à l'augmentation du débit sanguin splénique. L'hypersplénisme n'est pas due à l'IRC mais à une pathologie intercurrente comme une hémoglobinopathie ou une hépatopathie avec hypertension portale.

Plusieurs articles des années 1970-1980 ont décrit les effets plus ou moins favorables [81, 82] de la splénectomie sur l'anémie de l'IRC. Dans une série de 25 patients avec IRC anémiques, 18 patients voyaient leur état s'améliorer après la splénectomie, c'est-à-dire qu'ils ne nécessitaient plus de transfusion. Cependant, seuls 11 d'entre eux voyaient leur hématokrite devenir supérieur à 20 % [81]. La séquestration splénique des hématies devait être authentifiée par scintigraphie avant de décider la splénectomie.

1.1.6 La surcharge aluminique

Actuellement les traitements par sels d'alumine sont impliqués dans cette surcharge ; les cas de contamination à l'eau ont quant à eux quasiment disparu. Un phénomène de compétition entre l'aluminium et le fer a été rapporté tant au niveau de l'absorption intestinale que du transport plasmatique ou de la liaison avec la ferritine.

1.1.7 Les carences

• Carence en fer

La carence martiale est fréquente au cours de l'IRC [83]. Elle est presque constante Lorsque le DFG est inférieur à 15 ml/min/1,73 m². L'anémie par carence martiale est microcytaire et Hypochrome Déséquilibre dans l'homéostasie du fer.

Les patients en hémodialyse, et de manière plus générale les patients insuffisants rénaux, ont fréquemment un déficit martial réel dû aux pertes sanguines dans les circuits d'hémodialyse, aux nombreuses prises de sang et aux fréquentes procédures chirurgicales auxquelles ils sont soumis (par exemple mise en place d'abords vasculaires). L'absorption intestinale de fer se retrouve également perturbée par plusieurs traitements souvent administrés en cas d'insuffisance rénale (inhibiteurs de la pompe à protons, chélateurs du phosphate...)[84].

Ajoutée à ces différents facteurs, l'hepcidine, élevée en cas d'insuffisance rénale, est actuellement identifiée comme un facteur important contribuant à la diminution de l'absorption de fer intestinal. Essentiellement produite par le foie, l'hepcidine est le principal peptide régulateur du métabolisme du fer. En induisant la dégradation de la ferroportine, elle

empêche la sortie du fer des entérocytes duodénaux ainsi que sa libération par le système réticulo-endothélial (cellules de Kupffer et macrophages spléniques, entre autres), diminuant ainsi sa disponibilité plasmatique. Les stocks de fer restent ainsi piégés au niveau du système réticulo-endothélial et ne peuvent pas être utilisés pour l'érythropoïèse. [85].

Les principaux régulateurs de la production d'hepcidine sont l'état inflammatoire, le fer et l'insuffisance rénale qui en augmentent le taux, tandis que l'anémie, l'hypoxie et l'EPO ont tendance à en réduire la production. [86]. Chez les patients insuffisants rénaux ou en dialyse, on retrouve des taux élevés d'hepcidine en raison de cette balance où les facteurs stimulateurs sont prédominants. [87,88]. Dès lors, on peut dire que l'IRC entraîne un état de résistance au fer.

• **La carence en folate**

L'acide folique est dialysé durant l'hémodialyse. Cependant la carence est rare car l'apport alimentaire est habituellement suffisant. La carence en folate apparaît en cas d'apport protidique insuffisant, d'intoxication alcoolique ou de traitement par la diphenylhydantoïne. [77,89, 78]. .

• **La carence en vitamine C**

La vitamine C pourrait mobiliser les dépôts tissulaires du fait des patients présentant une surcharge en fer avec un déficit fonctionnel et faciliter l'incorporation du fer à la protoporphyrine. Les patients hémodialysés sont souvent carencés par le déficit d'apport et l'épuration par la dialyse. La vitamine C peut de plus subir une oxydation liée à la surcharge en fer [77,89, 78].

• **La carence en oligoéléments**

La carence en zinc, le nickel, a été démontré chez l'hémodialysé et a été corrélée avec l'importance de l'anémie.

1.1.8 Syndrome inflammatoire

L'existence d'un syndrome inflammatoire chez les patients avec IRC a été clairement associée à une baisse des taux d'hémoglobine [90]. L'inflammation conduit à l'anémie par plusieurs mécanismes [91] .

une inhibition de la prolifération des cellules souches érythrocytaires [92]. Allen et al. [93] ont montré que l'effet suppresseur du sérum de patients urémiques sur la croissance de colonies de CFU-E pouvait être annulé par l'ajout dans la culture d'anticorps anti-tumor necrosis factor (TNF)-a et/ou anti-interféron (IFN)- c.

Une inhibition de la production d'EPO. Les cytokines pro-inflammatoires sont capables d'inhiber l'expression du gène de l'EPO dans le rein de rat [94] ;des lésions directes des hématies par les cytokines et les radicaux libres, ainsi qu'une augmentation de la phagocytose des hématies. Ces facteurs contribuent à la diminution de la durée de vie des hématies [91].

une diminution de la disponibilité du fer [95] car les cytokines pro-inflammatoires diminuent la libération du fer à partir des stocks réticuloendothéliaux. L'inflammation est également impliquée dans la diminution de l'absorption intestinale du fer [96]. Des données récentes montrent que l'inflammation stimule l'hepcidine qui est l'hormone de régulation négative de l'absorption du fer [97]. L'augmentation de l'hepcidine s'accompagne d'une diminution de l'absorption du fer.

1.2 Manifestations de l'anémie

De nombreuses manifestations ont été décrites au cours de l'anémie de l'IRC. Ces descriptions reposent soit sur des notions classiques concernant l'anémie chronique, soit sur des observations faites chez des patients avec IRC traités par EPO. Il faut cependant souligner que ces observations ne permettent pas de démontrer avec certitude l'existence d'une relation de cause à effet entre l'anémie et les manifestations. Seules des études d'intervention comparant des patients recevant des traitements différents peuvent démontrer ce type de relation.

Le tableau III ci-dessous résume l'ensemble des manifestations attribuées à l'anémie de l'IR.

Tableau III : Manifestations de l'anémie de l'IRC

Manifestations attribuées à l'anémie de l'IRC	
<ul style="list-style-type: none">• dyspnée d'effort• tachycardie• lipothymie• hypotension orthostatique• frilosité• angor• asthénie• anorexie• augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral• convulsions• altération de la phagocytose [98]• altération de la réponse à la vaccination [99]• aggravation du stress oxydatif [100]	<ul style="list-style-type: none">• diminution de la qualité de vie• diminution des capacités physiques• baisse des fonctions intellectuelles• dépression• insomnie• perte de la libido• troubles des cycles menstruels• dysérection• augmentation du temps de saignement• hypertrophie ventriculaire gauche• insuffisance cardiaque• augmentation de la mortalité• aggravation de l'insuffisance rénale chronique

• **Coronaropathie**

Alors que des sujets sains peuvent tolérer des taux d'Hb aussi bas que 5 g/dl sans hypoxie ni modifications électrocardiographiques, il a été bien montré que chez les sujets coronariens, la tolérance cardiaque de l'anémie est altérée. [101] Chez les sujets avec IRC, on considère que la correction de l'anémie par EPO améliore les symptômes d'ischémie myocardique induite par l'effort. [102,103] Cependant, une étude contrôlée récente n'a pas trouvé de différence de prévalence de l'ischémie silencieuse entre un groupe avec hématokrite cible à 42 % par rapport à un groupe avec hématokrite cible à 30 %. [104]

• **Hypertrophie ventriculaire gauche**

Le mécanisme par lequel on relie habituellement anémie et HVG est l'augmentation chronique du débit cardiaque qui est un mécanisme compensateur de l'anémie [105].

L'augmentation du débit cardiaque au cours de l'anémie résulte de trois phénomènes :

Augmentation du volume d'éjection lié à la vasodilatation artérielle avec baisse des résistances vasculaires, augmentation de la précharge par augmentation du retour veineux lié à la diminution de la viscosité et augmentation de la fréquence cardiaque par activation du système sympathique.

À long terme, ces mécanismes d'adaptation conduisent à un élargissement de la cavité cardiaque et à une HVG.

L'augmentation permanente du débit cardiaque entraîne également une hypertrophie et un remodelage artériel responsables d'une augmentation des résistances artérielles. Celle-ci succède à la vasodilatation initiale et vient encore aggraver l'HVG. Enfin, au cours de l'IRC, les modifications myocardiques sont aggravées et rendues irréversibles par d'autres facteurs comme l'hyperparathyroïdie et les calcifications liées au produit phosphocalcique élevé [106]. L'anémie est un facteur majeur et indépendant d'HVG et de mortalité, tant chez les patients dialysés que chez les IRC non dialysés. Le taux de mortalité était deux fois plus élevé chez les hémodialysés dont le taux d'Hb était inférieur à 8 g/dL que chez ceux où il était compris entre 10 et 11 g/dl dans l'étude rétrospective de Madore et coll. [107]

Dans l'étude prospective canadienne de Foley et al, chaque diminution de l'Hb de 1g/dl était associée à un risque d'HVG accru de 46%. [108]

• **Accidents vasculaires cérébraux et convulsions**

Les manifestations neurologiques de l'anémie de l'IRC ont été peu étudiées. Une étude d'observation a montré une association entre l'anémie de l'IRC et les antécédents d'accident vasculaire cérébral [109]. Les convulsions, classiquement présentées comme un effet secondaire du traitement par EPO, s'avèrent en réalité plus fréquentes chez les patients non traités par EPO que chez les patients traités [110]. Cela pourrait être lié à un effet protecteur de l'EPO sur les neurones qui développent des récepteurs de l'EPO au cours de l'ischémie [110].

2. Diagnostic de l'anémie des maladies rénales

Toute anémie chez un patient ayant une maladie rénale chronique doit être explorée quel que soit le stade de l'insuffisance rénale.

2.1 Le bilan initial

2.1.1 L'hémogramme [111].

L'anémie repose sur la mesure du taux d'hémoglobine sérique (Hb) en g/dL, du nombre de globules rouges par litre de sang (GR) exprimé en million par mm³, et le calcul de l'hématocrite (Ht) en %, du Volume Globulaire Moyen des érythrocytes (VGM) en fL, de la Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine des érythrocytes (TCMH) en pg et de la Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine des érythrocytes (CCMH) en g/dL :

Hématocrite = Volume occupé par les érythrocytes / Volume de l'échantillon de sang.

VGM = Ht / GR

CCMH = Hb / Ht

TCMH = Hb / GR

Les valeurs normales sont :

Taux d'hémoglobine :

- homme, 130-180 g/L ou 13-18 g/100 ml de sang ;
- femme, 120-160 g/L ou 12-16 g/100 ml de sang.
- Chez le nouveau-né : 14 g/dl
- De 6 mois à 6 ans : 11g/dl
- De 6 ans à 14 ans : 12g/dl

Hématocrite :

- homme, 40-52 % ;
- femme, 37-46 %.

Volume globulaire moyen :

- homme/femme, 80-95 FL ou μL .

Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine :

- homme/ femme, 28-32 pg.

Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine :

- homme/femme, 32 à 36 % ou 320-360 g/L.

On distinguera :

Une diminution de la concentration en hémoglobine ($< 13 \text{ g}/100 \text{ mL}$) est la traduction d'une anémie.

Les anémies hypochromes (CCMH <32 picogrammes) et les anémies normochromes (32 $<$ CCMH <36 picogrammes)

les anémies microcytaires (VGM $< 80 \text{ fL}$), normocytaires (VGM comprise entre 80 et 100 fL) et macrocytaires (VGM $> 100 \text{ fL}$).

Enfin, en association à la numération érythrocytaire, il est possible d'évaluer les réticulocytes qui sont des hématies jeunes circulant dans le sang témoignant de la capacité de la moelle à produire des hématies. Le réticulocyte est une cellule précurseur des globules rouges dans l'érythropoïèse. Il permet de définir le caractère central ou périphérique de l'anémie. Si le taux est inférieur à 150 000 réticulocytes/ mm^3 , l'anémie est arégénérative et s'il est supérieur alors l'anémie est régénérative.

L'anémie de l'IRC est généralement normochrome, normocytaire et arégénérative.

Cependant, elle peut être microcytaire en cas de carence martiale qui est fréquente au cours de l'IRC. L'anémie peut devenir macrocytaire lorsqu'un traitement par érythropoïétine (EPO) est entrepris, car l'EPO augmente la proportion d'érythrocytes jeunes dans la circulation. Une macrocytose doit aussi faire rechercher une carence en vitamine B12 ou en folates.

2.1.2 Le Bilan martial

le diagnostic de carence martiale est avant tout un diagnostic biologique. Plusieurs marqueurs biologiques sont modifiés par un déficit en fer. Actuellement, il n'existe pas un consensus pour établir le diagnostic de carence martiale.

Les différents marqueurs biologiques disponibles et les seuils diagnostiques varient en fonction du contexte clinique : étude épidémiologique, recherche de critères spécifiques ou sensibles pour évaluer l'intérêt du traitement martial.

Un certain nombre de marqueurs biologiques sont utilisés dans le cadre diagnostique de la carence martiale .

• Fer sérique [112]

Le fer sérique est un mauvais marqueur de la carence martiale. Son taux sérique est sujet à de nombreuses variations : au cours du nyctémère, en fonction des apports alimentaires, des traitements ou de l'existence de l'hémolyse. Il n'est jamais utilisé seul pour la définition de carence martiale. En revanche, son dosage est nécessaire à la mesure de la capacité de fixation de la transferrine.

La concentration du fer sérique désignée sous le nom de sidérémie est de 13 à 28 $\mu\text{moles/L}$. La quantité de fer lié à la transferrine dans le sang est donc négligeable. La capacité de transport de la transferrine est évaluée à 50 à 70 micromoles/L.

D'autres protéines peuvent jouer le rôle de transporteur comme l'albumine ou la lactoferrine. Cependant la transferrine est le seul transporteur capable d'alimenter la moelle en fer.

• Coefficient de saturation de la transferrine [113]

Il est également considéré comme le reflet des stocks de fer de l'organisme. Il correspond au coefficient de liaison du fer à sa principale protéine de transport.

L'exploration du fer circulant s'effectue par le dosage couplé du fer plasmatique et de la transferrine qui permet le calcul du coefficient de saturation de la transferrine (CST), selon la formule : $CST (\%) = \{ \text{concentration en fer plasmatique } (\mu\text{mol/L}) / [2/80\ 000 \times 106 \times \text{concentrations en transferrine (g/L)}] \} \times 100$.

Le CST est habituellement compris entre 20 et 40 % et son principal intérêt est d'orienter vers une surcharge en fer lorsque sa valeur dépasse 45 %. La diminution du CST en dessous de 16 % est observée dans les carences en fer à un stade avancé

• **Ferritine**

L'exploration indirecte du pool de réserve repose sur les dosages de la ferritine sérique ou plasmatique et érythrocytaire. Chez le sujet sain, la concentration en ferritine plasmatique ou érythrocytaire est corrélée à la ferritine tissulaire et donc au fer de réserve. L'augmentation de 1 $\mu\text{g/L}$ de la concentration en ferritine correspond au stockage de 8 mg de fer. Cette relation n'est plus valable au-delà de 1 000 $\mu\text{g/L}$ car la ferritine tissulaire s'agrège alors sous forme d'hémosidérine insoluble. La diminution de la concentration en ferritine plasmatique et/ou érythrocytaire est pathognomonique de la carence en fer. Une ferritine plasmatique < 15 $\mu\text{g/L}$ est le reflet de réserves en fer épuisées et une ferritine < 30 $\mu\text{g/L}$ témoigne de réserves insuffisantes [114]. Une ferritine basse prouve donc que le fer en réserve est insuffisant, mais pas que l'érythropoïèse est concernée, et de ce fait elle ne permet pas de dire si une anémie est imputable à une carence martiale ou non. La ferritine érythrocytaire serait peu sensible à l'inflammation mais son dosage est rarement pratiqué en l'absence d'automatisation de la phase de lavage des érythrocytes

• **Récepteur soluble de la transferrine**

Le récepteur soluble de la transferrine (RsTf) est la forme monomérique circulante du récepteur cellulaire. Sa concentration plasmatique est proportionnelle à la quantité totale des récepteurs membranaires présents à la surface des cellules qui dépend quant à elle du nombre de précurseurs érythrocytaires et de l'apport de fer à l'organisme. La déterminante la plus importante de la concentration de RsTf est l'activité érythropoïétique médullaire. Des

concentrations basses se voient dans l'hypoplasie médullaire, comme c'est le cas dans l'insuffisance rénale chronique, les anémies aplasiques ou après chimiothérapie intensive.

C'est ainsi que le RsTf augmente proportionnellement aux besoins en fer. L'intérêt du RsTf est que sa concentration n'est pas modifiée par l'existence d'un syndrome inflammatoire [115]. L'inconvénient du dosage du RsTf est que, malgré le développement d'un standard de référence, les réactifs commercialisés ne sont actuellement pas standardisés et les valeurs usuelles diffèrent du simple au double d'un réactif à l'autre, ce qui impose d'utiliser le même réactif pour le suivi d'un patient [116].

2.2 Un bilan approfondie

2.2.1 La recherche de saignements gastro intestinaux, et gynécologiques

2.2.2 Diagnostic de gammapathie monoclonale

Le terme de « gammapathie monoclonale » qui fait référence à la migration des immunoglobulines au niveau de l'aire des gammaglobulines sur l'électrophorèse des protéines sériques [117].

- L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est un examen biologique simple qui permet une appréciation quantitative mais également qualitative (sur l'aspect du tracé) des principales composantes protéiques du plasma (supérieure au gramme/litre en quantité). Les protéines sont analysées par migration dans un champ électrique et déposées en fonction de leur poids et de leur charge électrique [118].

La présence d'un pic à base étroite et symétrique qui migre dans la zone des gammaglobulines lorsqu'il s'agit d'un IgG ou, plus rarement dans la zone des Bêta-globulines lorsqu'il s'agit d'une IgA ou IgM est évocatrice d'une dysglobulinémie monoclonale. La clonalité doit être confirmée par l'immunofixation [118].

- L'hypogammaglobulinémie mise en évidence à l'EPS doit faire rechercher une clonalité qui ne touche que les chaînes légères, alors visible sur d'autres examens.

• L'immunofixation est un test immunologique réalisé sur les protéines sériques ou urinaires. Il permet de poser le diagnostic de dysglobulinémie monoclonale. Elle confirme la clonalité du pic visualisé sur l'électrophorèse en déterminant l'isotype de la chaîne lourde (G, A, M, D, E, rare pour les deux derniers) et/ou de la chaîne légère (kappa ou lambda) [119].

Les chaînes lourdes et légères sont des chaînes polypeptidiques. Elles sont les principales composantes (2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères) des immunoglobulines, glycoprotéines douées d'une fonction anticorps.

• Bilan urinaire : L'électrophorèse des protéines urinaires fait partie, avec la protéinurie des 24h et la recherche des chaînes légères libres urinaires (protéinurie de Bence Jones), du bilan urinaire devant être réalisé devant une situation clinico-biologique évocatrice de dysglobulinémie monoclonale

2.2.3 Le dosage de la parathormone

La parathormone (PTH) est une hormone peptidique monocaténaire sécrétée par les glandes parathyroïdes dont le niveau de sécrétion répond à une exigence impérieuse de l'organisme de maintenir l'homéostasie de la calcémie ionisée.

Chez les patients hémodialysés chroniques, on observe une hyperphosphorémie puis une diminution de synthèse de 1-25 dihydroxy vitamine D₃, due à la réduction de la masse néphronique [120].

Ceci provoque une hypocalcémie et donc, en réaction, une synthèse accrue de la parathormone (PTH) qui augmente très tôt au cours de l'insuffisance rénale, dès que la filtration glomérulaire est réduite à 60 - 80 ml/min [121].

Le but est, d'une part, de maintenir la calcémie à un niveau suffisant pour empêcher l'hypersecretion d'hormone parathyroïdienne, c'est-à-dire entre 2,3 et 2,5 mmol/l; d'autre part, de maintenir la phosphorémie, dans toute la mesure du possible, au dessous de 1,8 mmol/l. Le taux optimal de PTH à obtenir est de 100 à 200 pg

2.2.4 Bilan inflammatoire

• Haptoglobine

L'haptoglobine est une protéine qui permet de suivre l'évolution de la réaction inflammatoire quand elle s'élève. Elle permet également de suspecter un phénomène d'hémolyse intra-vasculaire quand elle diminue. Son taux normal se situe entre 0,50 et 2,50g/l.

• La bilirubinémie

La bilirubine est un pigment jaune issu de la destruction de l'hémoglobine. Lorsqu'on est en présence d'une anémie par hémolyse, le taux de bilirubine libre peut être augmenté. La valeur normale de la concentration en bilirubine totale est de 2 à 17 μ mol/l.

• LDH

L'activité LDH sérique est fortement augmentée dans les anémies mégaloblastiques et hémolytiques, du fait de l'hémolyse intramédullaire et/ou périphérique, alors qu'elle reste normale dans les anémies ferriprives.

Toute hémolyse, même légère, empêche une détermination fiable de l'activité LDH sérique ou plasmatique : l'activité LDH augmente de 17 % pour une concentration de 15 μ mol/l d'hémoglobine, seuil de détection à l'œil, et de 50 % pour 60 μ mol/l.

• La protéine C réactive

La protéine C réactive est une protéine témoignant d'une inflammation. Certaines anémies peuvent avoir un caractère inflammatoire.

2.2.5 Dosage des folates

Le dosage des folates repose sur la détermination de leur concentration sérique et intra-érythrocytaire. Le taux sérique normal est compris entre 5 et 15 μ g/l. Le taux intra-érythrocytaire normal est supérieur à 200 μ g/l.

2.2.6 Dosage de La vitamine B12

Le taux de vitamine B12 subit de grandes variations individuelles et est normalement compris entre 160 et 700µg/l. On peut également réaliser le test de Shilling qui permet d'explorer l'absorption intestinale.

2.2.7 l'aluminémie

Au cours de l'insuffisance rénale l'aluminium n'est plus éliminé par le rein. Il s'accumule de ce fait à l'intérieur des eaux entraînant la formation d'une ostéomalacie, et/ou dans le cerveau, aboutissant quelquefois à une variété de démence appelée démence des dialysés.

Selon le taux plasmatique d'aluminium c'est-à-dire si celui-ci est inférieur à 30 µg par litre soit 1,1 µmol par litre on ne constate pas de surcharge.

Si le taux d'aluminium dans le sang est supérieur à 100 µg par litre c'est-à-dire 3,7 µmole par litre il existe un risque d'ostéomalacie que l'on appelle ostéomalacie aluminique.

Si les taux d'aluminium dans le sang dépasse 200 µg par litre soit 7,4 µmole par litre il existe un risque d'encéphalopathie des dialysés. Il s'agit alors d'une démence des dialysés qui s'accompagne de dysarthrie, d'aphasie motrice, de confusion et de myoclonies.

2.2.8 Electrophorèse de l'hémoglobine

L'électrophorèse est une méthode de dosage qui utilise un champ électrique à deux extrémités d'un support qui attire les molécules selon leur poids. Grâce à cette technique, il est possible de quantifier les différents types d'hémoglobine et ainsi de poser un diagnostic d'hémoglobinopathie

2.2.9 Méthode de dosage de l'EPO [122]

Jusqu'au clonage du gène de l'érythropoïétine permettant une production en quantité, les seules techniques de dosage de l'érythropoïétine consistaient à mesurer son activité biologique.

In vivo chez l'animal après blocage de la production de l'érythropoïétine endogène par transfusion ou hypoxie, l'activité érythropoïétique de l'échantillon à tester est proportionnelle à l'incorporation du fer dans les globules rouges nouvellement formés.

In vitro, l'activité érythropoïétique est mesurée en culture, en utilisant des cellules de moelle ou des cellules de foie fœtal de souris. Le dosage biologique long et fastidieux, reste peu précis car il peut détecter une activité sur l'érythropoïèse qui n'est pas médiée par l'érythropoïétine.

La production en grande quantité d'érythropoïétine par génie génétique a permis d'obtenir, chez l'animal des anticorps puissants à l'origine de méthodes radio immunologiques (RIA) permettant d'obtenir une technique de dosage sensible, reproductible et spécifique. Les résultats sont exprimés en unités internationales (UI). L'érythropoïétine est présente dans le sang et dans les urines ou il est possible de mesurer les variations de sa concentration sérique et de son excrétion par 24 heures.

2.2.10 Myélogramme [123]

La moelle rouge des épiphyses des os longs et de celle des os plats représente un énorme organe hématopoïétique diffus doué d'une activité mitotique intense qui lui permet par exemple de produire, chaque jour environ 100 à 250 milliards de globules rouges, 70 à 150 milliards de plaquettes et plusieurs dizaines de milliards de leucocytes polynucléaires des trois variétés.

C'est l'analyse cytologique de la moelle osseuse hématopoïétique qui fournit des informations sur les précurseurs des différentes lignées sanguines et sur leurs éventuelles variations pathologiques.



***IV- Traitement de
l'anémie rénale***

La prise en charge de l'anémie de l'IRC avant la mise à disposition de l'EPO comprenait une multitude de mesures plus ou moins efficaces :

- une épuration extrarénale de qualité ;
- une réduction au strict minimum des pertes sanguines et des prélèvements sanguins pour bilans biologiques ;
- l'administration de fer par voie parentérale, ainsi que de doses pharmacologiques d'acide folique et d'androgènes.

Les néphrectomies étaient évitées et les transfusions réalisées le moins souvent possible pour éviter de supprimer la production endogène d'EPO. Toutes ces mesures permettaient d'obtenir au mieux un taux moyen d'Hb de 8 g/dl mais 10 % des patients nécessitaient quand même des transfusions régulières [124]. Le traitement par EPO a révolutionné la prise en charge de l'anémie de l'IRC.

1. Prise en charge de la carence martiale

1.1 Traitement de fer [125]

Si les critères de déficit en fer sont remplis, il est recommandé de commencer un traitement de fer avant de débiter un traitement de rHuEPO. En cas de déficit, il est habituellement nécessaire de donner environ 1000 mg de fer pour obtenir un résultat. Chez les patients avec une IRC, la voie IV est plus efficace et elle est recommandée chez tous les patients en hémodialyse. Les nouvelles préparations de fer injectables permettent l'administration de 500 jusqu'à 1000 mg en perfusion pour Fer inject et 510 mg en IV direct pour le Rienso, ce qui est particulièrement pratique pour les patients ambulatoires. Chez les patients avec une IRC non hémodialysés, la voie orale peut être envisagée mais il faut des doses suffisantes pour donner environ 200 mg de fer élément par jour (c'est-à-dire trois comprimés par jour de sulfates de fer) sur une durée minimum de trois mois pour espérer un résultat.

Il est conseillé de suivre la ferritine et la TSat pour en évaluer l'effet, en sachant qu'il faut attendre au minimum une semaine avant de refaire les dosages.

Si le traitement est efficace pour corriger l'anémie, il faut le répéter de manière régulière chez les patients en hémodialyse car on estime qu'il y a une perte de 1 à 2 g de fer par an. La pratique la plus courante est l'administration mensuelle IV de petites doses de fer (100-200 mg). Un besoin en fer plus important doit faire rechercher une source de spoliation.

1.2 Effets indésirables

L'administration de fer parentérale comporte le risque de réaction anaphylactique. Ce risque est très faible avec les nouvelles préparations (0,6-0,7% des patients traités). On recommande néanmoins d'administrer le fer IV en ayant de quoi traiter un choc anaphylactique et de surveiller le patient 60 minutes avant de le laisser partir s'il est en ambulatoire.

En raison d'un probable effet potentiateur du fer sur la croissance bactérienne et parasitaire, il est déconseillé de l'administrer durant une infection active.

Depuis une dizaine d'années, plusieurs études nous alertent quant aux possibles effets néfastes des administrations répétées de fer en IV. En effet, des surcharges hépatiques en fer sont fréquemment retrouvées chez les patients hémodialysés lorsqu'elles sont systématiquement dépistées par une IRM. [126]. Les taux de ferritine et TSat ne sont par ailleurs pas de bons prédictors de la surcharge en fer à ce niveau. [127]. Une augmentation des signes d'athérosclérose liée au stress oxydatif, corrélée à la charge ferrique, a aussi été observée chez des patients insuffisants rénaux terminaux sous substitution martiale parentérale. [128] Finalement, l'administration d'importantes doses de fer en IV (> 400 mg/mois) augmenterait de manière statistiquement significative la mortalité et le nombre d'hospitalisations chez les patients dialysés. Ces données étant issues d'une étude non randomisée, il existe toutefois de nombreux facteurs confondants dans leur analyse. [129].

Toutefois, à l'heure actuelle, il n'existe pas de données prospectives solides corrélant cette surcharge en fer à un impact clinique négatif.

De plus, l'administration de fer à des doses modérées (200-400 mg/mois) semble apporter un bénéfice en termes de mortalité¹⁵ probablement par un effet modulateur sur les cytokines inflammatoires (TNF). [130].

Dans l'état actuel des connaissances, il semble donc raisonnable de recommander la correction d'un déficit en fer selon les critères cités auparavant. Néanmoins, il faut rester prudent et être conscient que des questions restent non résolues et ne pas dépasser les doses maxima recommandées de plus de 400 mg/mois chez les patients dialysés.

2. Traitement par érythropoïétine

2.1 Historique et fabrication

L'EPO humaine a été purifiée pour la première fois par l'équipe de Miyake en 1977. Pour obtenir quelques milligrammes d'EPO homogène, 2 500 l d'urine de sujets anémiques ont été nécessaires [131]. Ainsi, cette technique ne permettait pas de subvenir aux besoins en hormone pour un traitement de substitution. Les équipes de Jacobs [132] et de Lin [133] ont pu, grâce au génie génétique, produire de l'EPO humaine in vitro en quantité suffisante pour permettre des études cliniques. Ils ont ouvert l'ère du traitement de l'anémie de l'IRC par l'EPO humaine recombinante. Schématiquement, le gène de l'EPO humaine est isolé à partir d'une banque d'acide désoxyribonucléique (ADN) complémentaire de foie fœtal humain, puis transfecté dans des cellules de mammifère (cellules cancéreuses d'ovaires de hamster chinois CHO-K1) ; le gène s'exprime et il est traduit. Ces cellules produisent ainsi dans leur surnageant une EPO active ayant des propriétés physiques, structurales, immunologiques et biologiques parfaitement identiques à celles de l'EPO endogène.

Suite à la mise sur le marché des rHuEPO à la fin des années 80, nous avons assisté à une révolution thérapeutique dans la prise en charge de l'anémie rénale. En effet, les agents stimulant l'érythropoïèse ont pris la place des transfusions sanguines répétées avec de nombreux avantages, tout d'abord en termes d'immunisation chez les patients candidats à une greffe rénale. La surcharge en fer due à l'administration des culots érythrocytaires constituait aussi un problème majeur ainsi que d'autres complications telles que les réactions transfusionnelles et les infections (VIH, VHC, VHB).

Les objectifs de concentration en hémoglobine à atteindre avec un traitement par rHuEPO et les effets secondaires liés à leur prescription ont fait toutefois l'objet d'une importante controverse.

2.2 Objectifs de concentration en hémoglobine

La définition de l'anémie étant la même chez les patients avec IRC que chez les patients sans IRC, il semblait logique de viser une normalisation de l'hémoglobine pour optimiser la prise en charge des patients avec une IRC. Cette hypothèse était renforcée par l'importante baisse de la qualité de vie associée à l'IRC et l'augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Néanmoins, plusieurs essais randomisés d'envergure, à partir de la fin des années 90 jusqu'en 2006, n'ont pas pu montrer de bénéfices en termes de mortalité, d'événements cardio-vasculaires ou de progression de l'IRC suite à la normalisation de l'hématocrite ou de la concentration en hémoglobine à l'aide de rHuEPO chez des patients en dialyse[134]. Ou avec une IRC. [135, 136]. Un de ceux-ci a même dû être interrompu prématurément suite à une analyse intermédiaire en raison de la suspicion d'un risque de mortalité accru chez les patients chez qui on cherchait à normaliser l'hématocrite. [134]. Même les résultats en termes de qualité de vie ont été en général négatifs, les études démontrant un plafond d'amélioration avec une hémoglobine atteinte entre 100 et 120 g/l.

Jusqu'à l'arrivée de l'étude TREAT, en 2009, on ne savait pas si ces effets délétères sur le plan cardio-vasculaire étaient liés aux rHuEPO de première génération ou secondaires à un effet de classe. L'étude TREAT montra, grâce à la randomisation de plus que 4000 patients diabétiques avec une insuffisance rénale stade CKD III-IV, un risque accru d'AVC lors de l'administration de darbépoétine alpha (Aranesp) pour obtenir une concentration d'hémoglobine de 130 g/l versus l'administration de rHuEPO seulement si l'hémoglobine était < 90 g/l. [137].

Au vu de ces résultats, les recommandations KDIGO 2012 suggèrent, une fois les stocks en fer réplétés et les carences vitaminiques traitées :

- d'éviter une hémoglobine < 90 g/l et donc de débiter un traitement avec des rHuEPO quand l'hémoglobine se trouve entre 90 et 100 g/l chez les patients en dialyse (2B, niveau d'évidence modéré).
- De considérer un traitement par rHuEPO chez certains patients avec une Hb > 100 g/l si la qualité de vie est améliorée par une Hb plus élevée.

- De débiter un traitement par rHuEPO chez les patients IRC non dialysés avec une Hb < 100 g/l seulement si l'on veut éviter une transfusion et en cas de symptômes attribuables à l'anémie (2C, niveau d'évidence bas).
- D'être particulièrement prudent avec les patients ayant un cancer actif traitable et ceux avec des antécédents de cancer ou d'accident vasculaire cérébral.
- Ne pas commencer un traitement de rHuEPO chez les patients IRC non dialysés si la concentration en hémoglobine est > 100 g/l (2D, niveau d'évidence très bas).
- De débiter avec les doses de rHuEPO recommandées par le fabricant en tenant compte du poids et de la concentration d'Hb de départ.

Les différentes rHuEPO sur le marché ont démontré une efficacité similaire pour corriger l'anémie rénale et le choix doit se baser sur leur demi-vie, ainsi que leur mode et intervalle d'administration.

Pour les patients en hémodialyse, les deux voies d'administration (IV et SC) sont recommandées de manière équivalente.

Pour les patients avec IRC non dialysés, la voie sous-cutanée est recommandée.

2.3 Traitement de maintien

Lorsque le traitement par rHuEPO est débuté, il faut le continuer sur un rythme qui dépend du type de rHuEPO choisie. Il est recommandé de contrôler l'hémoglobine mensuellement en début de traitement. Il ne faut pas viser une hémoglobine > 115 g/l. Des exceptions, avec une cible entre 115 et 130 g/l, peuvent se discuter chez des patients à risque élevé de saignements ou ne pouvant pas recevoir de transfusions 130 g/l. Il faut modifier le traitement en tenant compte des variations de l'hémoglobine selon les algorithmes proposés par les fabricants. Ces algorithmes permettent de minimiser les fluctuations liées aux «sur- ou sous-corrrections» par des doses inadéquates de rHuEPO[125].

2.4 Indications [138].

Les EPO humaines recombinantes peuvent être utilisées dans différentes indications :

- En néphrologie, dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à une insuffisance rénale chronique (IRC) puisqu'au cours de cette dernière, la synthèse endogène d'EPO est insuffisante.
- En hématologie/cancérologie, dans le traitement de l'anémie et la réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, des lymphomes malins ou des myélomes multiples et à risque de transfusion en raison de leur état général (hémoglobine glyquée [Hb] ≤ 10 g/L).
- En néonatalogie, en prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré, de poids de naissance compris entre 750 et 1 500 g, et dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines d'aménorrhée
- Dans le cadre d'un programme de transfusions autologues différées, pour augmenter la capacité de dons de sang autologues chez les malades participant à ce programme.
- En chirurgie, afin de réduire l'exposition aux transfusions de sang homologues chez les patients adultes, sans carence martiale, devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, avec un risque présumé important de complications transfusionnelles.

2.5 Effets indésirables

• **L'Hypertension artérielle** : L'HTA est la complication la plus fréquente [139]. L'origine de l'HTA est probablement multifactorielle. Elle fait intervenir à des degrés divers une augmentation de la viscosité sanguine [140-141], liée à l'augmentation de la masse globulaire; une mauvaise adaptation des résistances vasculaires périphériques avec vasoconstriction artériolaire (disparition d'un facteur relaxant vasculaire d'origine

endothéliale ou EDRF) ; un effet vasoconstricteur direct propre à l'EPO ou indirect potentialisateur de l'action de l'angiotensine II [142].

• **Les complications neurologiques** : Des cas d'encéphalopathie hypertensive avec convulsions et des leuco-encéphalopathies postérieures hypertensives ont été observés chez des malades traités par ASE. Les encéphalopathies hypertensives s'observent lorsque la vitesse de correction de l'anémie est trop rapide [143].

• **Les thromboses** : Le risque thrombotique augmente chez les malades traités par ASE. L'incidence des thromboses est de 29 à 39% sous ASE, soit un risque majoré multiplié par 1,6 [144]. La thrombose serait due à une augmentation de la viscosité sanguine.

• **Les accidents cardiovasculaires** : En mai 2007, suite aux résultats de plusieurs études cliniques suggérant une augmentation du risque cardiovasculaire, l'AFSSAPS et l'agence européenne ont rappelé que l'utilisation des ASE devait être conforme aux résumés des caractéristiques du produit. Une cible d'Hb supérieure à 12 g/dL chez les insuffisants rénaux anémiques est associée à une augmentation de la morbidité cardiovasculaire [142].

• **Les effets sur la progression tumorale** : En 2007, l'AFSSAPS et l'EMA ont rappelé que le traitement par ASE était limité aux anémies post-chimiothérapie. L'utilisation des EPO dans le traitement de l'anémie en oncologie en dehors de toute chimiothérapie est associée à une augmentation de morbidité et de mortalité [142]. Des études suggèrent un effet possible sur la progression tumorale des ASE chez les malades cancéreux.

• **Les effets secondaires mineurs** :

- les céphalées : Le plus souvent concomitantes ou prémonitoires des poussées hypertensives [142].

- le syndrome pseudo-grippal : transitoire et habituellement précoce associé à un syndrome algique (myalgies, arthralgies, douleurs osseuses), fatigue et parfois fébricule. Son incidence est voisine de 1-7% [142].

- le prurit : phénomène transitoire et fugace qui cède sous antihistaminiques [142].

- les douleurs après l'injection (surtout sous-cutanée) : dues à l'excipient et non pas à la molécule elle-même [145].

2.6 Les contre-indications du traitement par r-Hu EPO

Plusieurs situations pathologiques contre-indiquent relativement ou temporairement le traitement par r-Hu-EPO. On cite : la spoliation sanguine par hémorragie, les carences martiale ou vitaminiques, la malnutrition, la fibrose médullaire, les maladies inflammatoires ou infectieuses chroniques évolutives, l'hypertension artérielle sévère ou mal contrôlée, la comitialité instable, les néoplasies ou hémopathies évolutives, l'intoxication éthylique chronique, la toxicomanie, l'insuffisance respiratoire chronique, les antécédents récents d'accidents thrombotiques ou vasculaires [142].

2.7 Résistance au traitement par érythropoïétine

La résistance à l'EPO est définie par l'impossibilité d'atteindre les concentrations cibles d'Hb avec une posologie d'EPO supérieure à 300 UI/kg/semaine (voie s.c.) ou 450 UI/kg/semaine (voie u.v.) après 4 à 6 mois de traitement. La résistance à l'EPO peut être liée à de nombreuses causes

- **Les causes de résistance au traitement par EPO**

Tableau IV : Les causes de résistance au traitement par EPO

Les causes de résistance au traitement par EPO	
cause la plus fréquente : carence martiale pertes sanguines chroniques (intestin, utérus) infection ou inflammation (infection d'accès vasculaire, chirurgie, tuberculose, rejet de greffe, syndrome d'immunodéficience acquise [Sida]) hyperparathyroïdie hypothyroïdie intoxication par l'aluminium hémoglobinopathies : thalassémies a et b ; drépano- cytose	myélome multiple autres néoplasies dénutrition hémolyse inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II médicaments immunosuppresseurs ou cyto-toxiques insuffisance de dialyse rejet du greffon rénal déficit en folates ou vitamine B12

Causes exceptionnelles :

L'effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sur l'anémie reste controversé [146]. Le mécanisme par lequel ces médicaments induiraient l'anémie n'est pas connu. Il pourrait s'agir de l'inhibition de l'angiotensine II qui est une substance capable de stimuler l'érythropoïèse et la production d'EPO. Il pourrait s'agir également d'une augmentation des taux plasmatiques d'Ac-SDKP (acétyl-N-seryl-aspartyl-lysyl-proline) qui est un peptide qui bloque le cycle des cellules souches hématopoïétiques.

Ce peptide est habituellement dégradé par l'enzyme de conversion sur le plan clinique, plusieurs études n'ont absolument pas confirmé l'influence des IEC sur l'anémie [146].

L'érythroblastopénie doit être suspectée lorsqu'aucune autre cause de résistance à l'EPO n'est présente. Elle se traduit par un échappement thérapeutique survenant après plusieurs mois de traitement, avec une chute rapide de l'Hb, la nécessité de transfusions hebdomadaires et un caractère arégénératif confirmé par un taux de réticulocytes inférieur à $20 \times 10^9/l$. un.

Myélogramme doit être réalisé. Il montre un taux d'érythroblastes inférieur à 5 %. L'érythroblastopénie est le plus souvent due à l'apparition d'anticorps anti-EPO. Cette hypothèse est confirmée par un taux sérique effondré d'EPO et par la détection des anticorps. Ces anticorps présentent des réactions croisées avec toutes les érythropoïétines, rendant ainsi le traitement par EPO impossible. Les patients redeviennent dépendants des transfusions. Alors que l'EPO recombinante est commercialisée depuis 1988, les érythroblastopénies ne sont apparues qu'après 1998.

3. Traitement de l'anémie par Transfusion sanguine [147]

Les transfusions doivent être évitées autant que faire se peut chez les malades insuffisants rénaux chroniques et chez les patients en attente de transplantation (risque d'allo immunisation et de VIH SIDA, inhibition de l'érythropoïèse).

3.1 indications des transfusions

une anémie symptomatique (asthénie , vertiges , ischémie , douleur thoracique , tachycardie , retentissement sur l'activité physique , céphalée , sueur froide , dyspnée ,douleurs thoraciques, etc. ..) et un facteur de risque associé tel que :

Le diabète, l'insuffisance cardiaque, la coronaropathie, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, le grand âge ;Une aggravation aigue de l'anémie par perte sanguine (hémorragie ou chirurgie), ou hémolyse.

3.2 Les complication de la transfusion sanguine

• Accidents immunologiques

La destruction des globules rouges transfusés est la plus grave ; elle survient soit du fait d'anticorps naturels (incompatibilité ABO) chez le receveur, soit en raison de la présence chez le receveur d'agglutinines irrégulières qui sont acquises par immunisation contre des groupes rares.

• **Autres accidents immunologiques**

-Allo immunisation anti-leucocyte : surtout gênante pour les transfusions des plaquettes qu'elles rendent inefficaces.

- Syndrome frissons hyperthermie : il comporte des frissons et un clocher thermique avec céphalées durant la transfusion. Il s'agit d'un accident bénin dû à l'existence d'anticorps anti-HLA acquis par immunisation antérieure du malade et nécessitant l'emploi ultérieur de sang déleucocyté.

• **Accidents allergiques**

Urticaire, prurit, œdème de Quincke, crise d'asthme sont rares. Ils sont dus à des anticorps actifs sur les IgA du malade, ou la présence de divers allergènes dans le sang.

• **Accidents infectieux**

Le choc endotoxinique par contamination bactérienne massive : Il est secondaire aux effets d'endotoxines bactériennes contenues dans le sang transfusé. Il entraîne un collapsus grave accompagné de céphalée intense, d'agitation, de douleurs abdominales (et non lombaires), de vomissement et de diarrhée.

La transmission du paludisme est exceptionnelle en zone impaludée.

La transmission d'autres infections parasitaires telles que la toxoplasmose.

• **Infections virales**

Les risques d'infection virale par la transfusion varient selon les types de virus. Ce risque est plus important pour les virus de l'hépatite virale et le CMV. Il est plus faible pour d'autres virus dont l'EBV, le parvovirus B19 et l'HIV (le risque résiduel est de 1 p 100 000 unités aux Etats Unis en 1990, 1/200 000 unités en France, le virus HTLV1, les rickettsies.

• **Accidents de surcharge**

Accidents mécaniques :

La conséquence est un œdème aigue du poumon.

Ils sont possibles en cas de transfusion massive ou d'exsanguino-transfusion.

Surcharge ferrique :

Chaque litre de sang apporte 500 mg de fer.

La répétition des transfusions comporte un risque d'hémochromatose chez les sujets qui ne saignent pas et donc ne perdent que très peu de fer.

• Les Autres complications

Une embolie gazeuse peut s'observer lors d'une suppression pour accélérer la transfusion sanguine. Des arrêts cardiaques par diminution du débit cardiaque avec vasoconstriction périphérique, et fibrillation ventriculaire peuvent apparaître lors des transfusions par du sang à température trop basse. Ces accidents sont prévenus par un réchauffage du sang à 37°C avant transfusion.

4. Autres traitements de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique

4.1 Optimisation de la dialyse

Il est bien démontré que la dose de dialyse a une influence sur la correction de l'anémie [148, 149]. Cela est probablement lié à une meilleure élimination de toxines inhibitrices de l'érythropoïèse. Les critères habituels de dialyse adéquate basés sur le Kt/V urée sont requis pour assurer une réponse correcte à l'EPO (Kt/V équilibré supérieur à 1,2 pour un programme d'hémodialyse de trois séances par semaine et supérieur à 1,8 pour un programme de dialyse péritonéale hebdomadaire). L'hémodialyse conventionnelle permet d'assurer une excellente correction de l'anémie. L'intérêt des techniques non conventionnelles telles que l'hémofiltration, la biofiltration ou l'hémodiafiltration est discuté [150-158], de même que celui de l'hémodialyse quotidienne [159-162]. En pratique, les recommandations européennes insistent avant tout sur l'intérêt d'optimiser le traitement par dialyse conventionnelle avant d'envisager d'autres formes de traitement.

4.2 Qualité bactériologique du dialysat

L'intérêt d'un dialysat ultrapur est à souligner. Dans une étude randomisée et contrôlée, l'utilisation d'un dialysat ultrapur a permis de réduire les doses d'EPO [163].

4.3 Vitamine E

Le traitement par vitamine E pourrait diminuer le stress oxydatif, qui est associé à la résistance au traitement par EPO.

Seules deux études non contrôlées et sur de petits effectifs suggèrent un bénéfice de la vitamine E sur l'anémie de l'IRC [164, 165]. Les membranes de dialyse recouvertes de vitamine E développées récemment semblent permettre un meilleur contrôle de l'anémie [166-168]. Ici encore, il s'agit de résultats sur de faibles effectifs et qui sont controversés [169]. Le rôle bénéfique de la vitamine E sur l'anémie demande à être confirmé par des études contrôlées à grande échelle [170].

4.4 Vitamine C

La vitamine C est capable de mobiliser des stocks de fer du système réticulendothélial ; elle potentialise aussi la réaction enzymatique d'incorporation du fer pour la synthèse de l'hème [171]. Quelques études ont montré que la supplémentation en vitamine C améliorerait la réponse à l'EPO chez les patients avec déficit fonctionnel en fer et ferritinémie élevée [171-174], ainsi que chez les patients avec statut martial normal [175]. Il existe cependant une réticence à supplémenter les patients avec IRC car la surcharge en vitamine C pourrait entraîner une oxalose secondaire [176]. Malheureusement, aucune étude contrôlée prospective à long terme n'a mesuré les taux d'oxalate et le risque d'apparition d'une oxalose sous vitamine C. Finalement les experts européens, considérant ce risque, ont décidé de ne pas faire de recommandation pour l'utilisation en routine de vitamine C.

4.5 Vitamines B6, B12, folates

Les déficits en vitamines hydrosolubles dialysables telles que l'acide folique et la vitamine B12 sont des causes bien définies d'anémies associées à une macrocytose. Ces déficits peuvent survenir chez les patients avec IRC et doivent être recherchés et corrigés si la

réponse au traitement par EPO diminue. Un article suggère un apport de pyridoxine (vitamine B6) de 5 mg j⁻¹ chez les patients non traités par EPO et de 20 mg j⁻¹ chez les patients sous EPO [177]. Cependant, il n'y a aucune étude montrant l'intérêt de l'apport de vitamine B 6 pour la correction de l'anémie. Concernant les suppléments de folates, les preuves ne sont pas concluantes chez les patients hémodialysés recevant une alimentation équilibrée adéquate [178]. Une seule étude non contrôlée réalisée sur 13 patients suggère un bénéfice des suppléments en folates chez les patients recevant de l'EPO [179].

La plupart des études montrent que le taux de folate érythrocytaire est normal chez les patients avec IRC [180-182].

4.6 Carnitine

La carnitine est un composé de petit poids moléculaire qui s'accumule au cours de l'IRC mais est éliminé par la dialyse. On peut observer un déficit chez les patients dialysés. La L-carnitine pourrait avoir un impact sur l'anémie en corrigeant des anomalies métaboliques telles que le stress oxydatif ou le turn-over des phospholipides [183]. Une méta-analyse suggère un effet bénéfique des suppléments de L-carnitine sur le contrôle de l'anémie, en particulier chez les patients résistants à l'EPO. Cependant, la L-carnitine n'a d'intérêt que chez les patients traités par hémodialyse qui sont les seuls à pouvoir présenter un déficit.

Les études sont peu nombreuses, le nombre de sujets est faible et les effets des suppléments de carnitine sont limités et hétérogènes. Aucune des études n'a pris en compte les autres causes de résistance à l'EPO. Cette supplémentation n'est pas recommandée en routine.

4.7 Impact de l'état nutritionnel sur l'anémie

Le syndrome malnutrition-inflammation-athérosclérose est très souvent associé à l'anémie [184]. Il existe une association entre index de masse corporelle bas et anémie sévère [185, 186].

À l'inverse, les patients avec IRC obèses ont des taux d'hémoglobine plus élevés et ont des besoins en EPO plus faibles que les patients non obèses [186, 187]. Une étude a montré

que des apports caloriques élevés chez des patients hémodialysés étaient capables d'augmenter les taux sériques de leptine et d'améliorer la réponse à l'EPO [188].

4.8 Androgènes

Ils agissent en stimulant la production rénale et hépatique d'EPO endogène. Ils peuvent potentialiser l'effet de l'EPO exogène et stimulent l'érythropoïèse en augmentant la différenciation des cellules souches. Ils augmentent l'hématocrite de 5 % [189]. Les formes injectables, comme le decanoate de nandrolone (200 mg semaine⁻¹ intramusculaire [i.m.]) semblent plus efficaces sur l'anémie que les formes orales [189]. Les androgènes ne semblent pas améliorer la réponse à l'EPO chez des patients hémodialysés répondant correctement à de faibles doses d'EPO [190]. En revanche, l'intérêt des androgènes a été montré lorsqu'ils sont utilisés seuls, et en particulier chez les patients de plus de 55 ans qui présentent une meilleure correction de l'anémie que les patients plus jeunes [191]. Cela a été confirmé par Navarro et al. qui ont montré, chez des hommes de plus de 50 ans, une efficacité aussi bonne sur l'anémie avec le decanoate de nandrolone qu'avec l'EPO [192]. De plus, dans cette population, les androgènes améliorent les paramètres nutritionnels. Les androgènes peuvent être une alternative efficace lorsqu'on ne dispose pas de l'EPO. Cependant, les effets secondaires sont nombreux : risque de maladie hépatique et de néoplasie, hirsutisme, virilisation, modification de la voix, priapisme, acné sévère.

4.9 Antioxydants

Des études préliminaires et relativement anciennes ont suggéré un effet bénéfique du glutathion réduit administré par voie parentérale à la dose de 1 200 mg à la fin de chaque séance de dialyse [193]. Cette étude a été sans suite. Plus récemment, dans une étude pilote, la pentoxyfilline s'est montrée capable d'améliorer la résistance à l'EPO en inhibant la production des cytokines pro-inflammatoires [194].

➤ En guise de résumé de la prise en charge de l'anémie chez le patient avec une IRC, nous vous proposons un algorithme (figure 7).

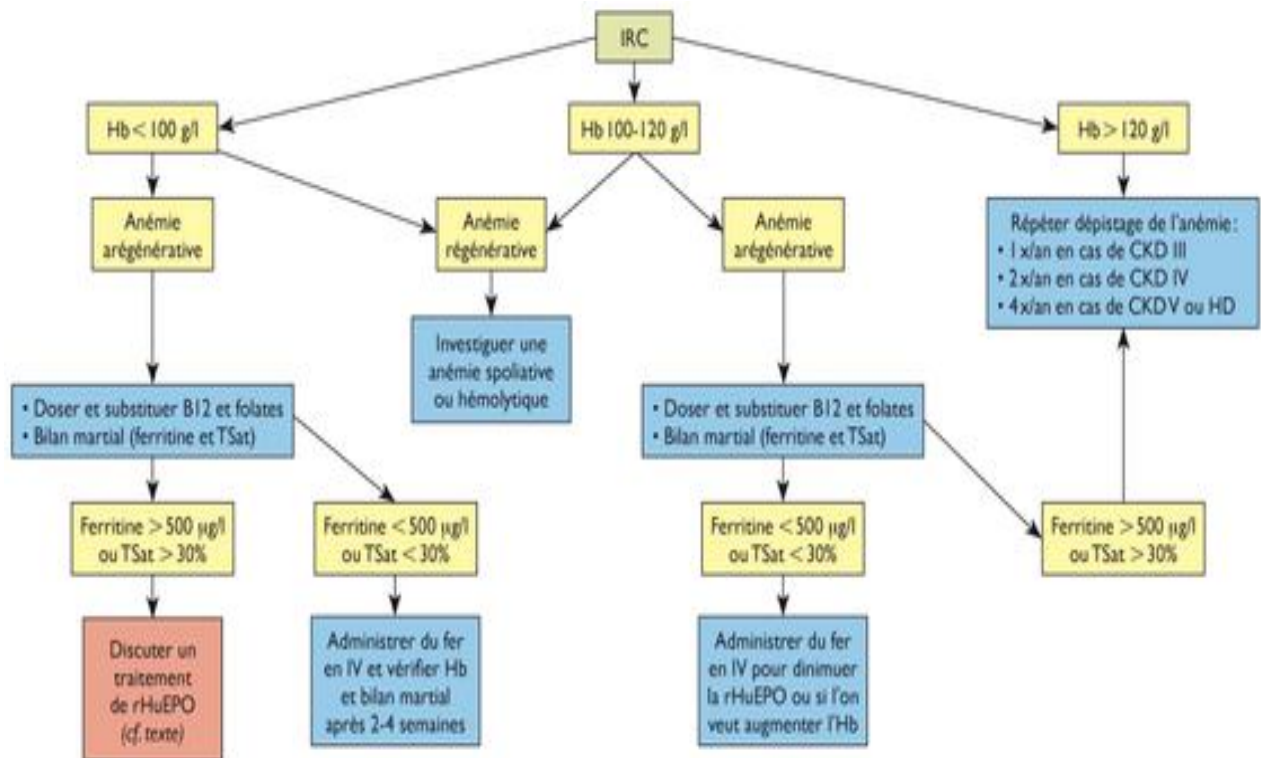


Figure 7:

Prise en charge de l'anémie rénale ; saturation de la transferrine (TSat)

IRC : insuffisance rénale chronique ; Hb : hémoglobine ; TSat : taux de saturation de la transferrine ; rHuEPO : érythropoïétine recombinante humaine.

➤ **Nouvelles perspectives**

A côté des nouvelles érythropoïétines à longue durée d'action, telles que la darbépoétine alpha (Aranesp) et l'époétine pégylée (Mircera), plusieurs nouvelles molécules qui pourraient être une alternative aux rHuEPO sont actuellement en cours d'étude.

La plus proche à paraître sur le marché européen est le peginesatide, qui a déjà été approuvé aux Etats-Unis par la FDA chez les patients ayant développé une aplasie érythrocytaire pure suite à l'administration de rHuEPO. En effet, il s'agit d'un peptide agoniste du rEPO sans analogie structurelle avec l'EPO, propriété qui lui permet d'éviter

l'apparition de réactions croisées chez les patients capables de développer des anticorps contre les rHuEPO.

Les régulateurs de l'hepcidine constituent aussi une classe thérapeutique d'avenir. Inhiber la production d'hepcidine, en antagoniser l'action directement, [195] interférer dans l'interaction hepcidine/ferroportine ou encore stabiliser la ferroportine afin d'augmenter la quantité de fer disponible pour l'érythropoïèse, sont les principaux domaines de recherche à ce jour.

Une troisième classe thérapeutique est constituée par les inhibiteurs de la prolyl hydroxylase (FG-2216 et FG-4592), enzyme qui, en présence d'oxygène, inactive un facteur appelé HIF (Hypoxia Inducible Factor), nécessaire à l'activation du promoteur génique de l'EPO. Une fois l'enzyme bloqué, HIF permet la transcription du gène de l'EPO dans des conditions physiologiques similaires à celles retrouvées lors d'une hypoxie. Une récente étude a pu montrer que l'administration per os de ce médicament (FG-2216) permettait à des patients dialysés de produire davantage d'EPO. Une augmentation de la production d'EPO a été également constatée chez des patients néphrectomisés, évoquant une production extrarénale de l'hormone, notamment au niveau hépatique. [196] Il faut aussi noter que parmi les dix-huit patients ayant reçu ce médicament, un décès sur nécrose hépatique a été enregistré. Une nouvelle formulation a donc été mise au point et est actuellement en cours d'étude (figure 8).

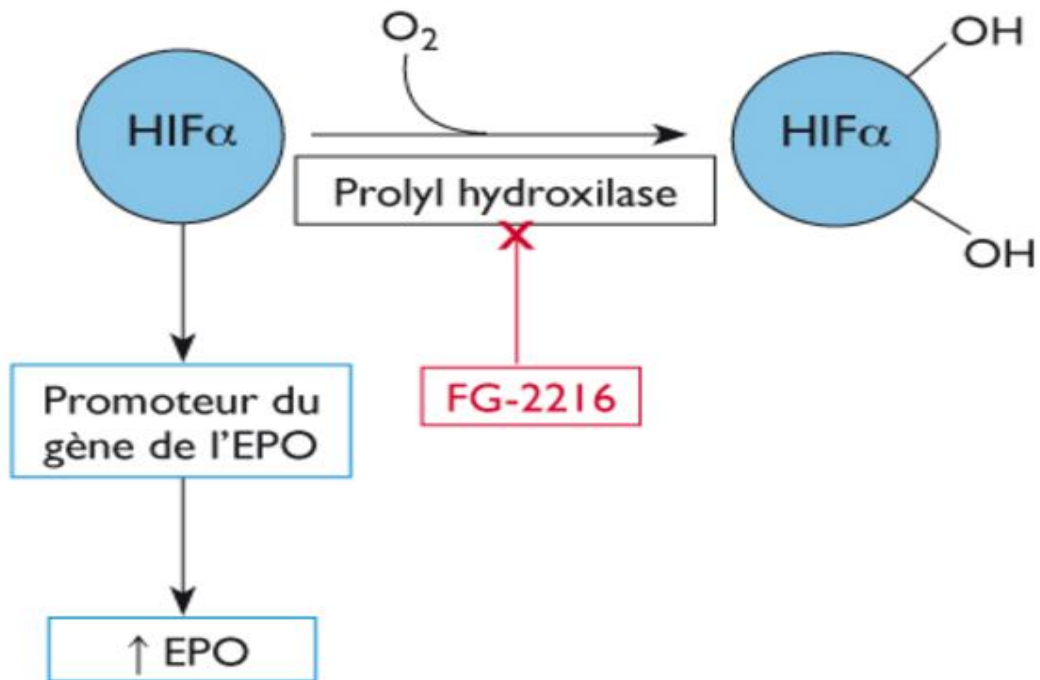


Figure 8: Mode d'action des inhibiteurs de la prolyl hydroxylase



V- Conclusion

L'anémie est fréquente en néphrologie, l'étiologie de cette baisse de l'hémoglobinémie est multiple avec notamment une baisse de la production d'EPO endogène et une carence martiale. La bonne prise en charge de l'anémie consiste donc dans un premier temps en une exploration complète avec les bonnes définitions.

Les ASE ont très rapidement trouvé leur place en néphrologie, ils sont très largement utilisés et ont permis de considérablement améliorer la prise en charge des patients insuffisants rénaux chroniques en réduisant notamment le recours aux transfusions sanguines. Cette classe de médicaments présente également l'avantage d'avoir un bon profil de tolérance, à l'exception des érythroblastopénies, effet indésirable rare, mais grave, dont l'incidence a considérablement chuté ces dernières années.

Cependant, il est également essentiel d'explorer et traiter une éventuelle carence martiale chez ces patients. Dans ce cas, le recours au fer injectable, nettement supérieur et mieux toléré que le fer oral, devient prépondérant. Il permet d'obtenir outre un traitement de la carence martiale, une réponse meilleure et plus rapide à l'EPO.

Ainsi, même si cette complication est fréquente chez les patients insuffisants rénaux, les professionnels de santé disposent de moyen pour y pallier, mais pour cela son exploration est essentielle afin de pouvoir traiter au mieux ces patients.



Résumé

RESUME

Titre: Intitulé de la thèse : Anémie de l'insuffisance rénale

Auteur : BAAIZA Ibtissam

Mots clés : anémie ; insuffisance rénale érythropoïétine ; exploration de rein ; traitement.

L'anémie est fréquente en néphrologie et peut s'observer chez le patient insuffisant rénal chronique dès que le débit de filtration glomérulaire devient inférieur à 60 mL/min/1,73 m².

Les principales étiologies de cette anémie chez ces patients consistent en un déficit de production d'érythropoïétine endogène (EPO) et une carence martiale.

L'objectif de notre travail est de faire l'état des lieux actualisé concernant la physiopathologie, la symptomatologie clinique, le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de l'anémie survenant au cours de l'IRC

Le diagnostic de cette anémie passe tout d'abord par le dépistage de l'insuffisance rénale, puis par l'exploration de cette anémie avec notamment la recherche d'une carence martiale.

Auparavant, le seul moyen de corriger l'anémie était de recourir à des transfusions répétées. Mais depuis une vingtaine d'années, les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) ont permis d'améliorer considérablement la prise en charge

Le traitement comprend la correction de la carence martiale, l'utilisation des ASE (agents stimulant l'érythropoïèse) en prenant soin d'atteindre les cibles recommandées d'hémoglobinémie, de ferritinémie et de coefficient de saturation de la transferrine. Le recours aux ASE et aux complexes injectables de fer constituent alors la base de la stratégie thérapeutique, mais ces produits ne sont pas équivalents entre eux en termes d'efficacité, de tolérance et de maniement

SUMMARY

Title : Anemia of renal failure

Author : BAAIZA Ibtissam

Keywords : Anemia; Erythropoietin kidney failure; exploration of kidney; treatment.

Anemia is common in nephrology and can be observed in chronic renal failure patients when the glomerular filtration rate falls below 60 mL / min / 1.73 m².

The etiology of the anemia in these patients consist of a deficit of endogenous erythropoietin (EPO) and iron deficiency.

The aim of our work is to make an inventory update on pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and therapeutic management of anemia occurring in IRC.

The diagnosis of anemia first requires screening for kidney failure, then the exploration of this anemia including the search for iron deficiency.

Previously, the only way to correct anemia was the use of repeated transfusions. But for twenty years, erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) have greatly improved the management.

Treatment includes correction of iron deficiency, use of ASE (ESAs), taking care to achieve the recommended target hemoglobin, ferritin and coefficient of transferrin saturation. The use of ESA and injectable iron complexes then form the basis of the therapeutic strategy, but these products are not equivalent to each other in terms of efficacy, safety and handling.

ملخص

عنوان الأطروحة : فقر الدم الناجم عن الفشل الكلوي

من طرف : إبتسام بعيزى

الكلمات الأساسية: فقر الدم، الفشل الكلوي الإريثروبويتين. استكشاف الكلى. العلاج

فقر الدم شائع في علاج امراض الكلى ويمكن ملاحظته في مرضى الفشل الكلوي المزمن عندما ينخفض معدل الترشيح الكبيبي أقل من 60 مل / دقيقة / m^2 1.73 .

ونقص (EPO) مسببات فقر الدم لدى هؤلاء المرضى تتكون من العجز من الإريثروبويتين الذاتية الحديد

والهدف من عملنا هو تحديث المخزون في الفيزيولوجيا المرضية، الأعراض السريرية و تشخيص وعلاج فقر الدم العلاجية التي تحدث في الفشل الكلوي.

تشخيص فقر الدم تتطلب أولا الكشف عن الفشل الكلوي، ثم استكشاف بما في ذلك البحث عن نقص الحديد.

سابقا، كان السبيل الوحيد لتصحيح فقر الدم هو استخدام عمليات نقل متكررة. ولكن لمدة عشرين عاما، وكلاء تحفيز تكون الكريات الحمراء قد تحسنت بشكل كبير في دعمها.

ويشمل العلاج تصحيح نقص الحديد استخدام العوامل المحفزة الكريات الحمراء، مع الحرص على تحقيق هدف أوصى الهيموغلوبين، الفيريتين ومعامل التشبع ترانسفيرين. استخدام العوامل المحفزة ESA ترانسفيرين التشبع. استخدام الكريات الحمر ويشمل العلاج تصحيح نقص الحديد، واستخدام والمجمعات الحديد عن طريق الحقن ثم تشكل أساسا لاستراتيجية علاجية، ولكن هذه المنتجات ليست يعادل بعضها البعض من حيث الفعالية والأمان والتعامل معها.



Bibliographie

- [1] Kidney Early Evaluation Program. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : S1-135.
- [2] Astor BC, Muntner P, Levin A, et al. Association of kidney function with anemia : the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002 ; 162 : 1401-1408.
- [3] Nangaku M, Eckardt K.U. Pathogenesis of renal anemia. *Semin Nephrol* 2006 ; 26 : 261-268.
- [4] Cavaillon, J.M (dir). *Les Cytokines*. 2ed. Paris ; Milan ; Barcelone: Masson, 1996.589p.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention Criteria for anemia in children and childbearing aged women *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1989; 38(22): 400-404.
- [6] World Health Organization. *Worldwide prevalence of anemia 1993-2005 WHO global database on anemia*. Geneva, Switzerland, World Health Organization. (2008).
- [7] World Health Organization *Nutritional anemia's Report of a WHO scientific group*. World Health Organization Technical Report Series 1968; 405: 5-37
- [8] Brochu E, Lacasse S.R, Moeau C coll. *Physiopathologie de l'hypertension artérielle associée au traitement de l'anémie avec l'érythropoïétine en insuffisance rénale chronique : rôle des facteurs endothéliaux*. Mémoire de faculté des études supérieures de l'université de Laval.-ed Brochu 1998.168p.
- [9] Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. *Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure*. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(suppl2):ii1-ii47.

- [10] Janus N, Launay-Vacher V. Complication de l'insuffisance rénale chronique : l'anémie et ses traitements. *J Pharm Clin* 2011 ; 30 : 229-234.
- [11] Kidney Alliance, rapport « Awareness of Kidney Disease is Low Despite it Affecting 500 million people worldwide » <http://www.kidneyalliance.org/pdfs/Awareness%20of%20Kidney%20Disease%20Low%20Despite%20Affecting%20500%20million%20people%20worldwide.pdf>
- [12] U.S. Census Bureau World PopClock Projection, « U.S. Census Bureau – World POPClock Projection » <http://www.census.gov/population/popclockworld.html>
- [13] White, S, et coll. « How can we achieve global equity in provision of renal replacement therapy? » *Bulletin of World Health Organization*. <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/3/07-041715/en/#>
- [14] Kidney Alliance, rapport « Awareness of Kidney Disease is Low Despite it Affecting 500 million people worldwide », <http://www.kidneyalliance.org/pdfs/Awareness%20of%20Kidney%20Disease%20Low%20Despite%20Affecting%20500%20million%20people%20worldwide.pdf>
- [15] Couchoud C, Lassalle M, Jacquelinet C. Rapport REIN 2011 - Synthèse. *Nephrol Ther* 2013;9(Suppl. 1):S3–6.
- [16] Couchoud C, Lassalle M, Stengel B, Jacquelinet C. Renal epidemiology and information network: 2007 annual report. *Nephrol Ther* 2009;5(Suppl. 1): S3–144.
- [17] Ministère de la Santé. Etat de santé de la population marocaine :2012 www.sante.gov.ma
- [18] Direction des hôpitaux et soins ambulatoires du ministère de la Santé du Maroc. Premier rapport annuel Magredial. Rabat : Royaume du Maroc, ministère de la Santé ; 2010.

- [19] Benghanem Gharbi M. Renal replacement therapies for end-stage renal dis-ease in North Africa. Clin Nephrol 2010;74(Suppl. 1):S17–9.
- [20] Physiologie humaine. Une approche intégrée. Dee UnglaubSilverthorn. Pearson Ed. 4e édition, 2007.
- [21] Anatomie et physiologie humaines. Marieb EN, Hoehn K. PearsonERPI Ed. Traduction de la 8e édition américaine, 2010.
- [22] Bernard Lacoura .Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - AVRIL 2013 - N°451
- [23] Jacob C, Couchoud C, Shajaei M, Bouchet JL, Dousseaux MP : moyens Thérapeutiques pour ralentir la progression de l'IRC chez l'adulte.ANAES service des recommandations professionnelles, sept 2004.
- [24] Dussol.B : Différents stades de l'insuffisance rénale chronique ; recommandations 2011 ; IMMBIO-2445; No. Of Pages 5.
- [25] Jaubaud P : laboratoire d'analyse de biologie médicale des Tilleroyes.variation en fonction de l'âge et le sexe de la clairance de la créatinine estimée selon CG. Ann de biologie clinique 2004: 62, N5 :547-54.
- [26] Levey AS, Josefcotesh MD, Greene T, Lesley A, Stevens MD, Zhang Y : using standardized serum creatine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2006; 145:247-254.
- [27] Charriere S, Rognant N, Chiche F, Cremer A, Deray G, Priou M : Insuffisance rénale chronique et maladie cardiovasculaire, 58 (2009) 40–52.

- [28] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AFI, Feldman HI, et al : A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9):604-12.
- [29] Al- Khader A, Al- Jondeby M. *Handbook for dialysis nurses*. Julphar 2005; 335 pages
- [30] Bernard Lacoura,*, Ziad Massyb. Diagnostic, suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - AVRIL 2013 - N°451*
- [31] Krummel T, Bazin D, Faller A.-L, Hannedouche T : Diagnostic, facteurs de risque et traitement de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-060-A-05, 2011.*
- [32] Jean-Antoine Ribeil. Hsp70 est un nouveau r_égulateur majeur de l'erythropoese empechant le clivage du facteur de transcription GATA-1 par la caspase-3 au cours de la diérenciation.. *Life Sciences. Universit_e Paris-Diderot - Paris VII, 2010. French. <tel-00451047>*
- [33] Cadet E, Gadenne M, Capron D, Rochette J. Données récentes sur le métabolisme du fer : un état de transition. *Rev Med Int* 2005;26:315-24.
- [34] Djeneba Maïga. Traitement de l'anémie chez les patients hémodialysés chroniques, dans le Service de Néphrologie et d'hémodialyse du CHU Point 2009 :20-21
- [35] Pevny, L., Simon, M.C., Robertson, E., Klein, W.H., Tsai, S.F., D'Agati, V., Orkin, S.H., and Costantini, F. (1991). Erythroid differentiation in chimaeric mice blocked by a targeted mutation in the gene for transcription factor GATA-1. *Nature* 349, 257-260.

- [36] Kurtz, A., Jelkmann, W., and Bauer, C. (1982). A new candidate for the regulation of erythropoiesis. Insulin-like growth factor I. FEBS Lett 149, 105-108.
- Ratajczak, M.Z. (1998). The role of insulin (INS) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) in regulating human erythropoiesis. Studies in vitro under serum-free conditions--comparison to other cytokines and growth factors. Leukemia 12, 371-381.
- Akahane, K., Tojo, A., Tobe, K., Kasuga, M., Urabe, A., and Takaku, F. (1987b). Binding properties and proliferative potency of insulin-like growth factor I in fetal mouse liver cells. Exp Hematol 15, 1068-1073.
- Correa, P.N., and Axelrad, A.A. (1991). Production of erythropoietic bursts by progenitor cells from adult human peripheral blood in an improved serum-free medium: role of insulinlike growth factor 1. Blood 78, 2823-2833.
- [37] Ratajczak, J., Zhang, Q., Pertusini, E., Wojczyk, B.S., Wasik, M.A., and Ratajczak, M.Z. (1998). The role of insulin (INS) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) in regulating human erythropoiesis. Studies in vitro under serum-free conditions--comparison to other cytokines and growth factors. Leukemia 12, 371-381.
- [38] Muta, K., and Krantz, S.B. (1993). Apoptosis of human erythroid colony-forming cells is decreased by stem cell factor and insulin-like growth factor I as well as erythropoietin. J Cell Physiol 156, 264-271.
- [39] Muta, K., Krantz, S.B., Bondurant, M.C., and Wickrema, A. (1994). Distinct roles of erythropoietin, insulin-like growth factor I, and stem cell factor in the development of erythroid progenitor cells. J Clin Invest 94, 34-43.
- [40] Geissler, E.N., Ryan, M.A., and Housman, D.E. (1988). The dominant-white spotting (W) locus of the mouse encodes the c-kit proto-oncogene. Cell 55, 185-192.

- [41] Schooley, J.C., and Mahlmann, L.J. (1972). Erythropoietin production in the anephric rat. I. Relationship between nephrectomy, time of hypoxic exposure, and erythropoietin production. *Blood* 39, 31-38.
- [42] Hafid-Medheb, K., Augery-Bourget, Y., Minatchy, M.N., Hanania, N., and Robert-Lezenes, J. (2003). Bcl-XL is required for heme synthesis during the chemical induction of erythroid differentiation of murine erythroleukemia cells independently of its antiapoptotic function. *Blood* 101, 2575-2583.
- [43] Akahane, K., Hosoi, T., Urabe, A., Kawakami, M., and Takaku, F. (1987a). Effects of recombinant human tumor necrosis factor (rhTNF) on normal human and mouse hemopoietic progenitor cells. *Int J Cell Cloning* 5, 16-26.
- [44] Means, R.T., Jr., Dessypris, E.N., and Krantz, S.B. (1990). Inhibition of human colony-forming unit erythroid by tumor necrosis factor requires accessory cells. *J Clin Invest* 86, 538-541.
- [45] Sedger, L.M., Glaccum, M.B., Schuh, J.C., Kanaly, S.T., Williamson, E., Kayagaki, N., Yun, T., Smolak, P., Le, T., Goodwin, R., et al. (2002). Characterization of the in vivo function of TNFalpha-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL/Apo2L, using TRAIL/Apo2L gene-deficient mice. *Eur J Immunol* 32, 2246-2254
- [46] Felli, N., Pedini, F., Zeuner, A., Petrucci, E., Testa, U., Conticello, C., Biffoni, M., Di Cataldo, A., Winkles, J.A., Peschle, C., et al. (2005). Multiple members of the TNF superfamily contribute to IFN-gamma-mediated inhibition of erythropoiesis. *J Immunol* 175, 1464-1472.
- [47] Dai, C., and Krantz, S.B. (1999). Interferon gamma induces upregulation and activation of caspases 1, 3, and 8 to produce apoptosis in human erythroid progenitor cells. *Blood* 93, 3309-3316.

- [48] Gibellini, D., Bassini, A., Re, M.C., Ponti, C., Miscia, S., Gonelli, A., La Placa, M., and Zauli, G.(2000). Stroma-derived factor 1alpha induces a selective inhibition of human erythroid development via the functional upregulation of Fas/CD95 ligand. *Br J Haematol* 111, 432-440.
- [49] Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P, et al. Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:2151-6.
- [50] http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/epo_dopage/epo_dopage.html
- [51] N. Casadevall. Physiologie de l'érythropoïétine et utilisation thérapeutique. *Ann.Pharm. Fr.*, 1996, 54,4, 151-156.
- [52] W. Vainchenker et coll. Hématopoïèse et sa régulation. Comparaison entre l'érythropoïèse et la mégacaryocytopoïèse. *Bull. Acad. Natle. Méd.*,1994, 178, 5,753-779.
- [53] N. Casadevall, W. Vainchenker. L'érythropoïèse et sa régulation. *Rey. Prat.*, 1993,43, 11, 1335-1340.
- [54] C. Lacombe, P Mayeux. L'érythropoïétine. *Méd. Sci.*, 1995, 11, 7, 947-955.
- [55] F. Corazza. La régulation de l'érythropoïèse : acquisitions récentes et incertitudes actuelles. *Rev. Méd. Brux.*, 1990, 11, 4, 109-117.
- [56] Laboratoires ROCHE Neorecormon® : époétine beta. Dossier scientifique, 1998.-167p.
- [57] G. Sebahoun. Érythropoïèse. In : *Hématologie clinique et biologique* / ed. par Gérard SEBAHOUN. Rueil-Malmaison : Arnette, 2005.
- [58] B. Royer, M. Arock. Utilisations thérapeutiques des facteurs de croissance. Érythropoïétine et thrombopoïétine. *Ann. Biol. Clin.*, 1998, 56, 2, 143-152.

- [59] O. Livnah, E. A. Stura, D. L. Johnson, S. A. Middleton, L. S. Mulcahy, N. C. Wrighton, W. J. Dower, L. K. Jolliffe, and I. A. Wilson. Functional mimicry of a protein hormone by a peptide agonist: the EPO receptor complex at 2.8 Å. *Science* 1996. 273, 464-471.
- [60] K. F. Kubatzky, W. Ruan, R. Gurezka, J. Cohen, R. Ketteler, S.S. Watowich, D. Neumann, D. Langosch, and U. Klingmüller. Self assembly of the transmembrane domain promotes signal transduction through the erythropoietin receptor. *Curr Biol* 2001. 11, 110-115.
- [61] T.D. Richmond, M. Chohan, and D. L. Barber, Turning cells red: signal transduction mediated by erythropoietin. *Trends Cell Biol* 2005. 15, 146-155.
- [62] Smith TG, Robbins PA, Ratcliffe PJ. The human side of hypoxia-inducible factor. *Br J Haematol* 2008;141:325—34.
- [63] Schofield CJ, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5:343—54.
- [64] Semenza GL. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology (Bethesda)* 2009;24:97—106.
- [65] Coulon S, Dussiot M, Grapton D, et al. Polymeric IgA1 controls erythroblast proliferation and accelerates erythropoiesis
- [66] W. Jelkmann Erythropoietin after a century of research: younger than ever. *Eur J Haematol* 2007; 78: 183-205.
- [67] HF. Bunn. New agents that stimulate erythropoiesis. *Blood* 2007; 109: 868-73.
- [68] C. Baret. Cours d'Hématologie de faculté de Tours. 2009.

- [69] T. Ng, G Marx, T. Littlewood, I. Macdougall. Recombinant erythropoietin in clinical practice. *Postgrad Med J* 2003; 79: 367-76.
- [70] KF. Kubatzky, W. Liu, K. Goldgraben, C. Simmerling, SO. Smith, SN. Constantinescu. Structural requirements of the extracellular to transmembrane domain junction for erythropoietin receptor function. *J Biol Chem* 2005; 280: 14844-54.
- [71] J. Sanz Ortiz. Predictors of response to erythropoiesis-stimulating agents (ESA) in cancer patients: the role of baseline serum epoetin level. *Clin Transl Oncol* 2008; 10: 486-92.
- [72] MO. Arcasoy. The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin. *Br J Haematol* 2008; 141: 14-31.
- [73] E. Klein, A. Georges, J. Brossaud, K. de Bosredon, L. Bordenave, J.-B. Corcuff. Erythropoietin: indications and measurement. Service de médecine nucléaire, CHU de Bordeaux. *Ann Biol Clin* 2009 ; 67 (5) : 505-15.
- [74] ME. Hardee, MO. Arcasoy, KL. Blackwell, JP. Kirkpatrick, MW. Dewhirst. Erythropoietin biology in cancer. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 332-9.
- [75] ME. Hardee, ZN. Rabbani, MO. Arcasoy, JP. Kirkpatrick, Z. Vujaskovic, MW. Dewhirst, et al. Erythropoietin inhibits apoptosis in breast cancer cells via an Aktdependent pathway without modulating in vivo chemosensitivity. *Mol Cancer Ther* 2006 ; 5 : 356-61.
- [76] Jean Bernard, Jean-Paul Lévy et Bruno Varet. *Abrégé d'hématologie-Paris* : Masson, 1998.-9ed ; 352p .21cm. 616.15BER.
- [77] Albert Najman, Elisabeth Verdy, Gérard Potron et al. *Précis de maladies du sang - Paris* : Ellipse, 1994.-TomeII ; 701p.27cm.616.1hem.

- [78] Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993;328:171-5.
- [79] Ly J, Marticorena R, Donnelly S. Red blood cell survival in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2004;44:715-9
- [80] Drueke TB, Eckardt KU. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(suppl5):28-31
- [81] Najean Y, Messian O. Anemia of kidney failure treated by periodical hemodialysis. III. The effect of splenectomy. A retrospective study of 25 cases. *Presse Med* 1983;12:2307-10.
- [82] Bengmark S, Henrikson H, Lindholm T, Naversten Y, Thysell H, White T. Effect of splenectomy on anemia in patients on regular dialysis treatment. *Scand J Urol Nephrol* 1976;10:63-9.
- [83] Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Iron status and hemoglobin level in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2783-6.
- [84] Pruchnicki MC, Coyle JD, Hoshaw-Woodard S, Bay WH. Effect of phosphate binders on supplemental iron absorption in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:1171-6.
- [85] Babitt JL, Lin H. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1631-4.
- [86] Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int* 2009;75: 976-81.

- [87] Macdougall IC, Malyszko J, Hider RC, Bansal SS. Current status of the measurement of blood hepcidin levels in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1681-9.
- [88] Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation : Implications
- [89] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, mai 2005. Traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique argumentaire
- [90] Niwa T, Asada H, Tsutsui S, Miyazaki T. Efficient removal of albumin- bound furancarboxylic acid by protein-leaking hemodialysis. *Am J Nephrol* 1995;15:463-7.
- [91] Horl WH, Jacobs C, Macdougall IC, Valderrabano F, Parrondo I, Thompson K, et al. European best practice guidelines 14-16: inadequate response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(suppl4):43-50
- [92] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
- [93] Danielson B. R-HuEPO hyporesponsiveness--who and why? *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(suppl2):69-73.
- [94] Allen DA, Breen C, Yaqoob MM, Macdougall IC. Inhibition of CFU-E colony formation in uremic patients with inflammatory disease: role of IFN-gamma and TNF-alpha. *J Investig Med* 1999;47:204-11.
- [95] Stenvinkel P, Barany P. Anaemia, rHuEPO resistance, and cardiovascular disease in end-stage renal failure; links to inflammation and oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 5): 32-7.

- [96] Kooistra MP, Niemantsverdriet EC, van Es A, Mol-Beermann NM, Struyvenberg A, Marx JJ. Iron absorption in erythropoietin-treated haemodialysis patients: effects of iron availability, inflammation and aluminium. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:82-8.
- [97] Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113:1271-6.
- [98] Veys N, Vanholder R, Ringoir S. Correction of deficient phagocytosis during erythropoietin treatment in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992;19:358-63.
- [99] Sennesael JJ, Van der Niepen P, Verbeelen DL. Treatment with recombinant human erythropoietin increases antibody titers after hepatitis B vaccination in dialysis patients. *Kidney Int* 1991;40:121-8.
- [100] Grune T, Sommerburg O, Siems WG. Oxidative stress in anemia. *Clin Nephrol* 2000;53(suppl1):S18-S22
- [101] Pereira AA, Sarnak MJ. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Kidney Int* 2003;87:S32-S39 [suppl] .
- [102] Macdougall IC, Lewis NP, Saunders MJ, Cochlin DL, Davies ME, Hutton RD, et al. Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anaemia by erythropoietin. *Lancet* 1990;335:489-93.
- [103] Wizemann V, Kaufmann J, Kramer W. Effect of erythropoietin on ischemia tolerance in anemic hemodialysis patients with confirmed coronary artery disease. *Nephron* 1992;62:161-5.

- [104] Conlon PJ, Kovalik E, Schumm D, Minda S, Schwab SJ. Normalization of hematocrit in hemodialysis patients does not affect silent ischemia. *Ren Fail* 2000;22:205-11.
- [105] Eckardt KU. Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1317-23.
- [106] Pereira AA, Sarnak MJ. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Kidney Int* 2003;87:S32-S39 [suppl] .
- [107] Madore F, Lowrie EG, Brugnara C, Lew NL, Lazarus JM et al Anemia in hemodialysis patients: Variables affecting this outcome predictor. *J Am SocNephrol* 1997; 8: 1921-9.
- [108] Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53-61.
- [109] Abramson JL, Jurkowitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int* 2003;64: 610-5.
- [110] Strippoli GF, Craig JC, Manno C, Schena FP. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3154-65.
- [111] Frédéric MARTENS. APPRECIATION DE L'EFFET DE LA LCARNITINE SUR LES POSOLOGIES D'ERYTHROPOÏËTINE CHEZ L'HEMODIALYSE CHRONIQUE .2009. theses.sante@scd.uhpnancy.fr
- [112] Rymer JC.Aspects récents du métabolisme du fer ; les outils biochimiques de son exploration. *Hématologie* 1996; 2: 45-56.

- [113] Khader EL AZAMI LE FER : ASPECTS METABOLIQUES, PROBLEMES DE CARENCE ET SITUATION ACTUELLE AU MAROC.2013 :28
- [114] Assessing the Iron status of populations. WHO 2004. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107.pdf
- [115] R'zik S, Beguin Y. Serum soluble transferrin receptor concentration is an accurate estimate of the mass tissue receptors. *Exp Hematol* 2001;29(6):677-85.
- [116] Thorpe SJ, Heath A, Sharp G, et al. A WHO reference reagent for the serum transferrin receptor (sTfR): international collaborative study to evaluate a recombinant soluble transferrin receptor preparation. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(6):815-20.
- [117] Médecine des arts. (page consultée le 25/09/2013). Gammopathie monoclonale, [en ligne] <http://www.medecine-des-arts.com/+Gammopathie-monoclonale-GM+.html>
- [118] Université médicale virtuelle francophone. (page consultée le 23/09/2013). Item 126 : Immunoglobine monoclonale, [en ligne] <http://umvf.univnantes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato19/site/html/cours.pdf>
- [119] Kolopp- Sarda MN. Les immunoglobulines et leurs fonctions [en ligne] Octobre 2009 [consultée le 23/09/2013] http://allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/07-Immunoglobulines_M1_2009.pdf
- [120] T Bardin M C Solal Ostéodystrophie rénale *Traité d'Appareil locomoteur* : 14-027-L-10 1996.
- [121] Fajitova VT, Sayegh MH, Hickey N et al Intact parathyroid hormone levels in renal insufficiency *Calcif tissue Int* 1995, 5;329-335.

- [122] DrAnne Marfaing-Koka, Dr Gerard Tertian Erythropoïèse et hémolys physiologique.WWW.em-consulte.com consulté le 03/05/2009 32P.
- [123] Jean François Abgrall ; Laurence Arurot ; Anne Marie Berthrier et al. Hématologie -Cachan.technique et documentation, 1995,437p.616.15hem.
- [124] Winearls CG. Recombinant human erythropoietin: 10 years of clinical experience. Nephrol Dial Transplant 1998;13(suppl2):3-8.
- [125] Pietro Gianella, Pierre-Yves Martin, Fabien Stucker Prise en charge de l'anémie rénale en 2013.Rev Med Suisse 2013;9:462-467
- [126] Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, et al. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents : A MRI study. Am J Med 2012; 125:991-9. [Medline]
- [127] .Ferrari P, Kulkarni H, Dheda S, et al. Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6: 77-83.
- [128] .Drueke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, et al. Fe therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. Circulation 2002;106:2212-7.[Medline]
- [129] .Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, Michael B, Warnock DG. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2005;16:3070-80. [Medline]
- [130] .Weiss G, Meusburger E, Radacher G, et al. Effect of iron treatment on circulating cytokine levels in ESRD patients receiving recombinant human erythropoietin. Kidney Int 2003;64:572-8.[Medline]

- [131] Miyake T, Kung CK, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977;252:5558-64.
- [132] Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neill SD, Kaufman RJ, Mufson A, et al. Protein isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985;313:806-10.
- [133] Lin FK, Suggs S, Lin CH, Browne JK, Smalling R, Egrie JC, et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:7580-4
- [134] Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin (NHS). *N Engl J Med* 1998; 339:584-90. [Medline]
- [135] .Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia (CREATE). *N Engl J Med* 2006; 355:2071-84. [Medline]
- [136] .Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease (CHOIR). *N Engl J Med* 2006;355:2085-98. [Medline]
- [137] Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease (TREAT). *N Engl J Med* 2009;361:2019-32. [Medline]
- [138] .Sébastien FAURE Érythropoïétines Actualités pharmaceutiques • n° 526 • mai 2013 • <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2013.02.032>
- [139] E. Cabarrot, J Lagrange, J. Zucker. *Cancérologie générale Paris* : Masson, 2007.p227.

- [140] Dictionnaire Vidal 2010 Paris : Ed. 86 du Vidal, 2010, p2831.
- [141] Ministère de la santé et de la solidarité. Fiche d'information thérapeutique, Époétine alfa, Eprex®. J. Off. Répub. Fr., 2006,14/119.
- [142] Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports. Décrets, arrêtés, circulaires. Textes généraux. Journal officiel de la république française. Texte 71 sur 139. 22 août 2007.
- [143] D. Guyot, G. Margueritte. Utilisation de l'érythropoïétine recombinante humaine chez l'enfant atteint de cancer. Arch. Pédiatr., 2005,11,9, 1376-1382.
- [144] Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Recommandations pour la pratique clinique : standards, options et recommandations 2003 pour l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante (époétine alfa et béta, darbépoétine alfa, EPO) dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie, mise à jour (rapport abrégé). Paris :2003.- 28p.
- [145] Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Recommandations pour la pratique clinique : standards, options et recommandations 2003 pour l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante (époétine alfa et béta, darbépoétine alfa, EPO) dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie pour les patients traités parradiothérapie, mise à jour. Paris: 2003.12p
- [146] Hayashi K, Hasegawa K, Kobayashi S. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on the treatment of anemia with erythropoietin. Kidney Int 2001;60:1910-6.
- [147] Diarra Moussa. Indication de la transfusion sanguine au cours de l'insuffisance rénale chronique dans le service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU du point G. Th de mèd Bamako FMPOS 2008; 55p; n°447 08-M-447.

- [148] Movilli E, Cancarini GC, Zani R, Camerini C, Sandrini M, Maiorca R. Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:111-4.
- [149] Locatelli F, Del Vecchio L. Dialysis adequacy and response to erythropoietic agents: what is the evidence base? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(suppl8):viii29-viii35.
- [150] Eiselt J, Racek J, Opatrny Jr. K. The effect of hemodialysis and acetate-free biofiltration on anemia. *Int J Artif Organs* 2000;23:173-80.
- [151] Maduell F, del Pozo C, Garcia H, Sanchez L, Hdez-Jaras J, Albero MD, et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1202-7.
- [152] Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid. *Blood Purif* 2002;20:357-63.
- [153] Lin CL, Huang CC, Yu CC, Wu CH, Chang CT, Hsu HH, et al. Improved iron utilization and reduced erythropoietin resistance by on-line hemodiafiltration. *Blood Purif* 2002;20:349-56.
- [154] Basile C, Giordano R, Montanaro A, De Maio PD, De Padova FD, Marangi AL, et al. Effect of acetate-free biofiltration on the anaemia of haemodialysis patients: a prospective cross-over study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1914-9.
- [155] Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2344-50.

- [156] .Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(suppl1):43-8.
- [157] Opatrny Jr. K, Reischig T, Vienken J, Eiselt J, Vit L, Opatrna S, et al. Does treatment modality have an impact on anemia in patients with chronic renal failure? Effect of low- and high-flux biocompatible dialysis. *Artif Organs* 2002;26:181-8.
- [158] .Locatelli F, Andrulli S, Pecchini F, Pedrini L, Agliata S, Lucchi L, et al. Effect of high-flux dialysis on the anaemia of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1399-409.
- [159] Woods JD, Port FK, Orzol S, Buoncristiani U, Young E, Wolfe RA, et al. Clinical and biochemical correlates of starting “daily” hemodialysis. *Kidney Int* 1999;55:2467-76.
- [160] .Klarenbach S, Heidenheim AP, Leitch R, Lindsay RM, Daily/Nocturnal Dialysis Study Group. Reduced requirement for erythropoietin with quotidian hemodialysis therapy. *ASAIO J* 2002;48:57-61.
- [161] Locatelli F, Buoncristiani U, Canaud B, Kohler H, Petitclerc T, Zucchelli P. Dialysis dose and frequency. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:285-96.
- [162] .Rao M, Muirhead N, Klarenbach S, Moist L, Lindsay RM. Management of anemia with quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(suppl1):18-23.
- [163] Sitter T, Bergner A, Schiffl H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1207-11.
- [164] Ono K. Effects of large dose vitamin E supplementation on anemia in hemodialysis patients. *Nephron* 1985;40:440-5.

- [165] Nemeth I, Turi S, Haszon I, Berczki C. Vitamin E alleviates the oxidative stress of erythropoietin in uremic children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2000;14:13-7.
- [166] Kobayashi S, Moriya H, Aso K, Ohtake T. Vitamin E-bonded hemodialyzer improves atherosclerosis associated with a rheological improvement of circulating red blood cells. *Kidney Int* 2003;63:1881-7.
- [167] Nakatan T, Takemoto Y, Tsuchida AK. The effect of vitamin E-bonded dialyzer membrane on red blood cell survival in hemodialyzed patients. *Artif Organs* 2003;27:214-7.
- [168] Usberti M, Gerardi G, Micheli A, Tira P, Bufano G, Gaggia P, et al. Effects of a vitamin E-bonded membrane and of glutathione on anemia and erythropoietin requirements in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2002;15:558-64.
- [169] Triolo L, Malaguti M, Ansali F, Comunian MC, Arcangeloni O, Coppolino F, et al. Vitamin E-bonded cellulose membrane, lipoperoxidation, and anemia in hemodialysis patients. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2003;31:185-91.
- [170] Stenvinkel P. Anaemia and inflammation: what are the implications for the nephrologist? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(suppl8):viii17-viii22.
- [171] Giancaspro V, Nuzziello M, Pallotta G, Sacchetti A, Petrarulo F. Intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with functional iron deficiency: a clinical trial. *J Nephrol* 2000;13:444-9.
- [172] Gastaldello K, Vereerstraeten A, Nzame-Nze T, Vanherweghem JL, Tielemans C. Resistance to erythropoietin in iron-overloaded haemodialysis patients can be overcome by ascorbic acid administration. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(suppl6):44-7.

- [173] Tarng DC, Huang TP. A parallel, comparative study of intravenous iron versus intravenous ascorbic acid for erythropoietin-hyporesponsive anaemia in haemodialysis patients with iron overload. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2867-72.
- [174] Tarng DC, Wei YH, Huang TP, Kuo BI, Yang WC. Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia. *Kidney Int* 1999;55: 2477-86.
- [175] Keven K, Kutlay S, Nergizoglu G, Erturk S. Randomized, crossover study of the effect of vitamin C on EPO response in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1233-9.
- [176] Pru C, Eaton J, Kjellstrand C. Vitamin C intoxication and hyperoxalemia in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 1985;39: 112-6.
- [177] Mydlik M, Derzsiova K, Zemberova E. Metabolism of vitamin B6 and its requirement in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997;62:S56-S59 [suppl].
- [178] Ono K, Hisasue Y. Ono Geka Clinic, Fukuoka, Japan. Is folate supplementation necessary in hemodialysis patients on erythropoietin therapy. *Clin Nephrol* 1992;38:290-2.
- [179] Pronai W, Riegler-Keil M, Silberbauer K, Stockenhuber F. Folic acid supplementation improves erythropoietin response. *Nephron* 1995;71: 395-400.
- [180] Bamonti-Catena F, Buccianti G, Porcella A, Valenti G, Como G, Finazzi S, et al. Folate measurements in patients on regular hemodialysis treatment. *Am J Kidney Dis* 1999;33:492-7.

- [181] Westhuyzen J, Matherson K, Tracey R, Fleming SJ. Effect of withdrawal of folic acid supplementation in maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1993;40:96-9.
- [182] Lee EY, Kim JS, Lee HJ, Yoon DS, Han BG, Shim YH, et al. Do dialysis patients need extra folate supplementation? *Adv Perit Dial* 1999;15: 247-50.
- [183] Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, Fouque D. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:708-14.
- [184] Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55: 1899-911. 2004;15:1877-82
- [185] Stefanovic V, Stojanovic M, Djordjevic V. Effect of adequacy of dialysis and nutrition on morbidity and working rehabilitation of patients treated by maintenance hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2000; 23:83-9.
- [186] Takeda A, Toda T, Shinohara S, Mogi Y, Matsui N. Factors contributing to higher hematocrit levels in hemodialysis patients not receiving recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 2002;40: 104-9.
- [187] Stenvinkel P, Heimbürger O, Lonnqvist F, Barany P. Does the ob gene product leptin stimulate erythropoiesis in patients with chronic renal failure? *Kidney Int* 1998;53:1430-1.
- [188] Hung SC, Tung TY, Yang CS, Tarng DC. High-calorie supplementation increases serum leptin levels and improves response to rHuEPO in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:1073-83

- [189] Neff MS, Goldberg J, Slifkin RF, Eiser AR, Calamia V, Kaplan M, et al. A comparison of androgens for anemia in patients on hemodialysis. *N Engl J Med* 1981;304:871-5.
- [190] Berns JS, Rudnick MR, Cohen RM. A controlled trial of recombinant human erythropoietin and nandrolone decanoate in the treatment of anemia in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 1992;37: 264-7.
- [191] Teruel JL, Aguilera A, Marcen R, Navarro Antolin J, Garcia Otero G, Ortuno J. Androgen therapy for anaemia of chronic renal failure. Indications in the erythropoietin era. *Scand J Urol Nephrol* 1996;30:403-8.
- [192] Navarro JF, Mora C, Macia M, Garcia J. Randomized prospective comparison between erythropoietin and androgens in CAPD patients. *Kidney Int* 2002;61:1537-44.
- [193] Costagliola C, Romano L, Scibelli G, de Vincentiis A, Sorice P, Di Benedetto A. Anemia and chronic renal failure: a therapeutical approach by reduced glutathione parenteral administration. *Nephron* 1992;61:404-8.
- [194] Cooper A, Mikhail A, Lethbridge MW, Kemeny DM, Macdougall IC. Pentoxifylline improves hemoglobin levels in patients with erythropoietin-resistant anemia in renal failure. *J Am Soc Nephrol*
- [195] Sasu BJ, Cooke KS, Arvedson TL, et al. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood* 2010;115:3616-24. [Medline]
- [196] Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P, et al. Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:2151-6. [Medline]

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنِ إِلَى الْوَالِدِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوزع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 35

سنة : 2015

فقر الدم الناجم عن الفشل الكلوي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: إبتسام بعيزي

المودادة في: 09 يناير 1989 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: فقر الدم - الفشل الكلوي الإريثروبويتين - استكشاف الكلى - العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرفة

أعضاء

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية