



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2017

Thèse N° 133/17

# LE CHOLESTÉROL NON HDL CHEZ LES PATIENTS HÉMODIALYSÉS (étude prospective à propos de 100 cas à Meknès)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12/07/2017

PAR

Mlle. OMARI HALIMA

Née le 02 Mai 1990 à Rissani

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Insuffisance rénale- Hémodialyse- Dyslipidémie- C-non HDL-  
Maladies cardiovasculaires

JURY

M. MOUDDEN MOHAMED KARIM ..... PRESIDENT  
Professeur agrégé de Médecine Interne

Mme. EL BOUKHRISSI FATIMA..... RAPPORTEUR  
Professeur agrégé de Biochimie

M. HACHIMI MOULAY AHMED ..... }  
Professeur agrégé de Réanimation Anesthésie } JUGES

M. EL KARTOUTI ABDESLAM ..... }  
Professeur de Pharmacie Clinique }

# PLAN

<b>PLAN</b> .....	1
<b>Liste des tableaux</b> .....	4
<b>Listes des figures</b> .....	5
<b>I. Introduction</b> .....	7
<b>PREMIERE PARTIE:Revue de la littérature</b> .....	8
<b>II. IRC et hémodialyse</b> .....	9
1. IRC : définition et classification .....	9
2. Hémodialyse : définition et processus d'hémodialyse .....	10
<b>III. IRC et maladie cardiovasculaire</b> .....	13
1.Epidémiologie de la maladie cardiovasculaire chez l'IRC dialysé et non dialysé .	13
2. IRC et facteurs de risque cardiovasculaires .....	18
2.1. Les facteurs de risque cardiovasculaires classiques .....	18
2.2. Les facteurs de risque cardiovasculaires non classiques .....	20
3. Prévention de la coronaropathie chez l'IRC .....	22
3.1. Recommandations tensionnelles .....	23
3.2. Traitement du diabète .....	26
<b>IV. Dyslipidémie chez les hémodialysés chroniques</b> .....	27
1. Epidémiologie de la dyslipidémie chez l'IRC .....	27
2. Physiopathologie de la dyslipidémie chez l'IRC .....	27
3. Prévention de la dyslipidémie chez les hémodialysés .....	29
3.1. Règles hygiéno-diététiques .....	29
3.2. Traitement des dyslipidémies .....	31
<b>DEUXIEME PARTIE: Etude pratique de la série</b> .....	35
<b>I. Introduction</b> .....	36
<b>II. Objectifs de l'étude</b> .....	38

III. Matériels et méthodes .....	39
1. Type, lieu de l'étude et population d'étude .....	39
2. Méthodes .....	39
3. Analyse statistique .....	41
<b>RESULTATS</b> .....	42
I. Description de la population étudiée .....	43
1. Données sociodémographiques .....	43
1.1. Répartition selon le sexe .....	43
1.2. Répartition selon l'âge .....	43
1.3. Répartition selon les antécédents pathologiques des patients .....	44
1.4. Répartition selon la durée de dialyse .....	45
2. Résultats des analyses biochimiques .....	45
2.1. Bilan lipidique .....	45
2.2. Perturbations quantitatives du bilan lipidique.....	47
2.3. Les index d'athérogénicité .....	52
2.4. Le cholestérol non HDL .....	53
2.5. Corrélations ou comparaisons entre les valeurs du c-non HDL et les données épidémiologiques et biologiques chez les hémodialysés .....	55
2.6. Corrélations entre les valeurs du c-non HDL et les autres paramètres biologiques chez les hémodialysés .....	56
3. Comorbidité et facteurs de risque cardiovasculaires .....	58
<b>DISCUSSION</b> .....	60
<b>CONCLUSION</b> .....	67
<b>RESUMES</b> .....	70
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	75

## Liste des tableaux

**Tableau 1 :** Classification de la NKF de l'insuffisance rénale chronique

**Tableau 2 :** Prévalence de la maladie coronarienne chez les insuffisants rénaux  
Chroniques non dialysés

**Tableau 3 :** Recommandations sur la prise en charge de l'hypertension artérielle de  
l'insuffisant rénal stade III

**Tableau 4 :** Règles hygiéno-diététiques adaptées au type de dyslipidémie

**Tableau 5 :** Recommandations thérapeutiques de la NKF-K/DOQI pour la  
dyslipidémie de l'insuffisant rénal stade V

**Tableau 6 :** Recommandations thérapeutiques de l'Afssaps pour la dyslipidémie de  
l'insuffisant rénal stade III

**Tableau 7 :** Les différents seuils des paramètres et index lipidiques pour l'appréciation du  
risque athérogène

**Tableau 8 :** Paramètres lipidiques et le c-non HDL chez les patients hémodialysés et les  
Témoins

**Tableau 9 :** Répartition des patients hémodialysés et des témoins selon les seuils  
d'athérogénicité

**Tableau 10 :** Comparaison des paramètres biologiques entre les deux groupes de patients  
avec un taux bas du c-non HDL (groupe I) et un taux élevé (groupe II).

## Listes des figures

**Figure 1 :** Photo d'un hémodialyseur

**Figure 2 :** Répartition de la population étudiée selon le sexe

**Figure 3 :** Répartition de la population des hémodialysés et des témoins selon l'âge

**Figure 4 :** Répartition des patients selon les antécédents pathologiques

**Figure 5 :** Répartition des patients selon la durée de dialyse

**Figure 6 :** L'hypo-HDLémie chez le groupe des hémodialysés et des témoins

**Figure 7 :** La distribution de l'hypoHDLémie en fonction du sexe chez les hémodialysés

**Figure 8 :** Triglycéridémie chez le groupe de hémodialysés

**Figure 9 :** Distribution de l'hypertriglycéridémie en fonction du sexe chez les  
hémodialysés.

**Figure 10 :** Taux de c-LDL chez le groupe des hémodialysés

**Figure 11 :** Distribution de l'hypercholestérolémie LDL en fonction du sexe chez  
les hémodialysés

**Figure 12 :** Cholestérolémie chez le groupe des Hémodialysés

**Figure 13 :** Distribution de l'hypercholestérolémie en fonction du sexe chez les HD

**Figure 14 :** Taux du CT/c-HDL chez les Hémodialysés

**Figure 15 :** Distribution d'indice d'athérogénicité en fonction du sexe chez les HD

**Figure 16** : c-non HDL chez le groupe HD

**Figure 17** : c-non HDL chez les malades et témoins

**Figure 18** : Distribution de l'hypercholestérolémie non HDL en fonction du sexe chez les HD.

**Figure 19** : Relation entre c-non HDL et CT

**Figure 20** : Relation entre c-non HDL et c- LDL

**Figure 21** : Relation entre c-non HDL et CRP

**Figure 22** : Diagramme de comorbidité

## **I. Introduction :**

Les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (IRC), dialysés ou au stade pré-dialytique, présentent un risque élevé de maladies cardiovasculaires (MCV). Ce risque est en association avec d'autres facteurs induits par l'IRC, notamment la dyslipidémie dont la prévalence est plus élevée par rapport à la population générale [1,2].

En effet le métabolisme des lipoprotéines chez les hémodialysés chroniques est perturbé, résultant des anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines plasmatiques. Ces anomalies lipidiques qui en découlent sont fortement athérogènes et constituent un des facteurs de l'athérosclérose accélérée et de la maladie cardiovasculaire.

L'existence d'une athérosclérose accélérée est la principale cause de mortalité ainsi que l'hyperlipidémie. Les recommandations actuelles pour une meilleure qualité de la prise en charge des patients en IRC évoluée préconisent de traiter systématiquement toute dyslipidémie afin de réduire la survenue d'évènements cardiovasculaires chez ces patients [3].

L'objectif de cette étude est d'évaluer la prévalence des anomalies lipidiques, chez les patients hémodialysés chroniques par rapport à une population témoin, d'analyser la corrélation entre le C-non HDL et les paramètres anthropométriques et biologiques (CRP, cholestérol LDL, C-LDL) chez la population étudiée. Et aussi d'apprécier l'apport du cholestérol non HDL dans le suivi de cette catégorie de patients.

# PREMIERE PARTIE

## Revue de la littérature

## II. IRC et hémodialyse :

### 1. IRC : définition et classification

L'insuffisance rénale chronique est définie par la diminution permanente du débit de filtration glomérulaire DFG. La National Kidney Foundation (NKF) a proposé une classification en cinq stades de la sévérité de l'insuffisance rénale selon le DFG (Tableau 1)

**Tableau 1 : Classification de la NKF de l'insuffisance rénale chronique :**

Définition	DFG(ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
Maladie rénale avec DFG normal ou augmenté	≥90
Maladie rénale avec une diminution légère du DFG	60-89
Diminution modérée du DFG	30-59
Diminution sévère du DFG	15-29
Insuffisance rénale terminale	<15 (ou dialyse)

Pour estimer la fonction rénale, des équations tenant compte de la créatinine et d'autres variables (âge, sexe, poids, origine ethnique) ont été développées : équation de Cockcroft-Gault [5] ou plus récemment celle du *modification of diet in renal disease* (MDRD) appelée aussi formule de Levey [6,7].

#### Formule de Cockcroft-Gault

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

$K = 1,24$  chez l'homme ou  $1,04$  chez la femme

Formule MDRD simplifiée

$$\text{DFG (mL/min)} = 186,3 \times \left( \frac{\text{Créatinémie } (\mu\text{mol/L})}{88,4} \right)^{-1,154}$$

× âge (ans)<sup>-0,203</sup> × 0,742 pour les femmes

× 1,212 pour les sujets de race noire

**2. Hémodialyse : définition et processus d'hémodialyse**

➤ Généralités sur l'hémodialyse :

La dialyse est un traitement de substitution destiné à compenser une fonction rénale défaillante. Le terme « hémodialyse » englobe l'ensemble des modalités d'épuration extra-rénale (EER) qui font appel à une circulation extracorporelle et qui sont capables de débarrasser le sang de l'insuffisant rénal chronique des toxines urémiques et de corriger les désordres hydroélectrolytiques, phosphocalciques et acidobasiques résultant de la défaillance des fonctions excrétrices rénales [8].

De nombreuses méthodes d'EER ont été développées pour répondre aux besoins spécifiques de chaque patient. Schématiquement elles peuvent être classées en deux groupes :

- Les méthodes extra corporelles ; représentées par l'hémodialyse
- Les méthodes intra corporelles ; représentées par la dialyse péritonéale (DP)

Quelle que soit la méthode utilisée ; c'est à partir du sang circulant que les phénomènes d'échange avec le milieu extérieur s'établissent et permettent de rétablir périodiquement l'homéostasie et la composition du milieu intérieur du patient urémique.

La capacité d'épuration dépend de la méthode utilisée, de la toxine urémique considérée, des caractéristiques spécifiques du patient et des conditions d'application.

La clairance instantanée des solutés de référence traduit la performance d'un dialyseur utilisé dans des conditions cliniques optimales, mais ne reflète en rien la clairance corporelle du patient. La clairance corporelle effective des toxines urémiques est beaucoup plus difficile à évaluer en pratique dans la mesure où elle fait intervenir la durée du traitement ; la complexité du milieu intérieur et l'interaction du système patient hémodialyse. La bonne connaissance des principes physiques régissant les échanges de solutés en dialyse est indispensable à tous néphrologue pour améliorer la qualité du traitement et la survie de ses patients.

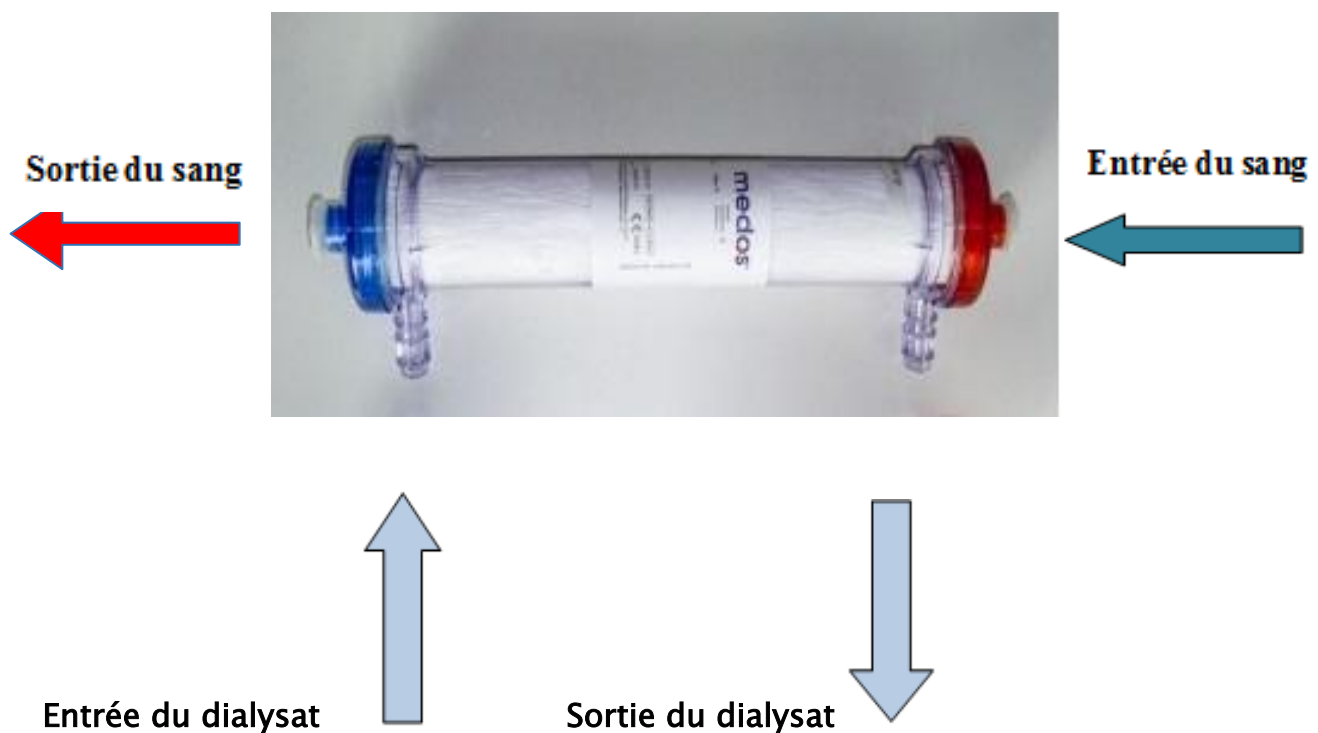
Le traitement de suppléance rénal par dialyse assure une survie de qualité à près d'un million et demi d'individus dans le monde. Et la mortalité des patients dialysés demeure certes élevée et varie entre 9 et 22 % par an selon les pays [9].

➤ Hémodialyseur et processus d'hémodialyse :

L'hémodialyseur (dialyseur ; hémofiltre ; hémodiafiltre) est le module d'échange qui se trouve à l'interface du patient et de l'appareillage d'hémodialyse. C'est lui qui permet les échanges de solutés entre le milieu intérieur du patient et le milieu extérieur grâce au dialysat, vecteur solutés. Le module généralement cylindrique comportant une coque rigide, deux extrémités coniques (tête artérielle et tête veineuse) sur lesquelles s'attachent les lignes sanguines, et contient un faisceau de fibres creuses qui permettent la circulation sanguine. Le faisceau de capillaires baigne dans le dialysat qui circule et perfuse à contre-courant le dialyseur. Sur la coque externe se trouvent deux connecteurs

qui permettent la circulation du dialysat. Les hémodialyseurs capillaires représentent à l'heure actuelle le meilleur compromis alliant compacité, large surface d'échange et résistance circulatoire optimisée. L'application de la nanotechnologie à la production des dialyseurs a permis récemment d'en miniaturiser la taille et d'en réduire les composants [10].

Un hémodialyseur se caractérise par la nature et la perméabilité (basse, moyenne ou haute) de sa membrane, (Figure 1) par sa surface d'échange, par la géométrie interne (résistance circulatoire) et externe (turbulence du compartiment dialysat) et par son hémocréativité (thrombogénicité, hémocompatibilité) [11].



**Figure 1** : Hémodialyseur

### **III. IRC et maladie cardiovasculaire :**

#### **1. Epidémiologie de la maladie cardiovasculaire chez l'IRC dialysé et non dialysé :**

Les premières études ayant constaté une prévalence augmentée des maladies cardiovasculaires (MCV) et de mortalités d'origine cardiovasculaire chez les patients insuffisants rénaux remontent à plus de 40 ans. En effet, dans un premier article, l'équipe de Belding Scribner à Seattle, pionnière de l'hémodialyse chronique de suppléance, décrivait en 1974 sur une cohorte d'une quarantaine de patients ayant plus de dix ans de recul dans la prise en charge en hémodialyse, une nette tendance à la surmortalité par cause cardiovasculaire et notamment par infarctus du myocarde [12].

Près de la moitié des décès survenant chez les patients dialysés ont une cause cardiovasculaire [13]. La mortalité cardiovasculaire serait de dix à 30 fois plus importante dans cette population comparée à la population générale. Les causes en sont multiples, mais on retiendra surtout l'explosion de l'incidence du diabète de type 2, grand pourvoyeur de MCV et d'IRT, et le vieillissement global de la population, lui-même secondaire aux différents progrès thérapeutiques survenus dans le domaine cardiovasculaire.

Concernant la population d'insuffisants rénaux chroniques (IRC) non dialysés, les données disponibles sont beaucoup moins nombreuses. Selon un rapport de Mars 2007 du MMWR américain [14], la maladie rénale chronique définit par un DFG abaissé et/ou l'existence d'une micro ou d'une macro albuminurie concerne 16,8% de la population américaine âgée de plus de 20 ans. Ce chiffre est basé sur les données du registre NHANES pour la période 1999-2004. Par rapport à

la période 1988–94 (NHANES 3), ce chiffre a augmenté de 15,9%. Dans cette publication, la relation entre néphropathies et diabète est très nette avec une prévalence de l'IRC de 40,2% dans la population diabétique contre 15,4% dans la population non diabétique.

Concernant les maladies cardiovasculaires, la relation est elle aussi nette, quoique moins forte, avec 28,2% d'IRC chez les patients porteurs de MCV contre 15,4% parmi les patients indemnes (l'existence de MCV se définissant par l'existence d'antécédents d'angor, d'IDM, d'IC ou d'AVC). Les patients porteurs d'une MCV étaient plus souvent atteints d'insuffisance rénale chronique, même modérée, comparativement à la population générale.

Il n'existe pas à notre connaissance de publications ou de registres ayant précisément étudiés la prévalence et l'incidence de la coronaropathie chez les patients IRC non dialysés. On dispose cependant de plusieurs études dont l'objectif était différent et qui permettent d'évaluer la prévalence et l'incidence des infarctus du myocarde dans la population IRC « générale ». Ces études avaient pour principal but de comparer la mortalité cardiovasculaire entre une population d'insuffisants rénaux et la population générale.

Une des plus importantes est celle de Go et al. [15], qui étudie la relation entre clairance rénale et risque de décès et de survenue d'événements cardiovasculaires. Plus d'un million de patients californiens ont été suivis pendant cinq ans. Au début de l'étude, les patients ont été classés en fonction du niveau de clairance, calculée par la formule MDRD. La prévalence de maladie coronarienne était de 6,3% pour l'ensemble de la cohorte et de seulement 4,5% lorsque la clairance était supérieure à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Cette prévalence augmente régulièrement, s'inscrivant à 13,2% pour une clairance entre 45 et 60, à 20,6 %

entre 30 et 44, et à 24,5 % entre 15 et 29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. La définition exacte de la maladie coronarienne n'était pas précisée.

Dans le registre REIN 2005 [16], qui étudie les patients incidents et prévalents en dialyse chronique en France sur une certaine période, on note que parmi les patients incidents en dialyse ; 26,3% présentaient une pathologie coronarienne (dont 11,2% ayant un antécédent d'infarctus du myocarde). Ce chiffre passait à 36,3% (dont 14,1% avec antécédent d'IDM) dans la population diabétique. Il s'agit là d'un pourcentage supérieur à celui de la population générale en France. À titre de comparaison, la prévalence dans la population américaine d'une coronaropathie était de 5 à 12% selon un rapport de 1996 [13]. Plus récemment, dans l'étude de Culleton et al, la prévalence de coronaropathie était de 6% chez les femmes et de 10% chez les hommes lorsque la fonction rénale était normale (population générale). En Europe, si on prend les données de l'étude HOT (population de patients hypertendus âgés en moyenne de 61,5 ans), on observe une prévalence de la maladie coronarienne de 5,9% chez les patients dont la clairance (formule de Cockcroft) inférieure ou supérieure à 60ml/minute, on observe une prévalence respectivement de 5,5 et 8,3% ( $p > 0,0001$ ) [17] (Tableau2).

Au total, les données actuellement disponibles concernant l'épidémiologie de la maladie coronarienne chez les patients IRC non dialysés montrent une prévalence et une incidence supérieures dans cette population. Les raisons en sont multiples avec, notamment, une surreprésentation des facteurs de risques cardiovasculaires « traditionnels ». Cependant, beaucoup d'auteurs font apparaître, après analyse multivariée de leurs données, l'insuffisance rénale comme un facteur

de risque cardiovasculaire indépendant, peut-être par le biais des facteurs de risque « non traditionnels » qui l'accompagnent.

**Tableau 2 : Prévalence de la maladie coronarienne chez les insuffisants rénaux Chroniques non dialysés**

	Nombre de patients	Durée de suivi	Type de population	Degré d'IRC	Incidence	Prévalence	Autres
MWWR	1 2785	5ans	Générale	30-90	ND	IRC :21,3% vs 9,6% quand ATCD CV	
Go et al. (2004)	1 120 295	2.84ans	Générale	15-60	ND	13,2% (45-60) 20,6% (30-45) 24,5% (15-30) 6,3% (globale) 4,5 %(> 60)	EvtsCV: HR 1,4 (45-60) 2 (30-45) 2,8 (15-30)
Culleton et al. (1999)	6233	11.5ans environ	Générale	H : créatinine 136-265_mol/L F : créatinine 120-265_mol/L	ND	15,3% vs 7.8% H: 14,2% vs 10% F : 16,3% vs 6%	
Keith et al. (2004)	2 7998	5ans	Générale	15-90	Prévalence +11,5% vs +7,4% en 5ans	13,1% (IRC) vs 6,2%	
Manjunath et al. (2003)	1 5350	6.2ans	45-65 ans	15-150	ND	4,1% (90-150) 5,5% (60-89) 11,4% (15-59) 5% (15-150)	EvtsCV: 5,5% (90-150) 6,6% (60-89) 14,2% (15-59) 6,3% (15_150)
Meisinger et al. (2006)	7534	12.5ans	45-74	15-59	IDM : H: HR 1,51 F : HR 1,67	ND	Mortalité CV: H: HR 1,48 F : HR 1,6
Jungers et al. (1997)	147	10ans	Générale	20-50	H: 6,2 à 27,8 vs 2,8- 10,4/1000PA (Ratio 2,21- 2,67) F : 1,6-12,7 vs 0,4- 8,1/1000PA Ratio 1.56- 5012)	ND	
Rein (2005)	6021	1an	Générale	IRCT (> 10-15)	ND	Coronaropathie: 26,3% (dont IDM 11.2 %)	Diabétiques : 36,3% (dont IDM 14,1 %)
Ruilope et al.(2001)	1 5000 à 1 8000	3.8	HTA	Créatinine > 133 ou Clairance > 60	ND	5,9% (vs 6,8 %) et 5,5% (vs 8,3%)	

## **2. IRC et facteurs de risque cardiovasculaires :**

L'IRC est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire, et notamment à deux pathologies : l'hypertrophie ventriculaire gauche et la coronaropathie. Plusieurs phénomènes peuvent expliquer le sur-risque cardiovasculaire dans l'IRC. Les patients IRC ont une augmentation de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires dits classiques, par ailleurs, l'IRC est associée à des facteurs de risques qui lui sont spécifiques, ce qui explique que le score de Framingham, qui prend en compte les facteurs de risque classiques, sous-estime le risque cardiovasculaire des patients en dialyse [18].

### **2.1. Les facteurs de risque cardiovasculaires classiques :**

Les facteurs de risque traditionnels de MCV sont également des facteurs de risque d'IRC. On retrouve l'âge, l'hypertension artérielle, le diabète et le tabagisme.

En effet, la prévalence de l'IRC augmente fortement avec l'âge et parmi ses principales étiologies on trouve les néphropathies diabétique et hypertensive [19]. Ainsi, au sein de la cohorte de Framingham, les patients IRC étaient plus âgés et avaient, par rapport aux témoins, une prévalence plus élevée d'hypertension artérielle (71% versus 43 %) et de diabète (24% versus 12%) [20].

Le tabagisme est également susceptible d'altérer la fonction rénale. Une étude conduite chez les patients présentant une néphropathie diabétique suivis pendant 64 mois a montré que le débit de filtration glomérulaire déclinait deux fois plus vite chez les fumeurs que chez les non-fumeurs [21]. De plus, parmi les participants de l'étude NHANES III, le tabagisme actif et passif, mais non le tabagisme sevré depuis plus d'un an, était associé à la présence de micro albuminurie chez les patients hypertendus, suggérant un bénéfice rénal du sevrage tabagique [22]. Ces différents

facteurs impliqués dans la genèse de l'IRC sont des causes majeures de MCV, ce qui explique la forte prévalence des MCV dans l'IRC.

L'hypertension artérielle est un facteur de risque majeur dans l'IRC, dont elle est à la fois une cause et une conséquence. Sa prévalence augmente avec la sévérité de l'IRC.

Dans l'étude de la NHANES III qui incluait des patients âgés de 20 ans et plus entre 1988 et 1994, la prévalence de l'hypertension artérielle (définie par une pression artérielle  $\geq 140/90$  mmHg), augmente de façon inversement proportionnelle au DFG : à un DFG supérieur à 90mL par minute, 40% des patients sont hypertendus, à un DFG de 60mL par minute, 55% ont une hypertension, et à un DFG de 30mL par minute, plus de 75% des patients sont hypertendus [23]. Plusieurs mécanismes contribuent à l'élévation de la pression artérielle dans l'IRC : la rétention hydrosodée et l'activation du système rénine-angiotensine essentiellement, mais également d'autres facteurs comme l'hyperactivité du système sympathique, le défaut de production du NO et l'hyperparathyroïdie [24]. L'hypertension artérielle constitue avec l'anémie le principal mécanisme en cause dans l'hypertrophie ventriculaire gauche du patient insuffisant rénal, qui, du fait d'une demande accrue en oxygène, prédispose à l'apparition d'une cardiopathie ischémique. L'hypertension artérielle est également responsable d'artériopathies et contribue au développement de la plaque d'athérosclérose, l'ensemble de ces mécanismes contribuant à la genèse de la pathologie coronarienne.

La dyslipidémie est également une complication fréquente de l'IRC. Elle se traduit en général par une hypertriglycémie, liée à une altération de la clairance des VLDL et des chylomicrons, associée à une diminution du cholestérol HDL, le taux de cholestérol total et LDL étant variable. L'IRC est aussi fréquemment associée

à une élévation de la lipoprotéine(a). Une étude portant sur des patients en IRC trouvait que 30% d'entre eux avaient un cholestérol total supérieur à 2,40 g/L, 10% un cholestérol LDL supérieur à 1,30 g/L, 35% un cholestérol HDL inférieur à 0,35 g/L, 40% des triglycérides supérieurs à 2 g/L et 45% une Lp (a) supérieure à 0,45 g/L [25]. Ce profil lipidique est fortement athérogène. Bien qu'il ne soit pas formellement démontré que, chez les patients en IRC, traiter la dyslipidémie réduise la morbi-mortalité cardiovasculaire, les preuves existantes dans la population générale et le haut risque cardiovasculaire des patients IRC incitent à dépister et à traiter cette dyslipidémie.

Des facteurs de risque cardiovasculaires moins classiques ont également été associés à l'IRC, parmi lesquels l'hyperhomocystéinémie.

La concentration plasmatique d'homocystéine est fortement corrélée avec la créatininémie et le taux de filtration glomérulaire et l'hyperhomocystéinémie se développe de façon proportionnelle à l'altération de la fonction rénale. Le traitement par folates diminue la concentration d'homocystéine chez les patients insuffisants rénaux [26]. Cependant, il n'est pas démontré qu'il diminue le risque coronarien aussi bien chez les patients en IRC que dans la population générale [27].

## **2.2. Les facteurs de risque cardiovasculaires non classiques :**

L'insuffisance rénale chronique s'accompagne de nombreuses modifications hydro-électrolytique plasmatique et hormonale. La revue des principales perturbations permet de comprendre l'accélération de l'athérogenèse dans cette situation.

Cependant, aucune étude n'a montré pour l'instant de lien direct entre les perturbations sanguines observées et la surmortalité cardiovasculaire. Parmi les facteurs de risque non classiques on soulignera les rôles possibles de :

- La surcharge hydrosodée qui accompagne systématiquement l'IRC. Il en résulte une augmentation de la volémie avec élévation de la pression sanguine et donc du travail cardiaque. Cette hypertension artérielle liée à l'IRC est retrouvée chez 90% des sujets IRC. Elle va s'auto-entretenir et entraîner une dysfonction endothéliale précoce, élément fondateur de l'athérosclérose [28].
- Le métabolisme phosphocalcique est altéré dans l'IRC en particulier à cause d'une hyperparathyroïdie secondaire et d'un métabolisme incomplet de la vitamine D. L'hypercalcémie chronique entraîne des dépôts calciques dans la média des vaisseaux (aorte, artères coronaires) entraînant une accélération du développement des lésions d'athérosclérose [29,30]. La correction de ces perturbations du métabolisme phosphocalcique en particulier par des traitements chélateurs (calcium et/ou phosphore) ne semble pas réduire le nombre d'événements cardiovasculaires [31] ;
- L'anémie par déficit en érythropoïétine est fréquente chez le patient IRC. Il a été montré que l'anémie seule dans cette population augmentait le risque relatif de survenue d'événement cardiovasculaire d'un coefficient de 1,5 [32].

L'anémie induirait une hypertrophie ventriculaire gauche, l'association HVG et anémie augmente le risque relatif d'événement cardiovasculaire par 4 [33]. Le bénéfice d'une correction de l'anémie en termes de survie et d'évènements cardiovasculaires n'est pas clair. En effet, les études CREATE et CHOIR ont montré récemment que la normalisation de l'hémoglobine par des traitements substitutifs en EPO ne réduisait pas la mortalité cardiovasculaire du patient IRC [34, 35].

L'IRC est une situation d'inflammation chronique. L'inflammation fait partie des mécanismes initiateurs et d'entretien de l'athérosclérose [36]. En effet, la plaque d'athérome est constituée, entre autres, d'éléments immuno-inflammatoires tels que les macrophages et les lymphocytes (10% des cellules). De nombreux marqueurs et médiateurs de l'inflammation tels la CRP (qui est un marqueur du risque CV) [37,38] sont retrouvés à des taux élevés chez le patient IRC.

L'IRC est une source de stress oxydant, par production excessive de radicaux libres oxygénés (RLO). Les RLO sont impliqués précocement dans le développement des lésions d'athérosclérose et de la dysfonction endothéliale [39]. Récemment, une équipe japonaise a mis en évidence un gène cible du stress oxydatif : Klotho, contrôlant le stress oxydatif mitochondrial. Ce gène aurait un rôle néphroprotecteur sur un modèle murin [40]. L'utilisation d'antioxydant (Vitamine E) semble bénéfique en terme de néphroprotection [41].

### **3. Prévention de la coronaropathie chez l'IRC :**

À la lumière des études cliniques, des sociétés savantes ont émis des recommandations de bonne pratique sur la prévention des maladies cardiovasculaires. La plupart d'entre elles s'accordent pour prendre en compte l'insuffisance rénale dans l'évaluation du risque cardiovasculaire global. Elles proposent des objectifs tensionnels propres à cette population et prennent en compte les précautions d'emploi et contre-indications de certaines classes médicamenteuses dans cette population.

### 3.1. Recommandations tensionnelles :

Les recommandations nationales et internationales sont unanimes : l'insuffisance rénale stade III constitue un haut risque cardiovasculaire et les objectifs tensionnels à atteindre sont plus stricts que dans la population générale. Ils sont fixés à moins de 130 mmHg de pression artérielle systolique et moins de 80 mmHg de pression artérielle diastolique.

La National Kidney Foundation and *Kidney disease outcome quality initiative* (NKF/DOQI) et la Société européenne de cardiologie (ESC) élargissent cette recommandation à toute néphropathie quelle que soit la fonction rénale [42,43].

Les règles hygiéno-diététiques sont placées au cœur de la stratégie thérapeutique dans toutes les recommandations. Elles comportent une réduction des apports alimentaires sodés à 2 jusqu'à 4 g par 24 heures et des apports en acides gras saturés, une consommation suffisante de fruits et légumes et modérée d'alcool, un contrôle du poids et une activité physique régulière.

Ces mesures doivent être associées à un traitement médicamenteux. Les molécules bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone sont efficaces pour ralentir la progression de la protéinurie et de l'insuffisance rénale au-delà de la réduction de la pression artérielle dans les néphropathies d'origine diabétique. Elles semblent également efficaces dans d'autres types de néphropathies et leur emploi est souvent recommandé chez l'insuffisant rénal [45,48]. L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) est recommandée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), la Société européenne d'hypertension artérielle (ESH) et l'ESC en cas de néphropathie liée à un diabète de type 2 [43,49] et par la NKF pour toutes les néphropathies diabétiques [42]. Ces sociétés privilégient les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) en cas de néphropathie d'autre

étiologie. La NKF émet toutefois une réserve en recommandant d'adapter le choix du traitement à la nature de la maladie rénale.

Le tableau ci-dessus présente les recommandations des différents organismes pour la prise en charge de l'HTA de l'insuffisant rénal stade III (Tableau 3).

**Tableau 3 : Recommandations sur la prise en charge de l'hypertension artérielle de l'insuffisant rénal stade III**

Organisme, année	Pression artérielle systolique	Pression artérielle diastolique	Stratégie médicamenteuse chez l'insuffisant rénal stade III	Référence
OMS, 2003	130	80	ARA II si néphropathie liée au Diabète de type 2 sinon IEC	Whitworth [49]
NKF K/DOQI, 2004	130	80	IEC ou ARA II le plus souvent, autre classe possible selon le type de néphropathie Majoration à la posologie maximale avant bithérapie : diurétique	K/DOQI 2004 [42]
Joint National Committee, 2003	130	80	IEC ou ARA II Bithérapie d'emblée avec diurétique	Chobanian et al. 2003[44]
ESC/ESH, 2003	130	80	ARA II si néphropathie liée au diabète de type 2 IEC sinon Bithérapie souvent nécessaire avec diurétique, antagoniste calcique ou autre	European Society of Hypertension–European Society of cardio 2003 [43]
HAS, 2005	130	80	IEC ou ARA II Bithérapie souvent nécessaire avec diurétique	Recommandation sur la prise en charge patients adultes atteints d' HTA essentielle[82]

### **3.2. Traitement du diabète :**

Le taux d'HbA1c préconisé chez les diabétiques n'est pas modulé selon la fonction rénale. L'association américaine du diabète (ADA) et l'association américaine de cardiologie (AHA) ont émis des recommandations conjointes préconisant une HbA1c à 7% ou moins [50], tandis que l'association européenne pour l'étude du diabète (EASD), l'ESC et l'HAS recommandent une valeur en deçà de 6,5% sans distinction selon la fonction rénale [51,52]. La NKF-K/DOQI propose de même un objectif d'HbA1c inférieur à 7% chez le diabétique insuffisant rénal [53]. Rappelons que l'interprétation du taux d'HbA1c doit être prudente chez l'insuffisant rénal en cas d'anémie.

## **IV. Dyslipidémie chez les hémodialysés chroniques :**

### **1. Epidémiologie de la dyslipidémie chez l'IRC :**

La prévalence de la dyslipidémie chez les hémodialysés chroniques varie selon les études.

Elle est de 40 % dans l'étude rapportée par Fox et al. [54], de 63 % dans la série de Cofan et al.[55], de 67 % dans celle de Kronenberg et al [56].

Par ailleurs une étude cas-témoins effectuée en 2008, qui a intéressé un groupe de patients hémodialysés chroniques du centre d'hémodialyse de l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat (Maroc), a trouvé une prévalence de la dyslipidémie de 80 % [57]. Cette prévalence est proche de celle des tunisiens (78%) selon une étude transversale réalisée chez les hémodialysés chroniques suivis au service de Néphrologie et d'hémodialyse à l'hôpital Tahar Sfar, Mahdia.[58]

Une autre étude plus récente rétrospective, a été réalisée en janvier 2016 au sein de l'unité d'hémodialyse du *Service de néphrologie (Mongi Slim ,et Mongi Slim la Marsa) Tunis, Tunisie*. incluant 113 patients, une anomalie du métabolisme lipidique était présenté chez 23 patients, soit 20 % de cette population.[59]

### **2. Physiopathologie de la dyslipidémie chez l'IRC :**

L'IRC est souvent associée à des anomalies qualitatives et quantitatives du métabolisme des lipoprotéines plasmatiques. Les anomalies quantitatives se caractérisent classiquement par une augmentation des triglycérides (TG) et une diminution du cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL) [60,61]. On retrouve également une concentration normale ou élevée du cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL) avec diminution des apolipoprotéines AI et AII, augmentation de l'apo B, qui vont finalement contribuer à la progression de

l'athérosclérose . Les lipoprotéines non-HDL (VLDL, IDL et LDL) sont étroitement associées à l'athérosclérose chez les patients atteints d'IRC .

L'hypertriglycéridémie est due à la diminution du catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides entraînant leur accumulation, principalement les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL). Cette réduction est en rapport avec une diminution des activités lipolytiques de la lipoprotéine lipase (LPL) et de la lipase hépatique des triglycérides (HTGL). [62]

L'hypoHDLémie est due essentiellement à la diminution de l'activité de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT). [63,64]

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer la baisse de la LPL. Parmi eux, on retrouve l'augmentation de la concentration plasmatique de l'ApoCIII [65] , la présence dans la circulation des inhibiteurs de la LPL qui ne sont pas éliminés à cause de l'insuffisance rénale et de l'incapacité des hémodialyseurs conventionnels à les éliminer [66] . Et enfin, les héparinisations répétées par le biais d'une déplétion tissulaire de LPL entraînant son déficit [64].

Quant aux perturbations qualitatives des lipoprotéines en cas d'IRC sont en rapport avec l'induction d'un état pro-oxydatif puissant. À l'état physiologique, le rein est susceptible d'engendrer la production de radicaux actifs de l'oxygène, via notamment la NADPH-oxydase contenue dans les cellules mésangiales. Il a été montré que les cellules mésangiales étaient capables d'induire une oxydation des LDL in vitro. Ces mécanismes sont accentués en cas d'IRC. L'insuffisance rénale comprend plusieurs stimuli du stress oxydant : déficit alimentaire en antioxydants tels que ascorbate et carotène (fruits, légumes) en raison du régime pauvre en potassium, dégradation accrue des antioxydants (par carbamylation), accumulation

de produits finaux de la glycation avancée (AGE : *Advanced glycation end-Product*), hyperhomocystéinémie, diminution des propriétés antioxydantes des HDL par diminution de l'activité de deux enzymes antioxydantes la PAF acétyl-hydrolase et la paraoxonase [67,68]. Le cas particulier de la ciclosporine est à signaler : une ciclosporinémie > 100 ng/ml accélère l'oxydation des LDL. De même, l'hypertriglycéridémie, fréquente en cas d'insuffisance rénale, est associée à une augmentation de la production de radicaux libres par les neutrophiles plasmatiques. En cas d'IRC, les LDL sont l'objet d'autres modifications qualitatives, qui s'ajoutent à leur plus grande oxydabilité : elles sont plus petites et plus denses, plus riches en TG. Ces modifications sont susceptibles de donner lieu à un moindre captage de la lipoprotéine LDL par son récepteur, d'où un temps de résidence prolongé dans le plasma [67].

D'autres modifications métaboliques sont fréquentes en cas d'IRC : il peut exister une insulino-résistance, corrélée avec la micro albuminurie et possiblement impliquée dans la sécrétion accrue de VLDL [69]. Par ailleurs, l'IRC peut être associée à une hyperhomocystéinémie, par déficit d'apport alimentaire en acide folique et perte de celui-ci pendant la dialyse, conduisant elle aussi à une plus grande oxydation des LDL.

### **3. Prévention de la dyslipidémie chez les hémodialysés :**

#### **3.1. Règles hygiéno-diététiques :**

Les règles hygiéno-diététiques pour le traitement de la dyslipidémie ne présentent pas de spécificité chez l'insuffisant rénal, les sociétés savantes s'accordent sur leur contenu. Les recommandations émises par la NKF-K/DOQI chez l'insuffisant rénal sont en fait très proches de celles destinées à l'ensemble de la population dyslipidémique (tableau 4).

Tableau 4 : Règles hygiéno-diététiques adaptées au type de dyslipidémie :

Apports lipidiques	Autres apports alimentaires	Autres règles
<p>Règles générales</p> <p>Réduire les apports lipidiques &lt; 30% des apports caloriques totaux</p> <p>Limiter :</p> <p>En priorité les AG saturés et AG trans</p> <p>Secondairement le cholestérol alimentaire &lt; 300 mg/j</p> <p>Privilégier les AG mono-et poly-insaturés, les phytostérols</p>	<p>Privilégier les fibres : 20-50 g/j, les fruits et Légumes.</p>	<p>Corriger un surpoids</p> <p>Pratiquer une activité physique régulière</p>
<p>Règles spécifiques pour l'hypertriglycéridémie</p> <p>Privilégier les AG oméga 3</p> <p>Règles spécifiques pour l'hypoHDLémie</p>	<p>Supprimer l'alcool si forme alcoolo-dépendante</p> <p>Limiter les fruits et sucres raffinés</p>	<p>Équilibrer un éventuel diabète</p>
<p>Règles spécifiques pour l'hypoHDLémie</p>	<p>Limiter les sucres raffinés</p>	<p>Équilibrer un éventuel diabète</p>

### 3.2. Traitement des dyslipidémies :

À la différence des recommandations tensionnelles, peu de sociétés savantes ont considéré l'insuffisance rénale chronique comme une situation particulière du point de vue des objectifs lipidiques. Le taux du cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL) reste la cible principale du profil lipidique. Pour le National Cholesterol Education Program Adults Treatment Panel III (NCEP-ATP III), l'insuffisance rénale chronique prédisposerait aux maladies cardiovasculaires, mais ce risque est attribué aux facteurs de risque cardiovasculaires classiques qui y sont fréquemment associés [70]. Ce point n'a pas été modifié lors de l'actualisation des recommandations en 2004 [71]. Les objectifs lipidiques dépendent donc comme pour la population générale des éventuels autres facteurs de risque associés [72].

D'après ces organismes, le diabète constitue, en revanche, un état à haut risque cardiovasculaire, et par ce biais, l'objectif en cas de néphropathie diabétique est donc l'obtention d'un taux de LDL-cholestérol inférieur à 1 g/L. Un objectif à 0,7 g/L a même été proposé mais reste réservé à certains cas particuliers à très haut risque cardiovasculaire [71].

La NKF/K-DOQI en 2003 a restreint ses recommandations à l'insuffisance rénale stade V: ces patients doivent être considérés comme à haut risque cardiovasculaire, les objectifs sont donc une réduction du LDL-cholestérol à moins de 1 g/L, des triglycérides à moins de 2 g/L, du cholestérol non HDL à moins de 1,3 g/L et une élévation du HDL-cholestérol au-dessus de 0,4 g/L ; cette dernière anomalie ne justifie toutefois pas un traitement pharmacologique si elle est isolée [73]. La stratégie thérapeutique recommandée par la NKF-K/DOQI est résumée dans le Tableau 5.

Tableau 5: Recommandations thérapeutiques de la NKF-K/DOQI pour la dyslipidémie de L'insuffisant rénal stade V.

LDL (g/L)	TG (g/L)	Prise en charge
≥1,3	> 5	RHD et statine : si insuffisant, association à un chélateur des acides biliaires
1-1.3	> 5	RHD: Si échec avec TG < 2 g/L et non HDL-cholestérol < 1,3 g/L : poursuite RHD et surveillance Si échec avec TG ≥ 2 g/L et non HDL-cholestérol ≥ 1,3 g/L : poursuite RHD et statine
>1	≥5	RHD: Si échec : fibrate ou acidenicotinique
>1	2.5	Si non HDL-cholestérol < 1,3 g/L : poursuite et surveillance Si non HDL-cholestérol ≥ 1,3 g/L : RHD et statine

RHD: règles hygiéno-diététiques adaptées à la dyslipidémie.

L'Agence française de Sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) considère la présence d'une insuffisance rénale stade III ou d'une protéinurie comme un facteur de haut risque cardiovasculaire et fixe donc pour cette population un objectif de LDL-cholestérol à moins de 1 g/L. Les objectifs de triglycérides et de HDL-cholestérol ne diffèrent pas de la population générale [74]. La stratégie thérapeutique proposée est résumée dans le Tableau 6, la seule spécificité de la prise en charge de l'insuffisant rénal chronique est la prescription d'emblée d'une statine en cas d'hypercholestérolémie (Tableau 6).

Tableau 6: Recommandations thérapeutiques de l'Afssaps pour la dyslipidémie de L'insuffisant rénal stade III.

LDL >1 g/L	HDL < 0,4 g/L	TG > 1,5 g/L	Prise en charge
oui	Oui ou non	Oui ou non	Statine d'emblée Si échec à posologie maximale, association possible à l'ézétimibe ou à l'acide nicotinique Autres classes en deuxième intention si intolérance
Non	Oui ou non	Oui	Si TG <4 g/L : RHD Si échec ou si TG > 4 g/L fibrate <sup>a</sup> ou acide nicotinique
Non	oui	Oui ou non	RHD Si échec, acide nicotinique ou fibrate <sup>a</sup>

RHD: règles hygiéno-diététiques adaptées à la dyslipidémie.

<sup>a</sup> Contre-indiqué si DFG  $\leq$  30 mL/min.

L'utilisation de molécules hypolipémiantes nécessite quelques précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal. Le premier risque est celui de myopathie et de rhabdomyolyse, accru par rapport à la population générale.

Le traitement par statine doit être débuté à faible dose puis majoré progressivement si l'objectif n'est pas atteint, avec une surveillance régulière des CPK. L'association statine-fibrate doit a fortiori être évitée dans cette population.

# **DEUXIEME PARTIE**

## **Etude pratique de la série**

## I. Introduction :

L'insuffisance rénale chronique est associée à une forte incidence des complications cardiovasculaires, comparable à la gravité du diabète sur le système cardiovasculaire.

En effet, les complications cardiovasculaires sont la première cause de morbidité et de mortalité chez les patients dialysés. De plus, la prévalence des maladies cardiovasculaires (MCV) est de 10 à 30 % plus importante chez ces patients que dans la population générale, après ajustement pour l'âge, le sexe et l'ethnie. Cet excès est lié en partie à une prévalence accrue de certains facteurs de risque « classiques ». Ainsi, la prévalence du diabète et l'hypertension artérielle est très élevée chez les insuffisants rénaux. Par exemple, dans le cadre d'une étude (étude CHOICE, choices for healthy outcomes in caring for end-stage renal disease) visant à préciser les caractéristiques de base des patients débutants les traitements de dialyse, des prévalences de 54% et 96 % ont été rapporté respectivement pour le diabète et l'HTA [75] . Ces prévalences sont nettement plus élevées que dans de grandes cohortes représentatives de la population générale comme l'étude de NHANES III (third national health and nutrition examination survey) où l'on retrouve des prévalences de 5 % pour le diabète et de 23 % pour l'HTA [76]. En revanche, certains facteurs de risque « classiques » identifiés dans les études de Framingham ont un poids relatif moins important chez les patients avec une IRC que dans la population générale. Ainsi, la prévalence de l'hypercholestérolémie n'est pas plus importante chez les patients dialysés que dans la population générale. Le « risque cardiovasculaires absolu », calculé à partir des équations issues de Framingham, ont tenant compte des facteurs de risque « classiques » est nettement moins élevé que le risque réel observé chez les insuffisants rénaux. En d'autres termes, l'excès de

morbidity- mortalité cardiovasculaire chez les patients avec IRC n'est pas totalement expliqué par la prévalence des facteurs de risque traditionnels. Cela suggère qu'outre les facteurs de risque « classiques », il existe une série d'autres facteurs qui contribuent au risque cardiovasculaire.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à la prévalence de la dyslipidémie chez les patients hémodialysés chroniques suivis à la clinique de néphrologie et hémodialyse à Meknès. Pour leur suivi cardiologique et biologique est réalisé au service de cardiologie et au service des laboratoires de l'hôpital militaire moulay Ismail de Meknès.

## II. Objectifs de l'étude :

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer de manière prospective les perturbations quantitatives du bilan lipidique chez une population de patients hémodialysés chroniques de la région de Meknès-Tafilalt, et de déterminer la prévalence de la dyslipidémie chez ces sujets.

Les objectifs secondaires consistent à comparer les résultats du bilan lipidique des patients hémodialysés à ceux d'un groupe témoin apparié et en bon état de santé, et apprécier l'apport du cholestérol non HDL dans le suivi de cette catégorie de patients d'une part. Et d'autre part, évaluer la corrélation entre le cholestérol non HDL et les autres paramètres démographiques et biologiques : l'âge, le sexe, La protéine C réactive (CRP), cholestérol LDL et le cholestérol total.

### **III. Matériels et méthodes :**

#### **1. Type, lieu de l'étude et population d'étude :**

Il s'agit d'une étude cas témoins qui a concerné 100 patients en insuffisance rénale chronique traités par hémodialyse à l'aide d'hémodialyseurs conventionnels à raison de 3 séances par semaine, à la clinique de néphrologie et d'hémodialyse de Meknès. Leur suivi biologique et cardiologique de routine a été assuré respectivement par les services de laboratoire et de cardiologie de l'hôpital militaire moulay Ismail de Meknès.

Le recrutement a eu lieu au niveau de la clinique de néphrologie et d'hémodialyse de Meknès, sur une période de 04 mois, allant du mois d'Octobre 2014 au mois de Février 2015.

Nous avons inclus dans notre série toutes les personnes qui ont acceptés de participer à l'étude et qui ont signé un consentement éclairé.

Pour la série témoin, nous avons recruté 100 sujets en bon état de santé apparent au niveau du service de prélèvement de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail. Les témoins ont été appariés pour le sexe et l'âge à notre population étudié.

#### **2. Méthodes :**

Pour chaque patient, nous avons recueilli les renseignements suivants : âge, sexe, antécédents personnels, étiologie de l'IRC et type de traitement reçu. Des prélèvements sanguins ont été pratiqués sur tube hépariné le matin après un jeûne de 10h. Pour les sujets témoins, le sang a été prélevé sur une veine du pli du coude. Pour les sujets hémodialysés, le prélèvement sanguin a été pratiqué au niveau de la fistule artérioveineuse avant le démarrage de la séance d'hémodialyse et à distance de l'administration de l'héparine.

Le bilan biologique a comporté le dosage des paramètres habituels du bilan lipidique, le dosage de la CRP, glycémie, urée, et la créatinine. Tous ces paramètres ont été évalués sur le Cobas 6000 de la société Roche Diagnostic. Ainsi, nous avons dosé les triglycérides sériques (TG) par une méthode enzymatique faisant appel à la lipoprotéine lipase et le glycérol kinase. Le cholestérol total (CT) a été dosé également par une méthode enzymatique mettant en jeu le cholestérol estérase et le cholestérol oxydase. Le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) a été dosé par une méthode enzymatique de mesure directe en phase homogène. Le cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL) a été déterminé par la formule de Friedewald :  $C\text{-LDL} = CT - (C\text{-HDL} + TG/2,2)$  en mmol/l ou  $C\text{-LDL} = CT - (C\text{-HDL} + TG/5)$  en g/l. Cette formule n'est valable que pour des valeurs de  $TG < 4$  g/l.

Le cholestérol non-HDL a été déterminé par calcul selon la formule suivante :  
Cholestérol non-HDH = Cholestérol total - Cholestérol HDL.

Pour apprécier le risque athérogène secondaire aux perturbations lipidiques, nous avons calculé l'index d'athérogénicité ( $IA = CT/C\text{-HDL}$ ), un risque étant considéré comme élevé si l'index est supérieur à 4,85. La dyslipidémie est définie selon le guideline « Adult Treatment Panel III » (ATP III) du programme d'éducation nationale du cholestérol (NCEP) par la présence de l'un des facteurs :  $C\text{-LDL} > 1,2$  g/l (3,36 mmol/L),  $C\text{-HDL} < 0,4$  g/l (1 mmol/L),  $TG > 1,7$  g/l (1,70 mmol/L) ou la prise d'un traitement hypolipémiant. Pour les autres paramètres lipidiques les seuils d'athérogénicité sont résumés dans le tableau 7.

Tableau7 : les différents seuils des paramètres et index lipidiques pour l'appréciation du risque athérogène.

Paramètre ou index	Seuil
c-HDL	0.4 (g/l)
c-LDL	1.2(g/l)
Triglyciride (TG)	1.7(g/l)
Rapport CT/c-HDL	4.85
c-non HDL	1.3(g/l)

### 3. Analyse statistique :

L'étude statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 11.5. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne  $\pm$  écart type. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage. La comparaison des moyennes a été réalisée par le test *t* de *Student*. La comparaison de pourcentages a été effectuée par le test du chi-deux de Pearson. Une probabilité inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

# RESULTATS

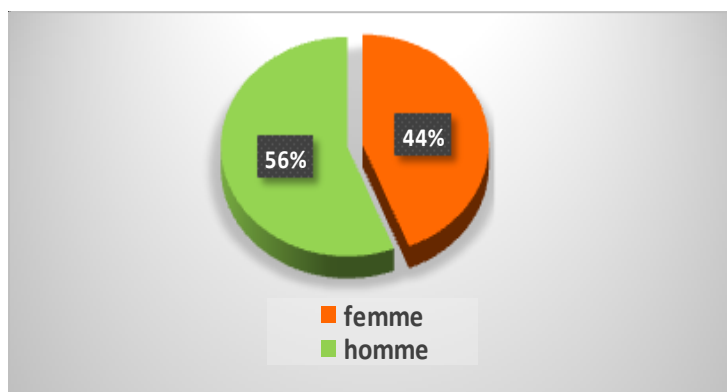
## I. Description de la population étudiée :

Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population étudiée sont reprises dans le tableau.

### 1. Données sociodémographiques :

#### 1.1. Répartition selon le sexe :

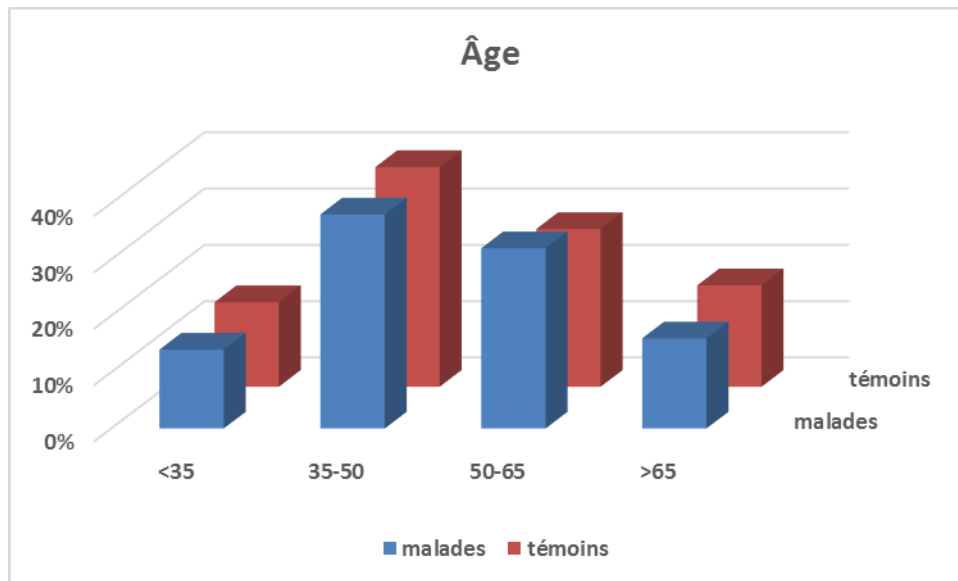
La population étudiée a une prédominance masculine marquée 56 hommes et 44 femmes, soit respectivement 56 % et 44 %, avec un sex-ratio H/F de 1.5 (Figure 2).



**Figure 2:** Répartition de la population étudiée selon le sexe

#### 1.2. Répartition selon l'âge :

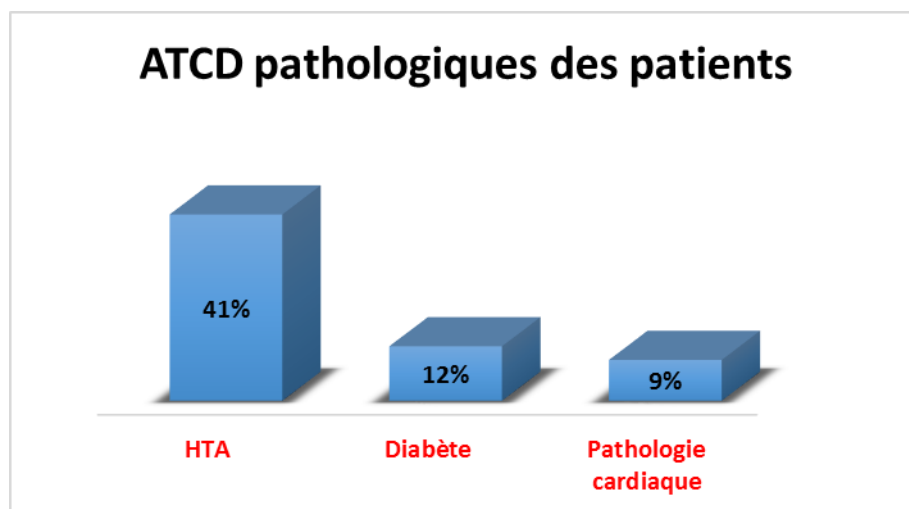
L'âge moyen des malades était de  $48 \pm 17$  ans avec des extrêmes de 24 à 80 ans. La moyenne d'âge de la population témoin était de  $47 \pm 15$  ans avec des extrêmes de 23 à 78 ans. (Figure 3)



**Figure 3** : Répartition de la population des hémodialysés et des témoins selon l'âge

### 1.3. Répartition selon les antécédents pathologiques des patients :

Les antécédents médicaux ont été recherchés chez tous les patients de notre série et ont été vérifiés dans le dossier médical disponible à la Clinique de Néphrologie et d'hémodialyse de Meknès. Ils étaient essentiellement présentés par l'hypertension artérielle (41%) et le diabète (12%). Neuf patients de notre série présentent des ATCD de pathologie cardiaque soit 9% de toute la série. (Figure 4)



**Figure 4** : Répartition des patients selon les antécédents pathologiques

#### 1.4. Répartition selon la durée de dialyse :

La durée de l'hémodialyse était de 72 mois en moyenne au moment de l'étude, répartis comme suit :

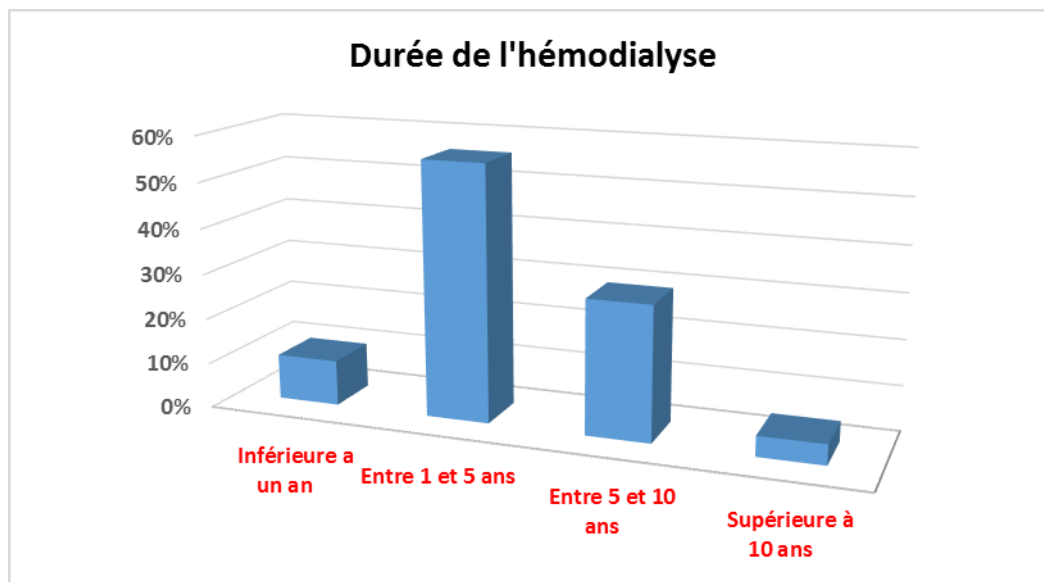


Figure 5: Répartition des patients selon la durée de dialyse

## 2. Résultats des analyses biochimiques :

### 2.1. Bilan lipidique :

Les résultats des analyses biochimiques du bilan lipidique chez les patients hémodialysés et les témoins sont représentés sur le tableau 8.

La concentration moyenne du cholestérol total plasmatique était de  $2,45 \pm 0,46$  g/l dans le groupe des patients hémodialysés contre  $1,50 \pm 0,24$  g/l chez les patients témoins.

La concentration moyenne des triglycérides plasmatiques était de  $1,97 \pm 0,70$  g/l dans le groupe des patients hémodialysés contre  $0,91 \pm 0,30$  g/l chez les patients témoins.

La concentration moyenne du cholestérol LDL plasmatique était de  $1,41 \pm 0,37$  g/l dans le groupe des patients hémodialysés contre  $0,85 \pm 0,31$  g/l chez les patients témoins.

La concentration moyenne du cholestérol HDL plasmatique était de  $0,39 \pm 0,12$  g/l dans le groupe des patients hémodialysés contre  $0,42 \pm 0,11$  g/l chez les patients témoins.

La concentration moyenne du cholestérol non HDL plasmatique était de  $1,09 \pm 0,34$  g/l dans le groupe des patients hémodialysés contre  $0,84 \pm 0,24$  g/l chez les patients témoins.

La comparaison des moyennes des concentrations des paramètres biologiques étudiés a montré une différence significative pour les taux du cholestérol total, des triglycérides, du cholestérol LDL, du cholestérol non HDL. La moyenne du cholestérol HDL n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes de patients hémodialysés et témoins

**Tableau 8 : Paramètres lipidiques et le c-non HDL chez les patients hémodialysés et les témoins**

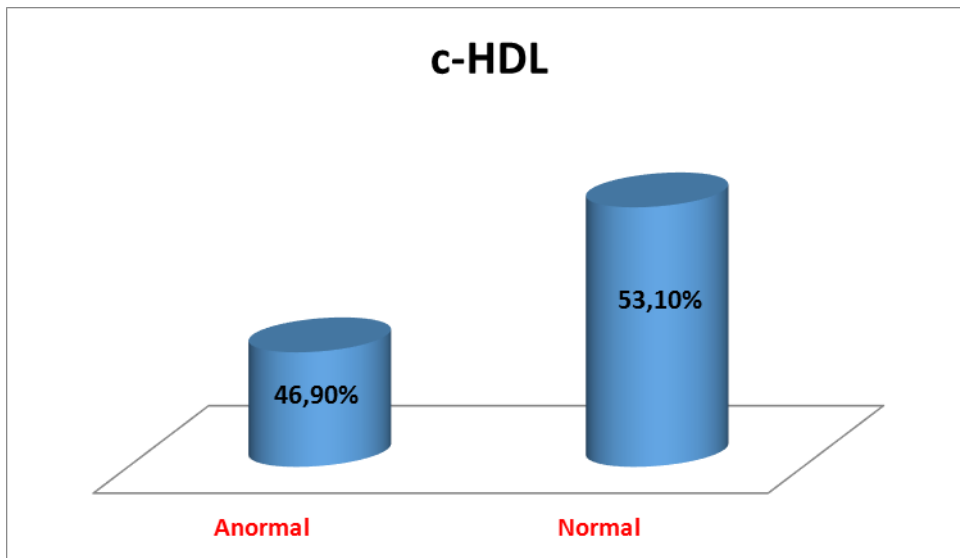
Paramètres biologiques	Hémodialysés (n=100)	Témoins (n+100)	<i>P</i>
CT (g/l)	2.45 +/- 0.46	1.50 +/- 0.24	< 0.05
TG (g/l)	1.97 +/- 0.70	0.91 +/- 0.30	< 0.05
c-LDL (g/l)	1.41 +/- 0.37	0.85 +/- 0.31	< 0.05
c-HDL (g/l)	0.39 +/- 0.12	0.42 +/- 0.11	0.095 (NS)
c-non HDL (g/l)	1.09 +/- 0.34	0,84 +/- 0.24	< 0.05

Résultats exprimés en moyenne  $\pm$  écart type

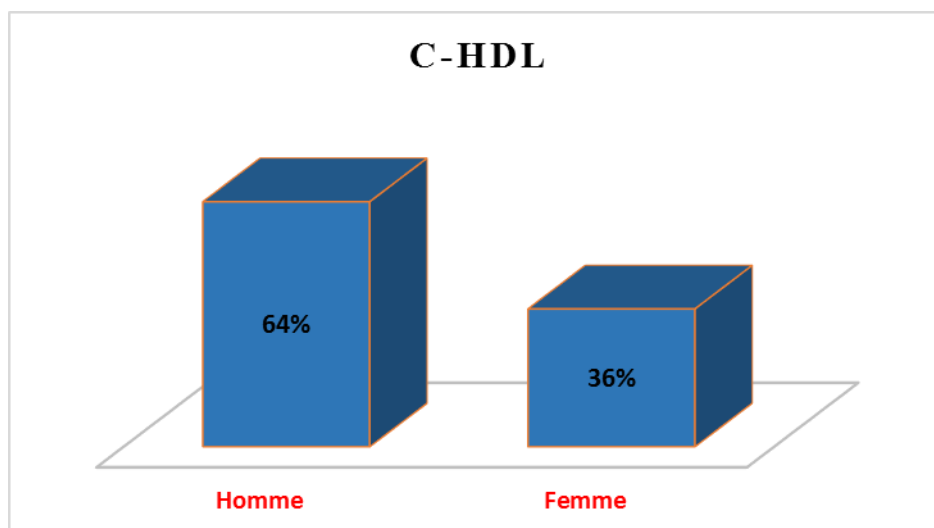
p: probabilité

## 2.2. Perturbations quantitatives du bilan lipidique :

La prévalence de la dyslipidémie chez les hémodialysés était élevée de 65%. L'altération la plus fréquente était une baisse du C-HDL (46.9 %) chez 64% des hommes et 36% des femmes. (Figure 6 et 7).

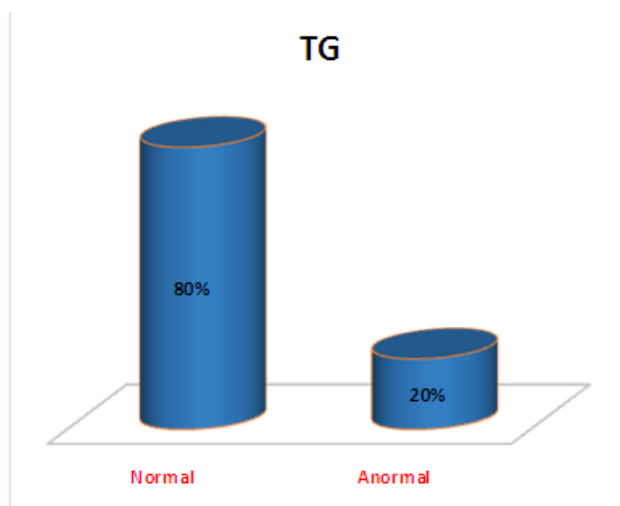


**Figure 6 :** L'hypo-HDLémie chez le groupe des hémodialysés et des témoins

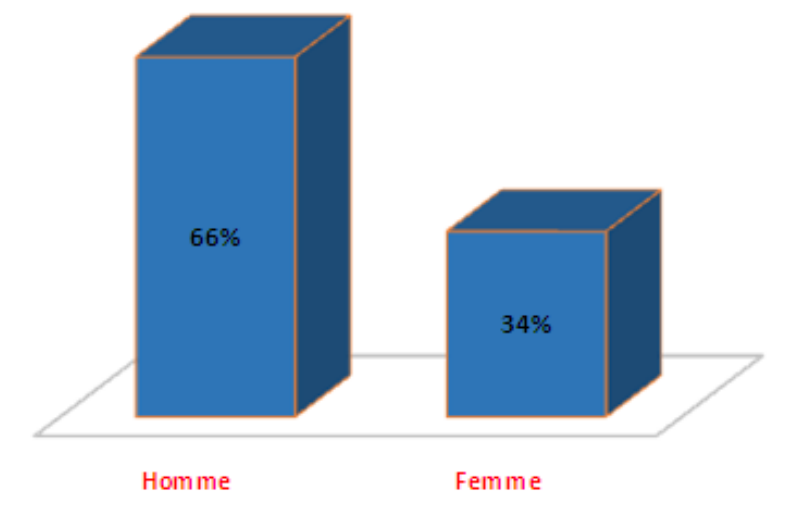


**Figure 7 :** La distribution de l'hypoHDLémie en fonction du sexe chez les hémodialysés

Parallèlement aux perturbations du cholestérol, les sujets hémodialysés ont présenté une augmentation de la concentration des triglycérides sériques, et cette hypertriglycéridémie a concernée 20% (>1.7g/l) dont 66% sont de sexe masculin (figure 8 et 9).

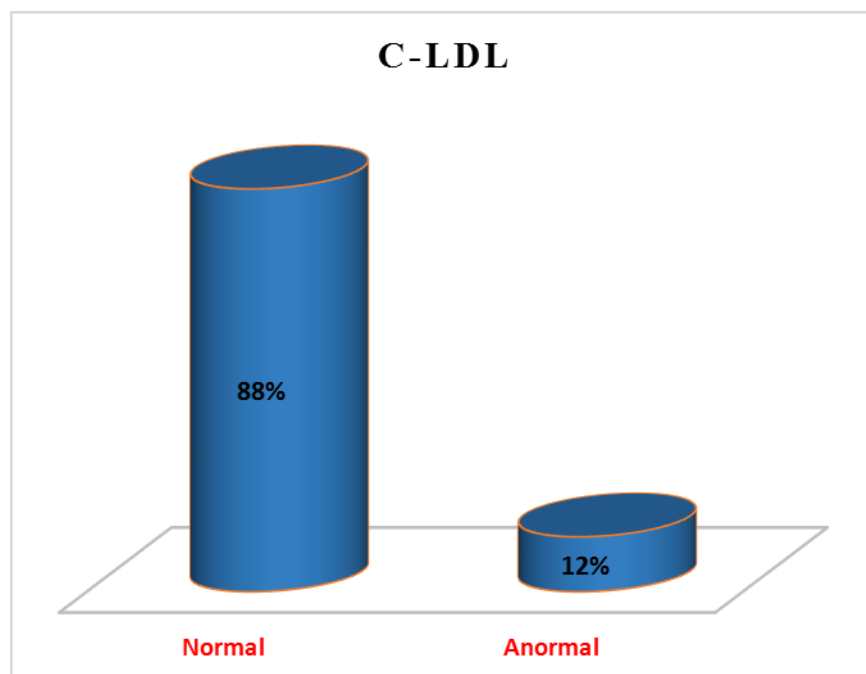


**Figure 8** : Triglycéridémie chez le groupe de hémodialysés

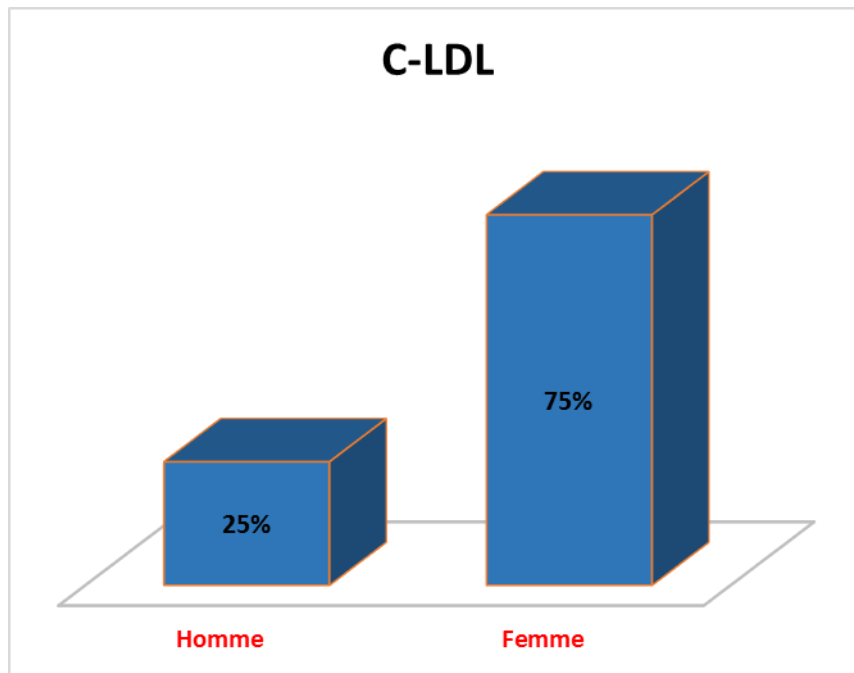


**Figure 9** : Distribution de l'hypertriglycéridémie en fonction du sexe chez les hémodialysés.

Par ailleurs 12% des patients ont présenté une hypercholestérolémie LDL, dont 75% sont de sexe féminin (figure 10 et 11).

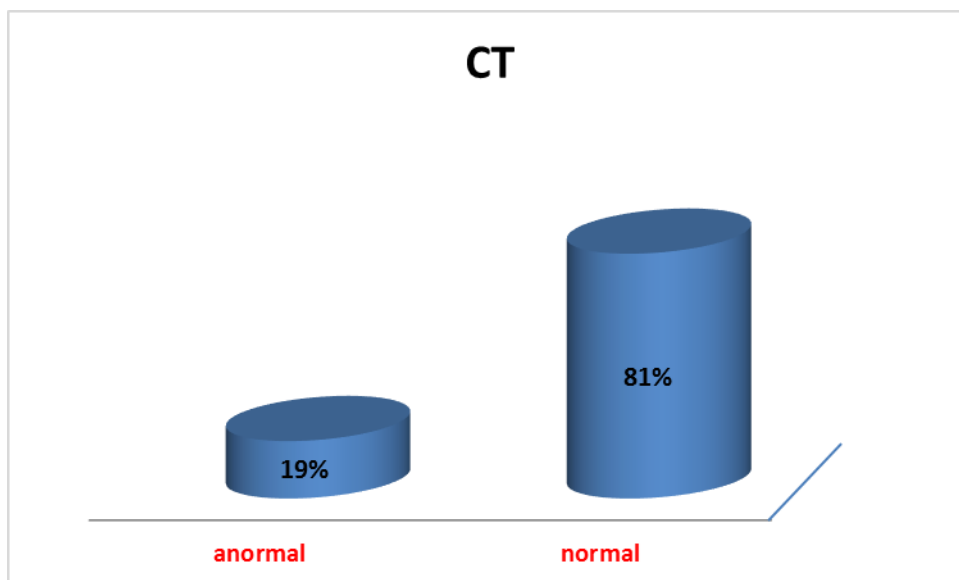


**Figure 10**: Taux de c-LDL chez le groupe des hémodialysés

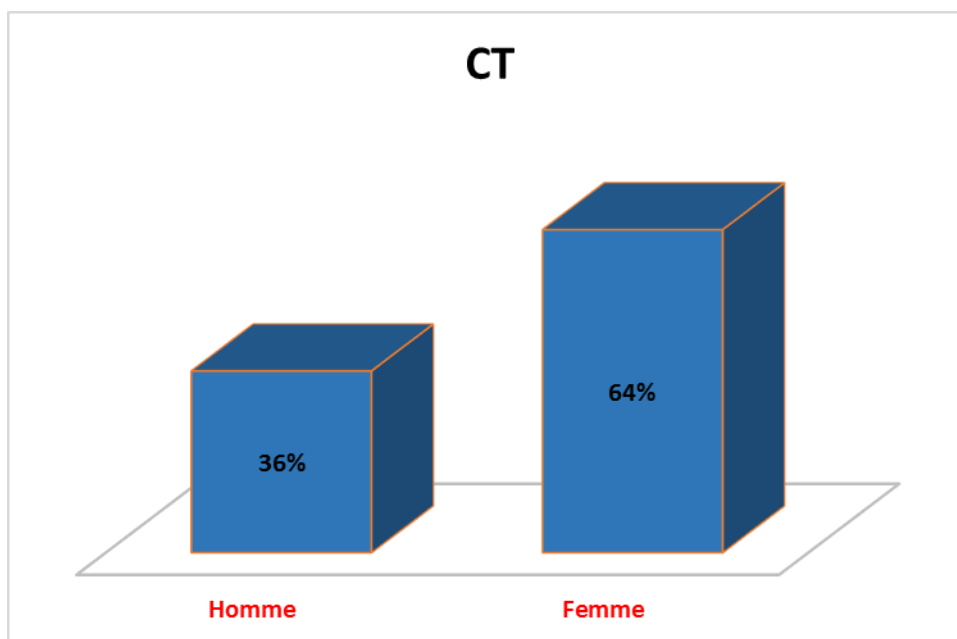


**Figure 11** : Distribution de l'hypercholestérolémie LDL en fonction du sexe chez les hémodialysés

Quant au cholestérol total, notre étude a montré qu'uniquement 19% des patient hémodialysés avaient une hypercholestérolémie dont 64% sont des femmes. figure (12 et 13).

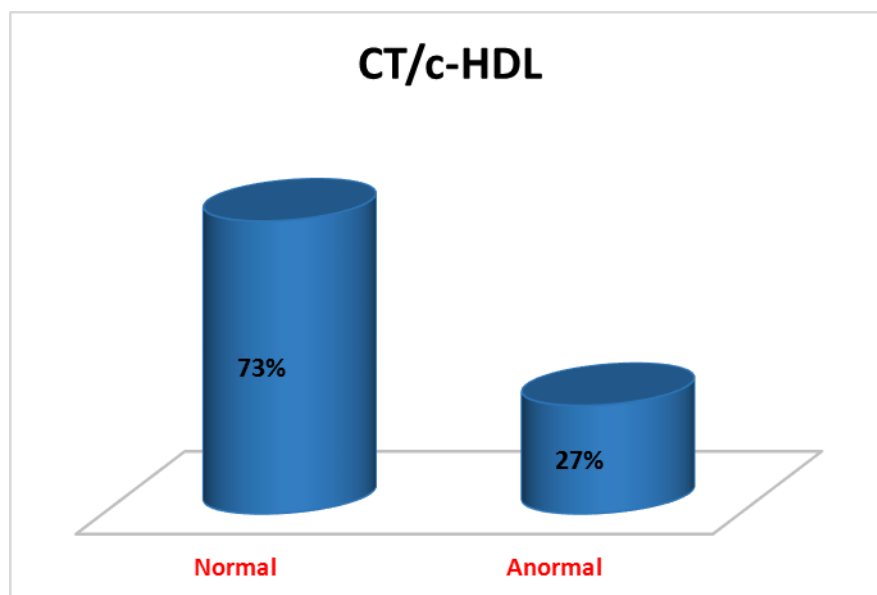


**Figure 12** : Cholestérolémie chez le groupe des Hémodialysés

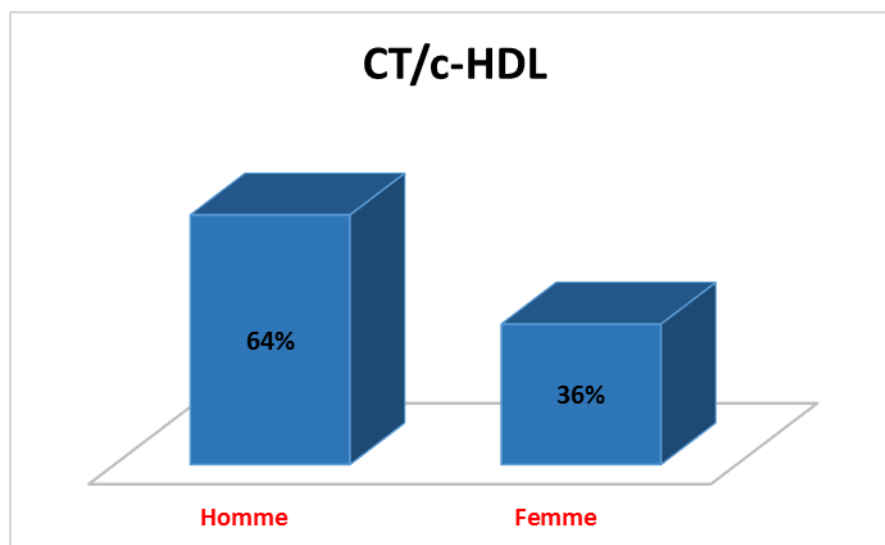


**Figure 13** : distribution de l'hypercholestérolémie en fonction du sexe chez les HD

L'indice d'athérogénicité était élevé dans 27% des cas, dont la majorité sont des hommes avec une prévalence de 64%.Figure (14 et 15)



**Figure 14** : taux du CT/c-HDL chez les Hémodialysés



**Figure 15 :** Distribution d'indice d'athérogénicité en fonction du sexe chez les HD

### **2.3. Les index d'athérogénicité :**

La distribution des patients et des témoins par rapport aux seuils athérogènes du cholestérol total (CT), des triglycérides(TG), du cholestérol des lipoprotéines de faible densité (c-LDL), du cholestérol des lipoprotéines de haute densité(c-HDL), du cholestérol non HDL (c-non HDL), et d'indice d'athérogénicité est représenté en pourcentage, avec degré de signification sur le (tableau 9).

**Tableau 9 : Répartition des patients hémodialysés et des témoins selon les seuils d'athérogénicité**

	Patients %	Témoins %	P
CT > 2 (g/l)	19	6.7	< 0.05
TG > 1.7 (g/l)	20	2.8	< 0.05
c-LDL > 1.2 (g/l)	12	5.7	< 0.05
c-HDL $\leq$ 0.4 (g/l)	46.9	23.1	0.0865
c-non HDL > 1.3 (g/l)	24	7.6	< 0.05
IA= CT/c-HDL > 4.85	27	11.5	< 0.05

La répartition des paramètres lipidiques chez les patients hémodialysés et les témoins par rapport aux seuils de risque athérogène a montré que :

- Pour les TG, 20 % des patients se situaient dans la zone de risque, en revanche uniquement 2.8% des témoins étaient situés dans cette zone.
- Les taux du c-non HDL et d'indice d'athérogénicité sont respectivement anormaux chez 24% et 27% des malades par rapport à 7.6% et 11.5% chez les témoins.

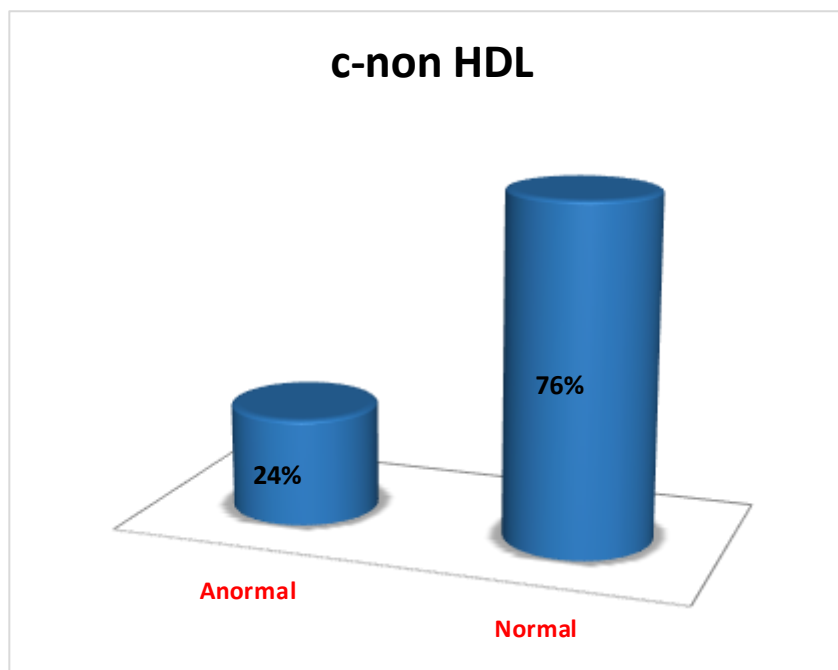
#### **2.4. Le cholestérol non HDL :**

La valeur moyenne du c-non HDL au sein de la série (1.09) est significativement élevée par rapport à celle de la population témoin (0,84).

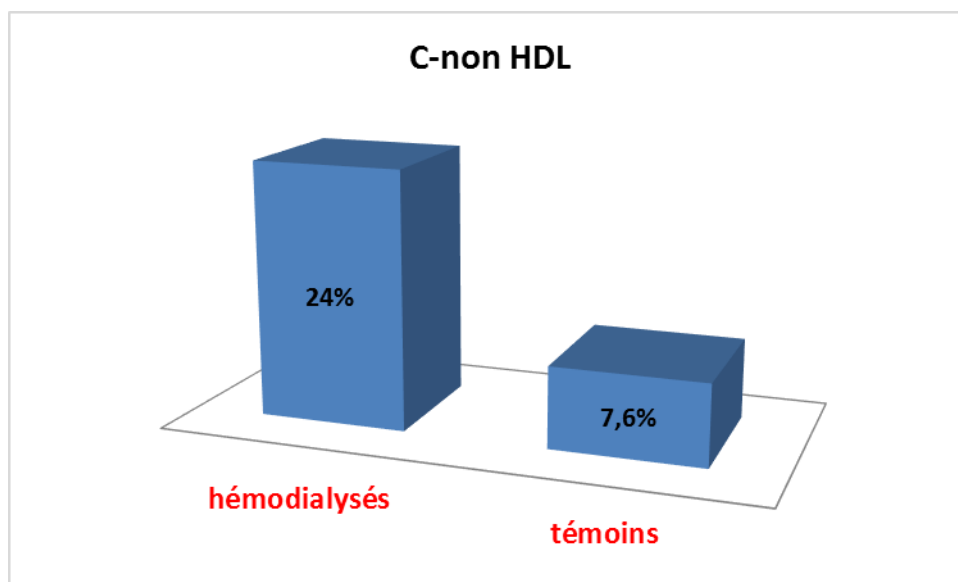
Nos résultats ont montré :

- ✓ Dans le groupe des hémodialysés, une augmentation des concentrations du c-non HDL chez le 1/4 des sujets (figure 16).

- ✓ Une augmentation significative du c-non HDL chez les patients hémodialysés par rapport aux témoins (figure 17)



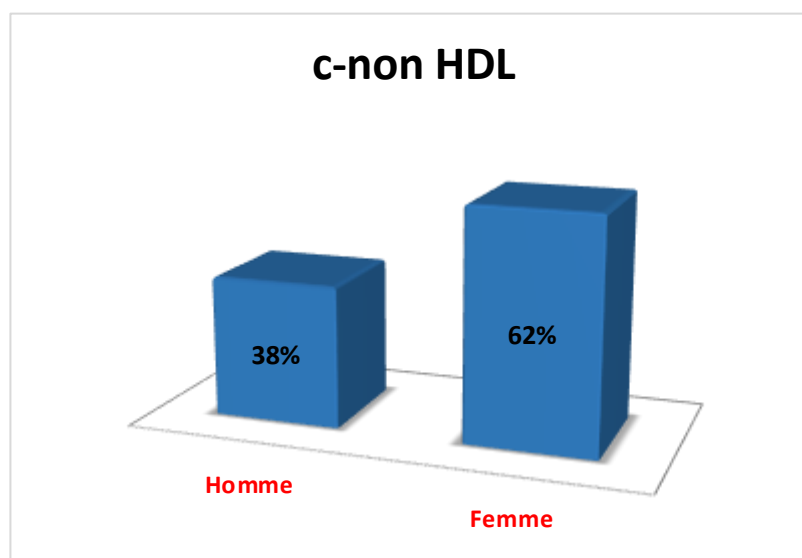
**Figure 16 :** c-non HDL chez le groupe HD



**Figure 17:** c-non HDL chez les malades et témoins

## 2.5. Corrélation ou comparaison entre les valeurs du c-non HDL et les données épidémiologiques et biologiques chez les hémodialysés :

La concentration moyenne du c-non HDL chez les femmes était de  $1.16 \pm 0.33$  versus  $1.04 \pm 0.34$  chez les hommes. Nous avons constaté que les 2 tiers des sujets hémodialysés ayant un taux élevé du c-non HDL sont du sexe féminin (figure 18).



**Figure 18** : Distribution de l'hypercholestérolémie non HDL en fonction du sexe chez les HD.

Pour la deuxième partie de notre analyse, nous avons réparti les hémodialysés en deux groupes, le premier groupe (groupe I) ayant un taux bas du c-non HDL et le deuxième groupe (groupe II) ayant un taux élevé du c-non HDL (tableau 10).

La comparaison entre les deux groupes a révélé que :

- Le CT, le TG, c-LDL et la glycémie sont significativement élevés chez le Groupe II.
- L'urée et la créatinine ne montrent pas une différence significative entre les deux groupes.

- La CRP est significativement basse chez le Groupe II par rapport au Groupe I.

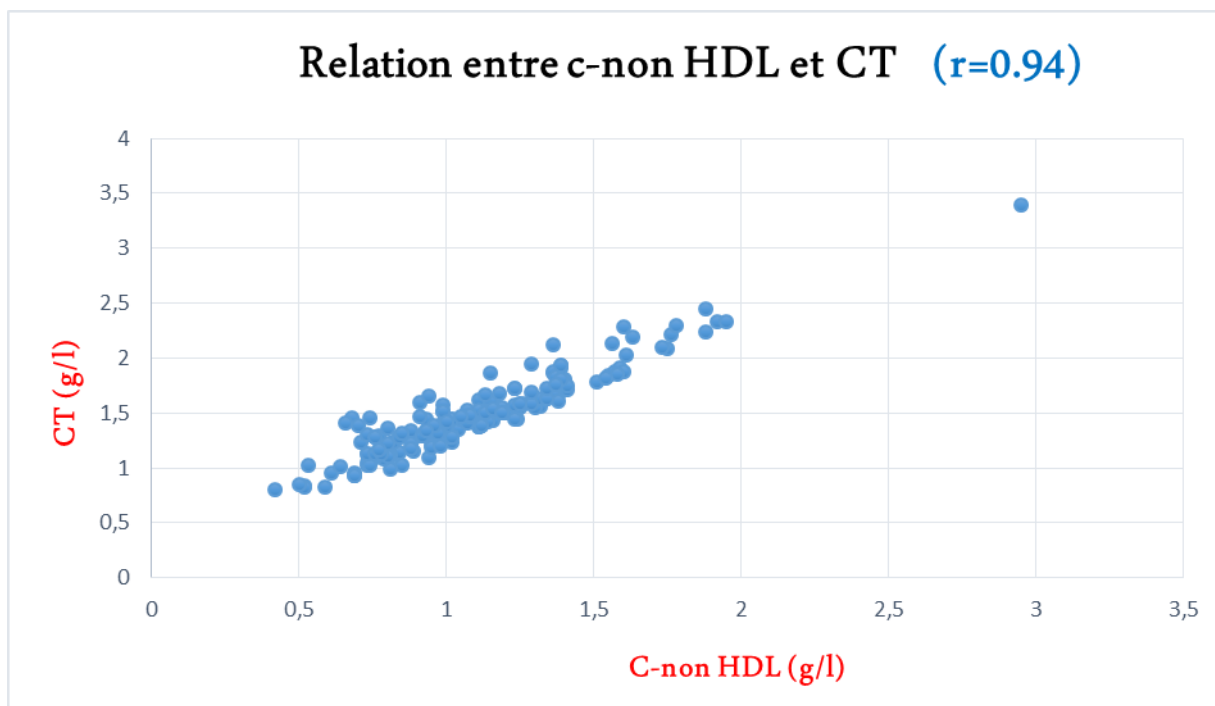
**Tableau10 : Comparaison des paramètres biologiques entre les deux groupes de patients avec un taux bas du c-non HDL (groupe I) et un taux élevé (groupe II).**

Paramètres biologiques	Groupe I	Groupe II	P	r
CRP	10.17 +/- 20.44	5.83 +/- 5.76	0.003 S	-0.3
Créatinine	93.58 +/- 23.81	97.64 +/- 27.96	0.872	0.012
Urée	1.15 +/- 0.33	1.22 +/- 0.24	0.2	0.01
Glycémie	1.03 +/- 0.71	1.12 +/- 0.98	0.006	0.2
CT	1.34 +/- 0.22	1.95 +/- 0.33	0.000 S	0.941
LDL	0.70 +/- 0.19	1.32 +/- 0.28	0.000 S	0.917
TG	1.23 +/- 0.61	1.68 +/- 0.97	0.000 S	0.5
HDL	0.38 +/- 0.12	0.40 +/- 0.12	0.831	0.016

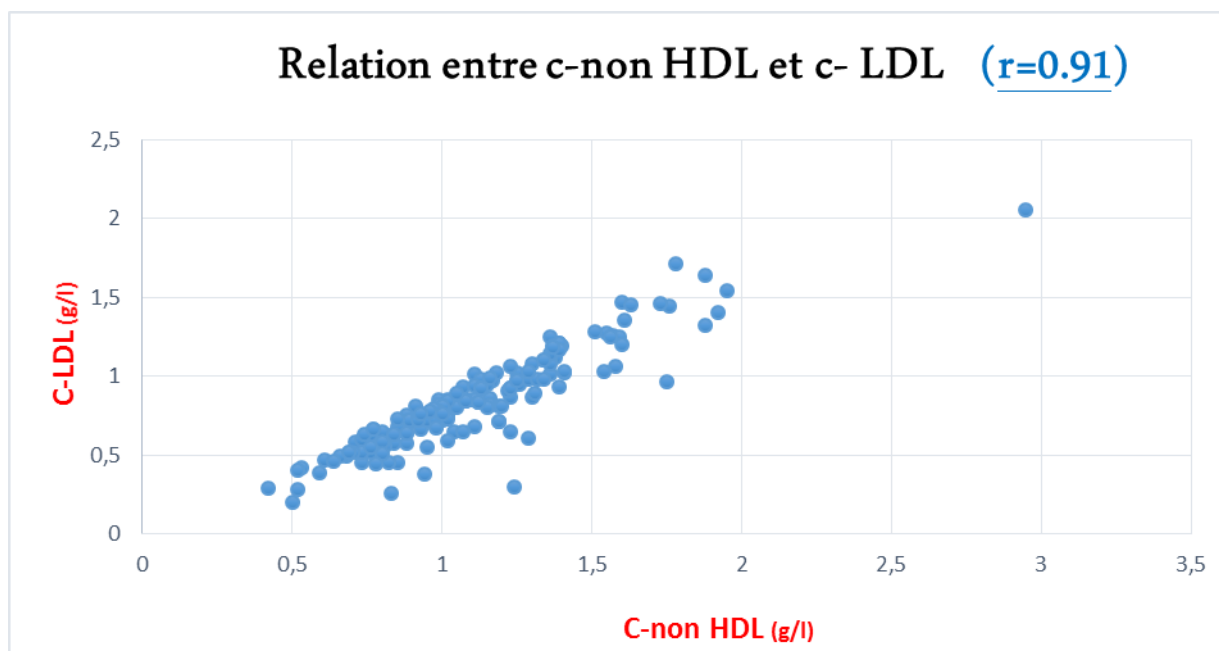
## 2.6. Corrélation entre les valeurs du c-non HDL et les autres paramètres biologiques chez les hémodialysés :

Nous avons constaté :

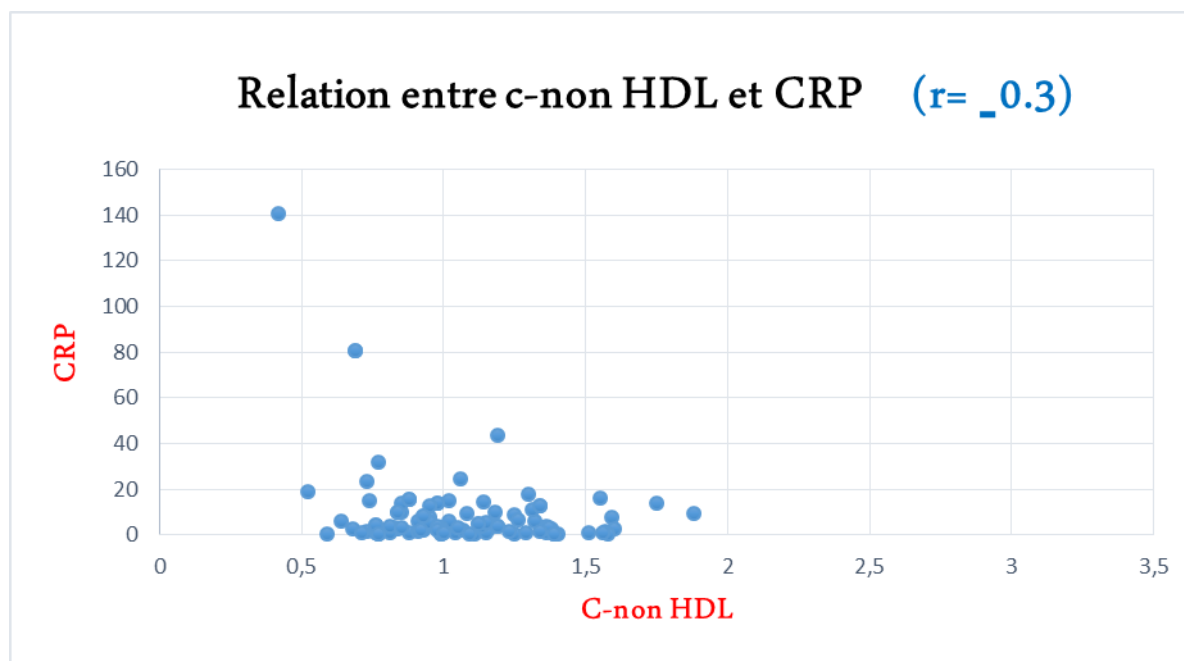
- Une corrélation très positive entre le c-non HDL et le CT (figure 19) et le c-LDL (Figure 20).
- Une corrélation moyenne entre le c-non HDL et le TG.
- Le c-non HDL et la CRP sont associés négativement (figure 21).
- Une corrélation très faible voire nulle entre le c-non HDL et le c-HDL, la créatinine, l'urée, et la glycémie.



**Figure 19** : Relation entre c-non HDL et CT



**Figure 20** : Relation entre c-non HDL et c- LDL



**Figure 21 :** Relation entre c-non HDL et CRP

### **3. Comorbidité et facteurs de risque cardiovasculaires :** (figure 22)

- Âge : 46% des patients ont un âge supérieur ou égal à 50.
- Dyslipidémie : 65% des patients présentent une dyslipidémie de degré variable.
- Diabète : 21 patients sont diabétiques soit 12%. Diagramme de comorbidité

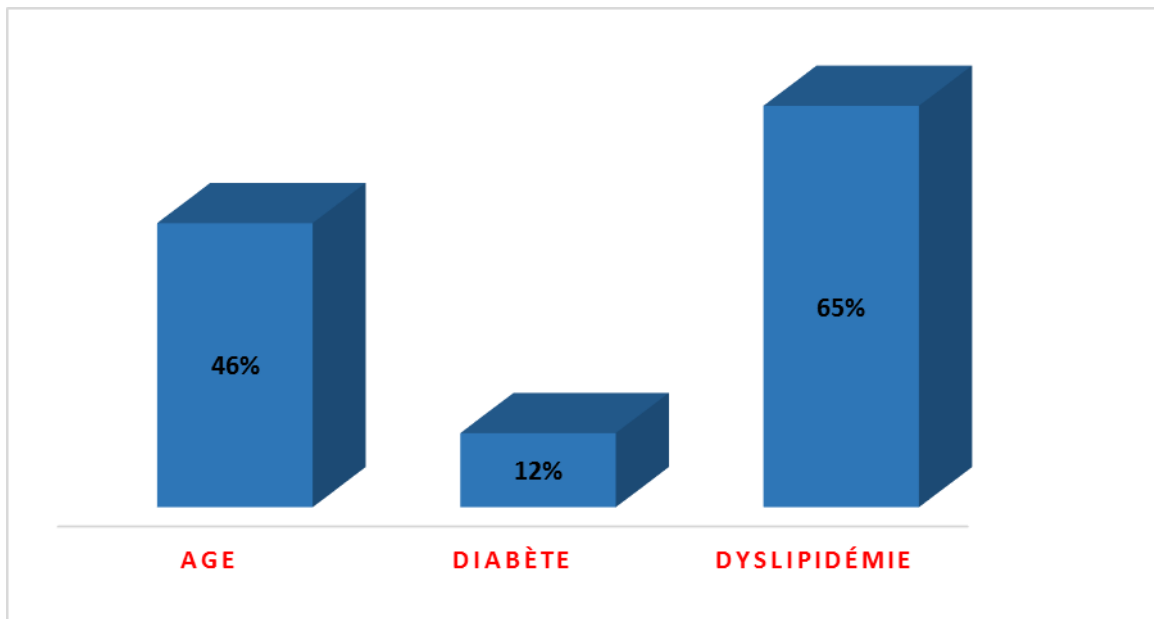


Figure 22 : Diagramme de comorbidité.

# DISCUSSION

L'Insuffisance rénale chronique est une pathologie grave. Elle correspond à une perte progressive et irréversible des fonctions exocrines et endocrines des reins entraînant des troubles cliniques et biologiques désignés sous le terme de syndrome urémique.

L'IRC est associée à plusieurs types de désordres métaboliques. Ces altérations sont à l'origine de complications graves qui peuvent affecter le pronostic et la qualité de vie des patients en IRC avant et après dialyse. Parmi ces complications, on note les dyslipidémies, l'hyperparathyroïdisme secondaire avec ostéodystrophie rénale, l'insulinorésistance, l'anémie, l'inflammation et la dénutrition qui contribuent à une prévalence accrue de morbi-mortalité cardiovasculaire.

Les perturbations du métabolisme lipidique sont fréquentes chez les malades hémodialysés et ont été largement rapportés dans la littérature [77, 78]. La prévalence de la dyslipidémie chez les hémodialysés chroniques varie selon les études. Elle est de 40 % dans l'étude rapportée par Fox et al. [54], de 63 % dans la série de Cofan et al.[55], de 67 % dans celle de Kronenberg et al [56] et de 80% dans la série de El machtani Idrissi et al. [57]

Notre étude confirme ce qui a été décrit dans la littérature, car on a effectivement retrouvé une prévalence de dyslipidémie de l'ordre de 65%. Ce taux relativement élevé est très probablement lié à l'âge de nos patients ( $48 \pm 17$  ans) ainsi qu'à la durée moyenne de l'hémodialyse (72 mois). En effet, la dyslipidémie augmente avec l'âge et la durée de l'hémodialyse [87].

Le profil dyslipidémique retrouvé chez nos patients hémodialysés se caractérise par une prédominance de l'hypoHDLémie (47%), suivie de l'hypertriglycéridémie (20%) de l'hypercholestérolémie total (19 %) et d'une

augmentation du cholestérol LDL (12%). Ce qui confirme ce qui a été décrit dans la littérature, rapportant que le profil classique de la dyslipidémie chez les hémodialysés chroniques se caractérise par une élévation des triglycérides et une baisse du cholestérol HDL alors que les taux du cholestérol total et du cholestérol LDL sont habituellement normaux ou légèrement augmentés [61].

Les sujets hémodialysés de notre série ont présenté une augmentation significative des concentrations des triglycérides plasmatiques par rapport au groupe témoin, et cette hypertriglycéridémie a concerné 20% des patients. Ce résultat est comparable aux données de la littérature rapportant que l'hypertriglycéridémie est l'anomalie lipidique la plus fréquente chez les patients urémiques chroniques avec une prévalence de 20 à 70% selon les études [62,1]. L'hypertriglycéridémie serait en rapport avec la réduction du catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides entraînant son accumulation, principalement les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL). Cette réduction est due probablement à une diminution des activités lipolytiques de la lipoprotéine lipase (LPL) et de la lipase hépatique des triglycérides (HTGL) [62].

La cause de la baisse des activités de la LPL reste incertaine, plusieurs mécanismes ont été proposés : l'élévation de la concentration plasmatique de l'ApoC-III [65], la présence dans la circulation des inhibiteurs de la LPL qui ne sont pas éliminés à cause de l'insuffisance rénale et des hémodialyseurs conventionnels en cellulose [66], les héparinisations répétées par le biais d'une déplétion tissulaire de la LPL entraînent son déficit [64]. Enfin, l'existence de l'hyperparathyroïdie secondaire qui entraîne une accumulation du calcium au

niveau du foie et au niveau du tissu adipeux, pouvant interférer avec le métabolisme des lipoprotéines [79].

Cependant, d'autres auteurs, ont rapporté que le taux de la parathormone et le type d'hémodialyseur n'ont pas d'influence sur la triglycéridémie [80]. Dans notre étude, on ne peut pas écarter la dernière hypothèse vue que nos patients ont présenté une hypertriglycéridémie significative même s'ils ont effectué la dialyse sur des hémodialyseurs conventionnels.

Quant au métabolisme du cholestérol, conformément aux données de la littérature, l'anomalie la plus fréquente, a été une diminution du cholestérol HDL dans le groupe des patients hémodialysés. Cette anomalie a concerné près de 47% des cas. Cette perturbation est due à l'élévation chez le patient urémique du taux de VLDL et de la diminution de l'activité plasmatique de la LPL, la LH, lipase hépatique des triglycérides (HTGL) et de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT). [62].

Cette baisse est caractéristique chez les patients urémiques chroniques et intéresse notamment la sous fraction HDL2. [63]

La cholestérolémie totale et le taux de cholestérol LDL ont également montré une différence significative par rapport au groupe témoin. Cependant, la plupart des études rapportent une baisse du cholestérol total chez les patients hémodialysés. Cette baisse est en relation probablement avec un état de dénutrition et d'inflammation chronique. Pour notre série, la valeur moyenne de la CRP était d'environ 7 mg/l ce qui éloignerait la possibilité d'une inflammation chronique chez nos patients au moment de l'étude et serait éventuellement responsable de cette différence de cholestérolémie entre les patients et les témoins.

Quant au cholestérol non HDL, ce paramètre constitue un facteur de risque émergent et de nombreuses études confortent son pouvoir prédictif du risque cardiovasculaire. Le cholestérol non HDL est introduit en tant que nouveau marqueur du profil lipidique et constitue une cible secondaire en cas d'hypertriglycéridémie notamment en hémodialyse.

Notre étude a montré une élévation chez 27 % des patients hémodialysés inclus dans notre étude. En effet, le cholestérol non HDL est le reflet de la perturbation des LDL, VLDL et d'IDL. Ces lipoprotéines sont souvent augmentées chez les patients hémodialysés et sont très athérogènes mais leur dosage direct ne peut être réalisé en routine.

En plus des paramètres habituels du bilan lipidique habituel (triglycérides, cholestérol total, cholestérol HDL et cholestérol LDL), la détermination du cholestérol non HDL présente plusieurs avantages : peut-être calculer en soustrayant le cholestérol HDL du cholestérol total chez un sujet non à jeun, sa mesure ne nécessite pas de jeûne et peut être ainsi réalisée lors de toute séance d'hémodialyse. Il peut être aussi calculé lors d'une hypertriglycéridémie (>4g/l) où l'évaluation du cholestérol LDL par la formule de Friedewald est moins précise et non applicable. Le cholestérol non HDL est utilisé pour évaluer et suivre la thérapeutique entreprise, prédire le risque cardiovasculaire dans la population générale et chez les hémodialysés.

Lors de la comparaison entre le groupe d'hémodialysé ayant un taux bas du c-non HDL (groupe I) et le groupe ayant un taux du c-non HDL élevé (groupe II), nous avons trouvé que les taux de CT, TG, LDL-c sont significativement plus élevés dans le groupe II par rapport au groupe I. Cela a été révélé auparavant par

une étude faite en 2012 sur une cohorte algérienne de patients hémodialysés [81], aussi bien par une étude transversale effectuée en 2014 en tunisie [58]

Par ailleurs, nous avons trouvé une corrélation significative entre les taux de c-non HDL et de c- LDL ( $r=0.917$  ,  $p=0.000$ ) et du CT ( $r=0.941$  ,  $p=0.000$ ). Ces résultats sont concordants à ceux rapportés dans la littérature. Par ailleurs nous avons trouvé une association négative entre la CRP et le c-non HDL ( $r=-0.3$ ,  $p=0.003$ ). Ce résultat soulèverait la relation entre l'inflammation et le c-non HDL.

Ces anomalies quantitatives seraient en liaison avec les perturbations qualitatives des particules LDL qui en augmenterait l'athérogénicité. L'accentuation de la susceptibilité oxydative du LDL et l'accumulation de la petite sous-fraction dense fortement athérogène du LDL (sous classe LDL-6) ont été décrites [82, 83].

Ces résultats sont comparables à ceux démontrés par une étude cas témoin qui a été réalisée en 2008 à l'Hopital militaire Mohammed V de Rabat.

La relation entre la dyslipoprotéinémie et l'athérosclérose, d'une part, et le risque cardiovasculaire, d'autre part, est actuellement démontrée. Les concentrations de certains paramètres lipidiques sont des pouvoirs prédictifs variables en fonction des études, vis-à-vis des événements cardiovasculaires [84,85]. L'utilisation de certains rapports a été préconisée pour rendre compte du risque d'athérogénicité. Dans notre étude, nous avons utilisé l'index d'athérogénicité ( $IA = CT/C-HDL$ ). Par ailleurs, l'évaluation du c-non HDL permettrait de mieux identifier les facteurs de risque non traditionnels liés aux sous classes des lipoprotéines.

La population des hémodialysés chroniques a présenté une augmentation significative de l'IA par rapport au groupe témoin : cela est expliqué à la fois par

l'augmentation du CT et par la baisse significative du C-HDL par rapport aux témoins. Un IA supérieur à 4.85 est en faveur d'un risque élevé d'athérogénicité. Dans le groupe d'hémodialysés l'IA était supérieure à 4.85 dans 27% des cas versus 11.5% chez les témoins. Ces résultats prouvent que les altérations des lipoprotéines plasmatiques responsables du profil athérogénique chez les hémodialysés évoluent d'une façon concomitante.

Le traitement thérapeutique fait appel aux statines, du fait de leur élimination hépatique, mais elles sont peu efficaces dans les dyslipidémies avec hypertriglycéridémie prédominante. Selon les études contrôlées, le traitement par les statines est efficace sur la baisse du CT et du C-LDL. En revanche, l'efficacité des statines sur la diminution de la mortalité cardiovasculaire chez l'insuffisant rénal n'est pas encore démontrée de façon formelle [86].

# CONCLUSION

En plus de leur rôle en tant que facteur de risque cardiovasculaire, les perturbations du métabolisme lipidique occupent une place importante dans l'entretien de la pathologie rénale ainsi que sa progression.

Associées à d'autres facteurs de risque, tel que le diabète, l'hypertension artérielle, le tabagisme et l'âge, les dyslipidémies participent à l'apparition des complications cardiovasculaires, qui constituent la cause majeure de mortalité chez les insuffisants rénaux chroniques.

Les troubles du métabolisme lipidique et des lipoprotéines sont déjà présents dès les premiers stades d'insuffisance rénale et demeurent le facteur principal de l'accélération du phénomène athérosclérotique au stade d'hémodialyse.

La prévalence de la dyslipidémie était très élevée chez les urémiques chroniques de notre étude. Les anomalies les plus caractéristiques étaient l'hypoHDLémie, l'hypercholestérolémie non HDL et l'hypertriglycéridémie. Alors que l'augmentation du cholestérol LDL, était présente chez 12% des patients hémodialysés.

Ainsi le profil lipidique de nos hémodialysés est très athérogène caractérisé par une accumulation importante des VLDL, LDL et IDL dont la concentration est estimée par le calcul du cholestérol non HDL.

Ainsi, le cholestérol non HDL permet d'identifier les facteurs de risque non traditionnels liés à ces lipoprotéines très athérogènes.

Par conséquent, l'apport du cholestérol non HDL semble supérieur à celui du cholestérol LDL et mérite amplement de figurer dans les paramètres du bilan lipidique dans le cadre du suivi des patients hémodialysés.

A notre sens, il serait intéressant de réaliser une étude de cohorte longitudinale qui permettrait d'évaluer l'impact du cholestérol non HDL sur la morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients atteints d'IRC.

La dyslipidémie constitue un facteur modifiable de morbi-mortalité chez les hémodialysés chroniques, son contrôle doit être strict par l'utilisation des règles hygiéno-diététiques et des médicaments hypolipémiants permettant d'instaurer une stratégie de prévention du risque cardiovasculaire. Les paramètres lipidiques explorés dans notre étude, en particulier l'indice d'athérogénicité et le cholestérol non HDL peuvent être utilisés comme marqueurs de diagnostic et de surveillance de la dyslipidémie des insuffisants rénaux chroniques.

# RESUMES

## Résumé

### Introduction :

Les perturbations du bilan lipidique sont très fréquentes chez les patients hémodialysés, résultant des anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines plasmatiques.

Le cholestérol non HDL (C-non-HDL) a été proposé comme un bon prédicteur du potentiel athérogène dans la population générale, mais il existe peu de données sur ce paramètre chez les patients hémodialysés.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la prévalence des anomalies lipidiques dans une série de patients hémodialysés et d'apprécier l'apport du C-non-HDL dans l'identification de facteurs de risque non traditionnels liés aux sous-classes des lipoprotéines.

### Résultats :

Cent patients en hémodialyse chronique avec un âge moyen de  $48 \pm 17$  ans ont participé à cette étude. L'anomalie lipidique la plus fréquente est une baisse du C-HDL (47 %), suivie par une augmentation du C-non-HDL (27 %) et une hypertriglycéridémie (20 %). Les taux de cholestérol total (CT), C-LDL et le rapport CT/C-HDL sont significativement plus élevés dans le groupe de patients ayant un taux élevé de C-non-HDL par rapport au groupe de C-non-HDL bas. En outre, une corrélation significative a été démontrée entre les taux de C-non-HDL et soit le C-LDL ( $r = 0.917$ ,  $p = 0.000$ ), soit le CT ( $r=0.941$ ,  $p=0.000$ ).

**Conclusion :**

Notre étude suggère que le cholestérol non-HDL constitue un indicateur précieux dans le diagnostic, la surveillance de la dyslipidémie et l'évaluation du risque cardiovasculaire chez les patients hémodialysés. Il mérite amplement de figurer dans les paramètres du bilan lipidique dans le cadre du suivi des patients hémodialysés.

## Summary

### **Introduction:**

Disorders of the lipide balance are very common in hemodialysis patients, resulting from the quantitative and qualitative abnormalities of plasma lipoproteins.

Non-HDL cholesterol (C-non-HDL) has been proposed as a good estimator of the Atherogenic potential in general population, however there are limited data of non-HDL-C in hemodialysis patients.

The objective of this study was to assess the prevalence of lipid abnormalities in a cohort of hemodialysis patients and to test the ability of non-HDL-C in the identify non-traditional lipoprotein subclass risk factors in this population.

### **Results:**

One hundred patients in chronic hemodialysis with an mean age of  $48 \pm 17$  years participated in this study. The most frequent lipid alteration recorded was decreased HDL-C (47%), followed by increased non-HDL C-(27%) and hypertriglyceridemia (20%). The levels of total cholesterol (CT), LDL-C and HDL-CT / C ratio were significantly higher and the level of HDL-C was significantly lower in the high-C-non-HDL group than those in the low -C-non-HDL group. Furthermore, a significant correlation was found between non-HDL C-levels and LDL-C ( $r = 0.917$ ,  $p = 0.000$ ), total cholesterol levels CT ( $r = 0.941$ ,  $p = 0.000$ ) in this population.

### **Conclusion:**

Our study suggests that non-HDL cholesterol is a valuable indicator in the diagnosis, monitoring of dyslipidemia and cardiovascular risk assessment in hemodialysis patients. It deserves to be included in the parameters of the lipid balance as part of the monitoring of hemodialysis patients.

## ملخص

### مقدمة

اضطرابات حاصل الدهون شائعة جدا عند مرضى القصور الكلوي الخاضعين لتصفية الدم، ناتجة عن اختلالات كمية ونوعية في البروتينات الدهنية البلازمية.

وقد تم اقتراح الكولسترول غير الحميد (غير HDL) كمؤشر جيد للتعبير عن امكانية الاصابة بتصلب الشرايين عند عامة الناس، ولكن هناك القليل من المعطيات عن هذا المؤشر لدى مرضى القصور الكلوي المزمن.

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم نسبة الاضطرابات الدهنية عند مجموعة من مرضى القصور الكلوي الخاضعين لتصفية الدم وتحديد دور الكولسترول (غير HDL) في تحديد عوامل الخطر غير التقليدية المرتبطة بالفئات الفرعية للبروتينات الدهنية.

### النتائج

شارك في هذه الدراسة مئة من مرضى القصور الكلوي المزمن متوسط أعمارهم  $48 \pm 17$  عاما). الاضطراب الدهني الأكثر شيوعا هو النقص في نسبة الكولسترول الحميد (HDL) 47% يليه ارتفاع في الكولسترول الغير الحميد (الغير HDL) بنسبة 27%، وفي نسبة الغليسريد الثلاثي 20%. معدلات الكولسترول الكلي و الكولسترول (LDL) وحاصل CT/C-HDL مرتفعة لدى مرضى القصور الكلوي الذين لديهم معدلات مرتفعة في الكولسترول (الغير HDL) بالمقارنة مع ذوي المعدلات العادية لهذا الأخير.

وقد تم إثبات أن هناك علاقة متلازمة بين معدل الكولسترول (الغير HDL) والكولسترول LDL (r=0.917, p=0.000) من جهة وبين الكولسترول (الغير HDL) والكولسترول الكلي (r=0.941, p=0.000) من جهة أخرى.

### خلاصة

تقترح هذه الدراسة أن نسبة الكولسترول الغير الحميد يعد مؤشرا هاما في تشخيص ورصد اضطراب الدهون في الدم وتقييم مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى مرضى القصور الكلوي الخاضعين لتصفية الدم. وهو يستحق أن يدرج في مقاييس حاصل الدهون لمتابعة مرضى القصور الكلوي.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] LACOUR B, MASSY Z A, JUNGERS P, DRUEKE T: Anomalie du métabolisme des lipoprotéines dans l'insuffisance rénale chronique. *Néphrologie* 1993 ; 14 (2): 75–90.
- [2] MOULIN B : Anomalies lipidiques au cours de l'insuffisance rénale: conséquence sur la progression de l'insuffisance rénale et le risque cardiovasculaire. *Néphrologie* 2000 ; 21 (7): 339–441.
- [3] BENNER D : K/DOQI gets to the heart of managing dyslipidemias in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Nurs J* 2005 ; 32 (3) : 337–338.
- [5] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31–41.
- [6] Modification of diet in renal disease study group. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130(6):461–70.
- [7] Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:155A.
- [8] Vanholder R, De Smet R, Vogeleere P, Hsu C, Ringoir S. The uremic syndrome. In: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF, editors. *Replacement of renal function by dialysis*. Dordrecht: Kluwer Academic Publication; 1996. p. 1–33.

- [9] Canaud B 2007, Actualités en hémodialyse, Presse Med. 36: 1843–8, tome 36 n° 12 , <http://www.masson.fr/revues/pm>
- [10] Ronco C, Bowry SK, Brendolan A, Crepaldi C, Soffiati G, Fortunato A, et al. Hemodialyzer: from macrodesign to membrane nanostructure; the case of the FX-class of hemodialyzers. *Kidney Int* 2002;80:126–42
- [11] Colton CK, Lysaght MJ. Membranes for hemodialysis. In: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF, editors. Replacement of renal function by dialysis. Dordrecht: Kluwer Academic Publication; 1996. p. 103–13.
- [12] Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, et al. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974;290: 697–701.
- [13] Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: A new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000;35(Suppl 1):S117–31.
- [14] Centers for disease control prevention (CDC). Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors– United States, 1999–2004. *Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56(8):161–5.
- [15] Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–305.
- [16] [http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/registres/rapport\\_2005/04\\_incidence.pdf](http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/registres/rapport_2005/04_incidence.pdf).

- [17] Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218–25.
- [18] Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. The challenge of cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Nephrol* 2003;16(4): 476–86.
- [19] Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41(1):1–12.
- [20] Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Meigs JB, Levy D, Fox CS. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: overall burden and rates of treatment and control. *Arch Intern Med* 2006;166(17):1884–91.
- [21] Chuahirun T, Wesson DE. Cigarette smoking predicts faster progression of type 2 established diabetic nephropathy despite ACE inhibition. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2):376–82.
- [22] Hogan SL, Vupputuri S, Guo X, Cai J, Colindres RE, Heiss G, et al. Association of cigarette smoking with albuminuria in the United States: the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ren Fail* 2007;29(2):133–42
- [23] Work Group and evidence review team: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl. 1): S1–266.

- [24] Laville M. Hypertension in patients with chronic renal disease. *Rev Prat* 2004;54(6):641-5.
- [25] Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S142-56.
- [26] PernaAF, Ingrosso D, De Santo NG, Galletti P, Brunone M, ZappiaV. Metabolic consequences of folate-induced reduction of hyperhomocysteinemia in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(12):1899-905.
- [27] Loscalzo J. Homocysteine trials-clear outcomes for complex reasons. *N Engl J Med* 2006;354(15):1629-32.
- [28] Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 1995;75(3):519-60.
- [29] Raggi P, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease ? *J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):695-701.
- [30] Oprisiu R, Bunea D, Tarek S, Hedi B, Fournier A. Progression of vascular calcification and dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;39(1):209.
- [31] Braun J, et al. Long-term comparison of a calcium-free phosphate binder and calcium carbonate-phosphorus metabolism and cardiovascular calcification. *Clin Nephrol* 2004;62(2):104-15.

- [32] Cibulka R, Racek J. Metabolic disorders in patients with chronic kidney failure. *Physiol Res* 2007.
- [33] Weiner D, et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(6):1803-10.
- [34] Drueke TB, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355(20): 2071-84.
- [35] Fernandes M, Sawa H, Bellini G. Haemoglobin concentrations in chronic kidney disease. *Lancet* 2007;369:365.
- [36] Zhou X, et al. Evidence for a local immune response in atherosclerosis. CD4+ T cells infiltrate lesions of apolipoprotein-E-deficient mice. *Am J Pathol* 1996;149(2):359-66.
- [37] Ridker PM, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336(14):973-9. Erratum in: *N Engl J Med* 1997: 337(5): 356.
- [38] Raj DS, Shah H, Shah VO, Ferrando A, Bankhurst A, Wolfe R, et al. Markers of inflammation, proteolysis and apoptosis in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003;42(6):1212-20.
- [39] Singh U, et al. Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology* 2006;13(3):129-42.

- [40] Haruna Y, et al. Amelioration of progressive renal injury by genetic manipulation of Klotho gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(7): 2331-6.
- [41] Boaz M, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356(9237):1213-8.
- [42] K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(5 Suppl. 1):S1-290.
- [43] European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21(6): 1011-53.
- [44] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
- [45] Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349(9069): 1857-63.

- [48] Ishimitsu T, Kameda T, Akashiba A, Takahashi T, Ando N, Ohta S, et al. Effects of valsartan on the progression of chronic renal insufficiency in patients with nondiabetic renal diseases. *Hypertens Res* 2005;28(11):865–70
- [49] Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21(11):1983–92.
- [50] Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007;115(1):114–26.
- [51] Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eu Heart J* 2007;28(1):88–136.
- [52] Recommandations pour le traitement médicamenteux du diabète de type 2. HAS, actualisation 2006.
- [53] KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice Recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(2 Suppl. 2): S12–154.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nephro.2014.07.105>

- [54] Fox CS, Longenecker JC, Powe NR, et al. Undertreatment of hyperlipidemia in a cohort of United States Kidney dialysis patients. *Clin Nephrol* 2004 ; 61 : 299–307.
- [55] Cofan F, Vela E, Clèries M. Collaborative Study Group for dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2006 ; 184 : 94–102.
- [56] Kronenberg F, Lingenhel A, Neyer U, et al. Prevalence of dyslipidemic risk factors in hemodialysis and CAPD patients. *Kidney Int* 2003 ; Suppl.63 : S113–6.
- [57] Elmachtani Idrissi.S et al Profil lipidique dans l'insuffisance rénale chronique au stade d'hémodialyse : étude marocaine *Sante*, vol. 21, n8 1, janvier–février–mars 2011.p29
- [58] Communications affichées : dialyse / *Néphrologie & Thérapeutique* 10 (2014) 291–330
- [59] SFE Bordeaux 2016 / *Annales d'Endocrinologie* 77 (2016) 529–542
- [60] Cofan F, Vela E, Clèries M. Analysis of dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis in Catalonia. *Atherosclerosis* 2006 ; 184 : 94–102.
- [61] Wanner C, Quaschnig T. Dyslipidemia and renal disease: pathogenesis and clinical consequences. *Curr Opin Nephrol hypertens* 2001 ; 10 : 195–210.

- [62] Versola A, Perini, Gatto S, Gilli P, Causes and risks of hyperlipidemia during dialysis and after renal transplantation. *Recenti Prog Med* 1998 ; 89 :590-7.
- [64] Shoji T, Nishizawa Y. Plasma lipoprotein abnormalities in hemodialysis patients—clinical implications and therapeutic guidelines. *Ther Apheresis Dialysis* 2006 ; 10 : 305-15.
- [65] Tornero F, Garcia-Garzon A, Rincon B, et al. Apolipoprotein C-II and C-III anomalies in normolipemic and hyperlipemic patients with chronic kidney failure. *Nefrologia* 2000 ; 20 : 47-53.
- [66] Ingram AJ, Parbtani A, Churchill DN. Effects of two low-flux cellulose acetate dialysers on plasma lipids and lipoproteins – a cross-over trial. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 1452-7.
- [67] Hasselwander O, Young IS. Oxidation of lowdensity lipoprotein and atherosclerosis in chronic renal failure. *Med Hypotheses* 1997 ; 49 : 389-95.
- [68] London GM, Drueke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997 ; 51 : 1678-95.
- [69] Cressman MD, Hoogwerf BJ, Schreiber MJ, Cosentino FA. Lipid abnormalities and end-stage renal disease implications for atherosclerotic cardiovascular disease ? *Miner Electrolyte Metab* 1993 ; 19 : 180-5.

- [70] Third Report of the National cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25):3143-421.
- [71] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer Jr HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):720-32.
- [72] De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of european and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10(4): S1-10.
- [73] K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(4 Suppl. 3): I-IV, S1-91.
- [74] Recommandations pour la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Afssaps, mars 2005.

- [75] Longenecker J, Coresh J, Powe N, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1918–27
- [76] US department of health and human services. National center for health statistics, third national health and nutrition examination survey, 1988–1994. NHANES III. Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 1994
- [77] Moulin B. Anomalies lipidiques au cours de l'insuffisance rénale : conséquence sur la progression de l'insuffisance rénale et le risque cardiovasculaire. *Néphrologie* 2000 ; 21 : 339–41.
- [78] Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, Emoto M, Morii H. Secondary hyperparathyroidism, decrease hepatic triglyceride lipase, elevated intermediate density lipoprotein and atherosclerosis in hemodialysis patients. *Nephron* 1998 ; 78 : 121–2.
- [79] Shoji.T, Ishimura.E, Inaba.M, Tabata.T, Nishizawa.Y. Atherogenic lipoproteins in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4): S30–S33.
- [80] Ottosson P, Attman PO, Knight C, et al. Do highfluxdialysis membranes affect renal dyslipidemia. *ASAIO J* 2001; 47 (3) : 229–34.

- [81]. GOURI.A , Dekakenb A, Yakhlef A , Bentorki A.A, Kouicemd N. Non-high-density-lipoprotein (HDL) cholesterol in Algerian hemodialysis patients , Immuno-analyse et biologie spécialisée (2012) 27, 357—361
- [82]. Wanner C, Quaschnig T. Dyslipidemia and renal disease: pathogenesis and clinical consequences.  
Curr Opin Nephrol hypertens 2001 ; 10 : 195–210.
- [83]. Rajman I, Harper L, McPake D, Kendall MJ,Wheeler DC. Low-density lipoprotein subfraction profiles in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1998 ; 13: 2281–7.
- [84]. Frey J, Couderc R. Valeur sémiologique du cholestérol-LDL et de l'apolipoprotéine B dans le risque athéromateux. Ann Biol Clin (Paris) 1998 ;56 : 517–20.
- [85]. Yamamoto S, Kon V. Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction. Curr Opin Nephrol Hyperten 2009 ;18 : 181–8.
- [86]. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagins C. Prescription des statines en cas d'insuffisance rénale efficacité, tolérance et maniement chez le patient insuffisant rénal chronique, chez le patient transplant rénal. Presse Med 2006 ; 35 :219–29.
- [87]. I Kharrat, A Jamal, Loubna J et al.Altérations du métabolisme lipidique chez les hémodialysés. La Tunisie Médicale – 2012 ; 90 (7) : 537 – 541