



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N° :045

TROUBLES MINÉRO-OSSEUX ET IMPORTANCE
DE LA MAÎTRISE DES DOSAGES DE LA VITAMINE D
ET DE LA PARATHORMONE AU COURS DE LA MALADIE
RÉNALE CHRONIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021

PAR :

Madame Salima LAKRAMI

Née le 18 Août 1994 à Meknes

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Maladie rénale chronique - troubles minéraux osseux - Dosage PTH -
Dosage vitamine D.

Membres du Jury :

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie -Chimie

Madame Sanae BOUHSAIN

Professeur de Biochimie -Chimie

Madame Samira ELMECHTANI IDRISSE

Professeur de Biochimie -Chimie

Madame Laila BENCHEKROUN

Professeur de Biochimie -Chimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنما أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

Enseignant militaire

1. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité](#)

des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV](#)

Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen](#)

de la FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Enseignant militaire

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie Pr. IBEN ATTYA
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie

Enseignant militaire

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

(Cheikh Khalifa)

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie

Enseignant militaire

Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed

Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Avachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie

Enseignant militaire

Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Ibn Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel

Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital**

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale

Enseignant militaire

Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique

Enseignant militaire

Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI
Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria

Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation

Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie

Enseignant militaire

Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass*
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*

Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne

Enseignant militaire

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*

Généralogie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne

Enseignant militaire

Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Enseignant militaire

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

Enseignant militaire



DÉDICACES

**Je dédie ce
travail...**

À mes chers parents

Madame Khadija BOUYDIA et Monsieur Abdelatif LAKRAMI Aucun mot, aucune expression ne pourrait exprimer la gratitude et l'amour que je vous port.

Aujourd'hui, je mets entre vos mains, le fruit de longue durée d'apprentissage, qui reflète vos encouragements et vos soutiens tout au long de ces années, et qui m'ont toujours donnée de la force pour continuer et être à la hauteur.

Chaque mot de cette thèse exprime le respect, la reconnaissance, l'estime, et le remerciement pour les sacrifices que vous avez consentis pour mes études.

À mon frère et ma sœur

Je dédie ce modeste travail à mon frère Radouane LAKRAMI, tu es le frère, l'ami, le confident et mon ange gardien, tu seras toujours mon fidèle compagnon dans les bons moments ainsi que pour les moments les plus délicats de cette vie, que Dieu te protège et t'aide pour réussir tes vœux.

À ma petite sœur Siham LAKRAMI, je t'aime et je te souhaite une vie pleine de joie, de bonheur et de succès.

À toute ma famille

À ma grande mère **Kanza EL AZZOUI**, et ma chère tante **Malika BOUYDIA**, je vous remercie énormément pour vos soutiens, encouragements et amour. Vous avez toujours veillé sur mon bien être et mon confort. Les mots ne peuvent pas exprimer la reconnaissance que j'ai pour vous. Que Dieu vous protège.

À la mémoire de mon grand-père **Tahar BOUYDIA**, Puisse ton âme repose en paix, et que Dieu le tout puissant t'accueille en son vaste paradis.

À mon oncle **Nourdine BOUYDIA**, son épouse **Fatim zahra** et leurs enfants : Adam, Walid et Manal, je vous dédie ce travail en témoignage de mon affection, amour et de respect. Pussions-nous nous retrouver.

À mon oncle **Mouhamed BOUYDIA**, son épouse **Souad** et leurs enfants : Adib, Nassim, Amira et Taha, aucun mot ne peut exprimer l'amour que j'ai envers vous. Je vous dédie ce travail en témoignage d'amour sincère et fidèle. Pussions-nous nous retrouver.

À mon oncle **Aziz BOUYDIA**, son épouse **Fatima** et leurs enfants : Houda, Wissal et Oussama, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de santé.

À tous mes amis

À ma chère amie et sœur Sanae EL FELAKKI et son mari Zouhir, je vous dédie ce travail en témoignage d'amitié et d'amour et je vous souhaite tous le bonheur du monde, et une vie stable et heureuse avec succès, santé et beaucoup d'enfants. Ma chérie, pendant toutes ces années, tu étais toujours à mes côtés, prête à m'écouter et à m'encourager et surtout à me conseiller, je te remercie énormément. Pussions-nous rester fidèles à cette amitié et aux souvenirs qu'on a construits ensemble.

À ma chère amie et sœur Saida EL ASSRI et son mari Lotfi, je vous dédie ce travail en témoignage de respect et je vous souhaite une vie pleine de joie, succès et amour. Ma chérie, depuis le jour où le destin nous a réunis, tu étais toujours une source de force et d'aide pour moi, et surtout d'encouragement pour mieux travailler la thèse. Saadoudati merci beaucoup, que Dieu te vienne en aide et éclaire ton chemin.

*À mes chères amies et sœurs **Rim ERRAZIN, Samia LAKHLIFI et Siham KHOBOUZ**, je vous dédie ce travail qui représente le fruit de la formation qui nous à réunis toutes ces années d'études. Les filles je tiens à vous remercier une par une, Rim pour ton sens de l'humour que tu apporte a l'équipe, ton soutien ainsi que ton encouragement et merci d'être là pour moi, Samia il va y'arriver un jour où en va vivre les aventures que tu nous planifier depuis toujours et merci également d'être une amie fidèle, Siham tu étais une meilleur colocataire, sœur et amie, on a partagé des beaux souvenirs. Bonne continuation, je vous aime.*

*À mes chères amies et sœurs : **Fatima DRIOUCH, Fatima zahra Adil, Imane LOUHAB, Ilham ELKHAYAT, Soukaina EZZARAD**, je vous dédie ce travail, et je vous remercier d'être toujours là pour moi, bonne continuation. Que Dieu vous protège.*

À mes collègues interne

(Chour, Fati, Yassine, Abdelkarim, Mehdi, Asmae, Abir, Sara, Rachida, Ali, Abou, Fatou)

Je vous dédie ce travail en signe de fierté, respect, remerciement et reconnaissance que je porte vers vous.

Je suis très heureuse d'être parmi vous autant que pharmacienne interne, on a partagé énormément de souvenirs, vous avez donné une meilleure image sur les internes en pharmacie.

Je vous souhaite tous bonne continuation et que Dieu le tout puissant réalise nos rêves.

À l'Association des Pharmaciens Internes et Résidents de Rabat (APIRR)

Je dédie également ce travail à tous mes anciens et mes jeunes internes en pharmacie, et je tiens à remercier notre association et particulièrement les membres du bureau pour les efforts fournis cette année et d'avoir mené un combat aussi lourd et que Dieu nous donne la force pour la gagner.

À tous mes enseignants

De l'école primaire, collège, lycée, faculté des sciences de Meknès et surtout ceux de la faculté de médecine et pharmacie de Rabat, et à tous mes encadrants et chefs de services de l'hôpital IBN SINA Rabat, l'hôpital militaire Rabat, l'hôpital militaire Meknès, et l'hôpital provincial Mohamed V de Meknès.

A decorative border made of intricate blue scrollwork and floral patterns, framing the central text. The scrollwork is symmetrical and extends from the corners towards the center.

REMERCIEMENTS

A notre Professeur et président de thèse

Professeur : DAMI Abdellah.

Professeur de biochimie.

*Je vous remercie énormément professeur de m'avoir accordé l'honneur
d'accepter de présider le jury de ce travail.*

*Veillez trouver ici, cher professeur, le témoignage et l'expression de mon
sincère respect.*

A notre maître et rapporteur de thèse :

Professeur Sanae BOUHSAIN

Professeur de Biochimie.

Je vous remercie chère professeur d'avoir m'accepter comme thésarde et m'encadrer tout au long de la réalisation de ce modeste travail, pour votre patience, votre aide et pour votre implication.

Vos qualités scientifiques et humaines, votre rigueur ainsi que votre professionnalisme m'ont profondément marqué et m'ont servi d'exemple. Mille mercis de m'avoir à chaque fois réserver un accueil aimable et bienveillant.

Permettez-moi à travers ce travail de vous témoigner mon profond respect, ma considération et ma gratitude.

À notre Professeur : ELMECHTANI IDRISSE Samira.

Professeur de biochimie.

*Je vous remercie énormément professeur de m'avoir accordé l'honneur
d'accepter de siéger parmi cet honorable jury.*

*J'ai toujours admis vos qualités humaines et professionnelles, vous m'avez
monté la signification morale de notre profession.*

*Veillez trouver ici, cher professeur, le témoignage et l'expression de mon
profond respect.*

A notre Professeur : BENCHEKROUN Laila.

Professeur de biochimie.

*Je vous remercie énormément professeur de m'avoir accordé l'honneur
d'accepter de siéger parmi cet honorable jury.*

*Je tiens à exprimer ma reconnaissance de m'avoir enseigné. Votre compétence,
votre dynamisme ainsi que votre gentillesse ont suscité une grande admiration
et un profond respect.*

*Veillez trouver ici, cher professeur, le témoignage et l'expression de ma
gratitude la plus sincère.*



**LISTE DES
ABRÉVIATIONS**

aa	:acide(s) aminé(s).
ADN	:acide désoxyribonucléique ;
ADP	:adénosine diphosphate.
AMP	:Adénosine monophosphate.
AMPc	: Adénosine monophosphate cyclique.
ANSM	:Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
ARNm	:acide ribonucléique messenger.
ATP	:adénosine triphosphate.
CAP	:cyclase activating PTH.
CaSR	:Calcium-Sensing Receptor.
CDC	:Centers for Disease Control and Prevention. .
CEC	:clairance estimée de la créatinine.
CKD-EPI	:Chronic Kidney Disease-Epidemiology collaboration.
CKD-MBD	:chronic kidney disease - mineral and bone disorders.
Clr	:la clairance.
CMLV	:cellules musculaires lisses vasculaires.
CQE	:contrôles qualité externes.

CREB	:cAMP-dependent response element binding protein.
CV	:coefficient de variation.
CYP	:Cytochrome.
DFG	:Débit de Filtration Glomérulaire.
ECLIA	: electrochemiluminescence immunoassay.
EDTA	:Éthylènediaminetétraacétique.
EER	:Epuration Extra-Rénale.
EIA	:Enzyme ImmunoAssay.
ELISA	:enzyme-linked immunosorbent assay.
FGF23	:fibroblast growth factor 23.
HAS	:Haute Autorité de Santé.
HNF4α	:facteur nucléaire hépatique 4 α activé par des phosphorylations.
HPLC	:Chromatographie Liquide Haute Performance.
HPT I	:Hyperparathyroïdie primaire.
HPT II	:Hyperparathyroïdie secondaire.
HTA	:hypertension artérielle.
IC	:insuffisance cardiaque.
IDMS	:Isotope Dilution Mass Spectrometry.

IFCC	:Fédération Internationale de Biologie Clinique et de Médecine de Laboratoire.
IGF-I	: insulin-like growth factor I.
IOM	:Institute Of Medicine.
IP3	:Inositol Triphosphate.
IRC	:Insuffisance Rénale Chronique.
IRCT	: Insuffisance Rénale Chronique Terminale.
IRMA	:immunoradiométrique Assay.
ISO	:Organisation internationale de normalisation.
JCTLM	:Joint Commity for Tracability in Laboratory Medicine.
KDIGO	:Kidney disease improving global outcomes.
KDOQI	:Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.
LC/SM/SM	:liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry.
LS	:Limite superieure.
MDRD	:Modification of Diet in Renal Disease Study.
MRC	:Maladie Rénale Chronique.
NIBSC	:National Institute for Biological Standards and Control.
NIH	:National Institutes of Health.

NISCT	:National Institute of Standards and Technology.
NIST	:National Institute of Standards and Technology.
ODR	:Ostéodystrophie Rénale.
OMS	:Organisation mondiale de la santé.
PPARα	:récepteur α activé par les proliférateurs de peroxyosomes.
PPARγ	:récepteur γ activé par les proliférateurs de peroxyosomes.
PTH	:parathormone.
PTHi	:parathormone ionisée.
PXR	:Pregnane X Receptor.
Ras-PKC zêta	:protéine kinase C d'isoforme zêta.
RXR	:Retinoic X Receptor.
SC	:surface corporelle.
Scr	:créatinine sérique.
Scys	:cystatine sérique.
SFBC	:Société française de biologie clinique.
SHP	:Small Heterodimer Partner.
SI	:standard international.
SM	:Spectrométrie de masse.

SMN	:Société Marocaine de Néphrologie.
TA	:température ambiante.
TCD	:tube contourné distal.
TCP	:tube contourné proximal.
TMO	:Troubles minéraux osseux.
TMO-MRC	:Troubles Minéraux et Osseux de la Maladie Rénale Chronique.
UVB	:rayonnement ultraviolet B.
VDBP	:vitamin D binding protein.
VDR	:Vitamine D Receptor.
VDRE	:Vitamin D Response Element.
VDSCP	:vitamin D Standardization-Certification program.
VID	:Vitamine D.
VIP	:vasoactive intestinal polypeptide.



**LISTE DES
ILLUSTRATIONS**

Liste des Figures

Figure 1 : Coupe longitudinale du rein et son unité fonctionnelle.....	3
Figure 2 : Mécanismes de réabsorption tubulaire du calcium filtré.....	14
Figure 3 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de l'HPT II de l'insuffisance rénale chronique	18
Figure 4 : Mécanismes physiopathologiques de L'HPT II et d'ODR.	20
Figure 5 : Structure de la PTH.	25
Figure 6 : Différentes étapes de la synthèse de la PTH.	27
Figure 7 : Relation sigmoïdale inverse entre la calcémie ionisée et la sécrétion de la PTH.....	29
Figure 8 : Structure schématique générale des récepteurs couplés aux protéines G.	30
Figure 9 : Métabolisme de la vitamine D.....	40
Figure 10 : Régulation du métabolisme de la vitamine D.....	42
Figure 11 : Régulation de la transcription du gène codant pour la CYP24A1. ...	43

Liste des Tableaux

Tableau I : Marqueurs d'atteinte rénale	5
Tableau II : Pronostic, fréquence et stratégie de suivi des MRC selon KDIGO. .	7
Tableau III : Critères de diagnostic des atteintes osseuses associées à IRC.....	21
Tableau IV : Ostéodystrophie rénale (ODR):types, objectif thérapeutique et technique d'évaluation	22
Tableau V : Effets sélectifs de la PTH 1-84 et 7-84.	34
Tableau VI : Rythme de surveillance des paramètres biochimiques des TMO selon le stade de l'IRC.	47
Tableau VII : Fréquences de suivi de la MRC en fonction du stade selon les recommandations d'HAS	48
Tableau VIII : Recommandations de la SMN en fonction du stade de la MRC.	49
Tableau IX : Conditions pré-analytique du dosage de la PTH selon les différents kits	51
Tableau X : Variabilités inter techniques en fonction du type de tube de prélèvement utilisé pour le dosage de la PTH.....	55
Tableau XI : Etudes comparatives des techniques de dosage de deuxième et troisième génération de la PTH.....	61
Tableau XII : Réactifs les plus utilisés pour dosage de la PTH.....	63
Tableau XIII : Résultats de la PTH en ng /l. En raison de la dispersion des résultats, la moyenne de toutes les techniques est donnée à titre indicatif	65

Tableau XIV : Résultats de la PTH exprimés en multiple de la limite supérieure des valeurs usuelles indiquées dans les notices.....	68
Tableau XV : Caractéristiques des trousse de dosage immunologique selon les fabricants	74
Tableau XVI : Réactifs les plus utilisés pour doser la 25 OH Vit D	77
Tableau XVII : Résultats du dosage de la 25OHVit D	79
Tableau XVIII : Valeurs de références selon KDOQI en 2003.....	82
Tableau XIX : Cibles biologiques proposées par les KDIGO en 2017.	83



Sommaire

Introduction	1
I. Maladie rénale chronique (MRC)	3
1. Généralités sur le rein:	3
2. Définition de la maladie rénale chronique (MRC)	4
3. Classification de la MRC: KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)	6
II. Troubles minéraux et osseux liés à la MRC	10
1. Rappel physiologique du métabolisme phosphocalcique	10
1.1. Homéostasie du calcium et du phosphate.....	10
1.2. Rôle du rein dans la régulation du métabolisme phosphocalcique (Figure 2.....	13
1.2.1. . Rôle du rein dans la régulation de la calcémie:	13
1.2.2. Rôle du rein dans la régulation de la phosphatémie	15
2. Physiopathologie : troubles minéraux associés à la maladie rénale chronique.....	16
2.1. Hyperphosphatémie	16
2.2. L'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale	17
2.3. L'hyperparathyroïdie tertiaire.....	19
2.4. Désordres osseux	19
2.5. Désordres vasculaires	22
III. La PTH et la Vitamine D	25
1. Rappels sur la PTH	25
1.1. Définition	25
1.2. Métabolisme.....	25
1.3. Régulation de la sécrétion:.....	28

1.3.1. Régulation par le calcium extracellulaire	28
1.3.2. Régulation par les métabolites de la vitamine D:	31
1.3.3. Régulation par la phosphatémie:	32
1.3.4. Régulation par le magnésium extracellulaire	32
1.3.5. Autres déterminants de la sécrétion de PTH	33
1.4. Effets biologiques de la PTH et de ses différents fragments.....	33
1.4.1. Effets au niveau du rein:	35
1.4.2. Effets au niveau de l'os:	35
1.4.3. Effets au niveau de l'intestin:.....	36
1.4.4. Effets au niveau du pancréas	36
2. Rappels sur la vitamine D	36
2.1. Définition	36
2.2. Métabolisme.....	37
2.2.1. Biosynthèse de la vitamine D3	37
2.2.2. Catabolisme de la vitamine D3.....	39
2.3. Régulation du métabolisme	40
2.3.1. Régulation de la synthèse	40
2.3.2. Régulation du catabolisme.....	43
2.4. Rôles biologiques.....	44
3. Dosage de la PTH et de la vitamine D.....	45
4. Phase pré analytique	46
4.1.1. Juste prescription de PTH et de la Vitamine D au cours de la MRC : Recommandations	46
4.1.2. Conditions préanalytiques du dosage de la PTH.....	50
4.1.3. Conditions préanalytiques du dosage de la vitamine D	56

4.2. Phase analytique	57
4.2.1. Dosage de la PTH	57
4.2.1.1. Techniques de première génération	57
4.2.1.2. Techniques de deuxième génération	58
4.2.1.3. Techniques de troisième génération	59
4.2.1.4. Quelle génération de dosage de PTH choisir en pratique clinique chez les patients IRC?.....	60
4.2.1.5. Exemple de résultats d'annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale : PTH (ansm 2015).....	62
4.2.2. Dosage de la vitamine D.....	71
4.2.2.1. Méthodes immunologiques	73
4.2.2.2. méthodes séparatives	75
4.2.2.3. Exemple de résultats d'annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale : la vitamine D (ansm 2015)	75
4.3. Phase post analytique: Valeurs de référence de la PTH et de la Vitamine D en cas de MRC	82
CONCLUSION.....	84
RESUMES.....	86
BIBLIOGRAPHIE	90



Introduction

La maladie rénale chronique (MRC) est un problème mondial de santé publique à cause de sa prévalence, de ses diverses complications cliniques dévastatrices, ainsi que l'augmentation de risque de la mortalité cardiovasculaire.

La perte progressive de la fonction rénale s'accompagne dès les stades précoces de troubles minéraux et osseux (TMO-MRC) ainsi qu'un déséquilibre de plusieurs facteurs hormonaux, dont principalement la forme active de la vitamine D (1,25 dihydroxy vitamine D ou calcitriol), l'hormone parathyroïdienne (PTH) et également des facteurs de découverte récente tel le FGF23 (fibroblast growth factor 23) et le facteur Klotho. Ainsi le dosage du calcium, du phosphore, de la vitamine D et de la PTH sont indispensables pour le suivi biologique de la MRC. Cependant, la non standardisation des dosages de la Vitamine D et de la PTH impacte la définition consensuelle d'objectifs thérapeutiques à respecter pour tous les patients.

Les objectifs de ce travail sont:

- ❖ Déterminer la relation entre les différentes perturbations du métabolisme phosphocalcique et la MRC.
- ❖ Préciser les mécanismes physiopathologiques des TMO-MRC ainsi que leurs complications.
- ❖ Détailler les sous processus du dosage de la vitamine D et de la PTH : pré analytique, analytique et post analytique.

I. Maladie rénale chronique (MRC)

1. Généralités sur le rein:

Le rein est un organe vital, pair, placé au niveau de la partie postérieure de l'abdomen de part et d'autre de la colonne vertébrale sous les dernières côtes.

Chaque rein comporte deux régions : le cortex, où se trouvent les glomérules (assurant la filtration des déchets), et la médulla, dont l'extrémité se projette dans le calice. L'unité fonctionnelle du rein est le néphron constitué du glomérule de tubules (fig1).

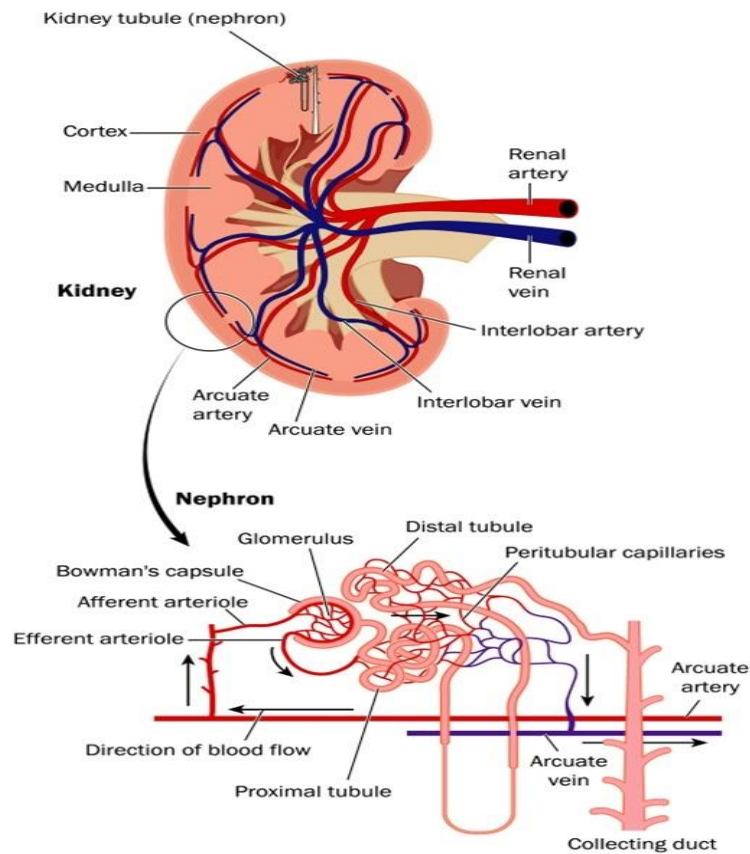


Figure 1 : Coupe longitudinale du rein et son unité fonctionnelle[1].

Les reins exercent plusieurs fonctions :

- Epuration sélective.
- Régulation de l'homéostasie hydro-électrolytique et acido-basique.
- Participation à la régulation de la pression sanguine artérielle.
- Fonction métabolique.
- Fonctions endocrines [2]:
 - La rénine, produite par l'appareil juxta glomérulaire.
 - L'érythropoïétine, produite par les cellules péri-tubulaires sous l'effet de l'hypoxie.
 - L'hydroxylation par 1-alpha hydroxylase de la vitamine D inactive en vitamine D active (1-25 OH vitamine D3).
- Fonctions autocrines du rein: de nombreuses substances biologiques sont synthétisées par le rein et assurent le contrôle paracrine de plusieurs fonctions : transport, activités métaboliques, et la croissance des cellules rénales [3].

2. Définition de la maladie rénale chronique (MRC):

La MRC est définie, indépendamment de sa cause, par la persistance au-delà de 3 mois des marqueurs d'atteinte rénale (tableau I), et/ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) au-dessous de 90 ml/min/1,73 m² [4], [5].

Tableau I : Marqueurs d'atteinte rénale [6].

Protéinurie	> 300 mg/j
Albuminurie	30 à 300 mg/j
Leucocyturie (en dehors d'une infection)	> 5 10 ³ /mL ou 5/mm ³
Hématurie (élimination d'une cause urologique)	> 5 10 ³ /mL ou 5/mm ³
Anomalies du parenchyme rénal à l'échographie	(petit rein, hydronéphrose, atrophie segmentaire. . .)
Anomalies histologiques	(lésions vasculaires, interstitielles. . .)

L'IRC est définie par une diminution permanente et irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG) au-dessous de 60 ml/min/1,73 m²[7]. L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) dont la prévalence est de l'ordre de 1 pour 1 000, nécessite une thérapie de suppléance (transplantation rénale et/ou l'épuration extrarénale : hémodialyse ou dialyse péritonéale. Chaque année en France, environ 9 500 personnes débutent un traitement de suppléance [4].

Au Maroc, selon la SMN (société marocaine de néphrologie, 2011) l'incidence de l'IRCT est estimée entre 100 et 150 nouveaux patients/million d'habitants/an (soit \approx 3000 à 4500 Marocains arriveraient chaque année au stade

terminal de la MRC). La prévalence est de 167 cas/million d'habitant, avec environ 8000 à 10000 patients sous thérapie de suppléance rénale (plus de 95% en hémodialyse classique dans plus de 180 centres de dialyse)[8], [9].

3. Classification de la MRC: KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)

La classification des MRC selon KDIGO consiste à classer les patients en fonction du DFG en 6 stades de gravité :

- **G1** > 90 ml/ min/1,73 m²,
- 60 < **G2** < 89 mL/min/1,73 m²,
- **G3** se divise en deux sous-stades en raison d'un risque associé très différent : 45 < **G3a** < 59 mL/min/1,73 m² et 30 < **G3b** < 44 mL/min/1,73 m²)
- 15 < **G4** < 29 mL/min/1,73 m²
- **G5** < 15 mL/min/1,73 m². Ce stade est affecté d'un suffixe D pour les patients dialysés.

Le suffixe T est attribué pour les patients transplantés : G1T à G5T selon la fonction rénale.

L'association par le KDIGO de l'estimation du DFG et de l'albuminurie (exprimée en mg/g de créatinine urinaire) permet d'établir le pronostic des patients ayant une MRC et permet également de proposer une stratégie de leur suivi (tableau II).

Tableau II : [5]: Pronostic, fréquence et stratégie de suivi des MRC selon KDIGO.

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

Risque de progression: faible (vert), modéré (jaune), important (orange), très important (rouge)
Kidney inter., Suppl. 3, 2013

Pour l'estimation du DFG, plusieurs formules peuvent être utilisées, notamment :

- **La formule de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study)[10]:**

L'estimation de DFG selon la formule de MDRD tient en compte l'âge, le sexe, l'ethnie, l'urémie, l'albuminémie et la créatinine. Le résultat est rendu normalisé en surface corporelle ml/min/1,73m².

$$\text{DFG} = a \times 170 \times (\text{créatinine mg/dl})^{0,999} \times (\text{âge})^{0,176} \times (\text{urée mg/dl})^{0,17176} \times (\text{albumine g/dl})^{0,318}$$

avec: **a** = 1 chez l'homme, 1,21 chez sujet d'origine africaine et 0,742 chez la femme.

- **La formule de MDRD "simplifiée" appliquée avec un dosage standardisé IDMS de la créatinine** [11]: En ml/min/1,73m²

$$\text{DFG} = a \times 175 \times (\text{créatinine mg/dl})^{1,154} \times (\text{âge})^{0,203}$$

L'estimation de DFG par la formule de MDRD a été validée pour les patients entre 18 et 70 ans, et reste probablement valable au-delà de 70 ans.

- **La formule de CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology collaboration) avec un dosage standardisé IDMS de la créatinine**[12].

❖ **Femme**

•Créat ≤ 62 μmol/L

$$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = A \times [(\text{PCr}/88,4) / 0,7]^{-0,329} \times (0,993)^{\text{Âge}}$$

•Créat > 62 μmol/L

$$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = A \times [(\text{PCr}/88,4) / 0,7]^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Âge}}$$

❖ **Homme**

•Créat ≤ 80 μmol/L

$$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = B \times [(\text{PCr}/88,4) / 0,9]^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Âge}}$$

•Créat > 80 μmol/L

$$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = B \times [(\text{PCr}/88,4) / 0,9]^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Âge}}$$

A: 144 si femme de race blanche, 166 si femme de race noire

B: 141 si homme de race blanche, 163 si homme de race noire

Cette formule est plus précise par rapport au MDRD et elle devrait la remplacer en usage clinique de routine. Elle est plus correcte pour les clairances de la créatinine >60 ml/min/1,73 m² [13] et a été validée pour une population de sujets normorénaux.

Autres formules d'estimation du DFG :

❖ L'équation de la cystatine C CKD-EPI (2012) [13]:

La cystatine C est une protéine de 16 Kda, produite d'une façon constante par toutes les cellules nucléées, librement filtrée et réabsorbée par le tube contourné proximal. Sa concentration dépend totalement de DFG.

Pour une valeur de cystatine C sérique : Scys \leq 0,8 mg/l

$$\text{DFG} = 133 \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{Age}} [\times 0.932 \text{ si femme}]$$

Pour une valeur de cystatine C sérique : Scys $>$ 0,8 mg/l

Le taux de cystatine C est influencé par : l'inflammation, les troubles thyroïdiens, le tabac...

❖ CKD-EPI combinée cystatine C et créatinine (2012) [13]:

$$\text{DFG} = 135 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-0.601} \times \min(\text{Scys}/0.8, 1)^{-0.375} \times \max(\text{Scys}/0.8, 1)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 0.969 \text{ si femme}] [\times 1.08 \text{ if black}]$$

Avec : Scr : créatinine sérique en $\mu\text{mol/L}$.

Scys : cystatine sérique.

K : femme = 0,7, homme = 0,9.

II. Troubles minéraux et osseux liés à la MRC

L'altération progressive de la fonction rénale s'accompagne de troubles minéraux et métaboliques regroupés sous le terme de « troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique ou CKD-MBD pour « chronic kidney disease - mineral and bone disorders » [14].

En effet, le rein, le tissu osseux et l'intestin sont les principaux organes impliqués dans la régulation et le maintien de l'équilibre de la calcémie et de la phosphatémie ainsi que la teneur phosphocalcique du squelette. En plus de ces trois organes le métabolisme phosphocalcique fait intervenir plusieurs hormones à savoir la forme active de la vitamine D (1,25 diOH vitamine D ou calcitriol), la parathormone (PTH), mais également des facteurs de découverte récente: le FGF23 (fibroblast growth factor 23) et Klotho.

1. Rappel physiologique du métabolisme phosphocalcique [14], [15]

1.1. Homéostasie du calcium et du phosphate

Le calcium et le phosphate représentent l'un des ions les plus indispensables pour l'organisme. Ils jouent un rôle essentiel dans de nombreux processus biologiques, à savoir: la minéralisation osseuse (ils constituent l'élément biochimique de base de l'hydroxyapatite donnant à l'os sa rigidité), la coagulation sanguine, la conduction de l'influx nerveux, la contraction musculaire ainsi que la régulation de l'activité cardiaque pour le calcium. Le phosphate quant à lui est impliqué dans le métabolisme énergétique cellulaire (ATP), la synthèse de l'ADN et du signal intracellulaire (AMPc), le maintien de l'équilibre acido-basique, il assure également certaines activités enzymatiques (phosphatases...). En raison de leurs importance et afin qu'ils puissent assurer

ses différentes fonctions, plusieurs mécanismes biologiques sont mis en jeu pour maintenir ces deux ions dans des intervalles étroits, la calcémie (2,2-2,6 mmol/L) et la phosphatémie (0,8-1,4 mmol/L) chez l'adulte, car toute modification peut avoir des répercussions graves sur l'organisme.

Le corps humain adulte contient environ 1kg (1000g) de calcium dont 99,9% est stocké au niveau de l'os (principal réservoir du calcium et du phosphore, sous forme de cristaux d'hydroxyapatite $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$), et 0,1% au niveau sanguin. Le calcium plasmatique se répartit en une fraction liée aux protéines plasmatiques (essentiellement albumine et globuline) et qui est de l'ordre de 40%, et une fraction libre, diffusible, non liée aux protéines plasmatiques et qui est de l'ordre de 60% dont environ la moitié sous forme de calcium ionisé (ultrafiltrable) ce dernier représente la fraction "biologiquement active" avec une concentration physiologique de 1,1 à 1,35 mmol/L.

Les phosphates au niveau du plasma existent sous deux formes: organique (phospholipides, ATP, ADP...) et minérale. 10% du phosphate se trouve lié aux protéines plasmatiques, 55% sous forme ionisée et 35% associé à des cations.

L'équilibre de la balance phosphocalcique est articulé autour de trois principaux organes, notamment l'intestin par sa capacité à absorber le calcium et le phosphate à travers la muqueuse intestinale et le rein par sa capacité à excréter ou à réabsorber les deux ions en fonction des besoins de l'organisme, ses deux organes assurent une régulation de la calcémie et de la phosphatémie à court terme, en revanche l'os assure une régulation à moyen et long terme via le remodelage osseux.

La gestion du pool phospho-calcique est sous contrôle hormonale, principalement la PTH et la forme active de la vitamine D (1-25 dihydroxy-

vitamine D3). La PTH est une hormone hypercalcémiant et hypophosphatémiant agit par trois mécanismes:

- Elle stimule la libération du calcium et du phosphore par l'os, par le recrutement et l'activation des ostéoclastes.
- Elle stimule également la réabsorption tubulaire distale du calcium, et inhibe la réabsorption tubulaire proximale du phosphore.
- La PTH stimule indirectement l'absorption intestinale du calcium, en activant la 1-alpha hydroxylase rénale qui est une enzyme clé pour l'obtention de la forme active de la vitamine D (augmente l'absorption du calcium et exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de la PTH).

La vitamine D, qu'elle soit d'origine endogène ou exogène, subit une activation par double hydroxylation, en position 25 au niveau hépatique et en position 1 au niveau rénal, cette dernière est stimulée par la PTH, l'hypophosphatémie ainsi que les faibles apports en calcium. La forme active de la vitamine D agit au niveau de tube contourné distal (TCD) en augmentant la réabsorption du calcium, au niveau de l'intestin grêle en stimulant son absorption, et au niveau de l'os en stimulant la résorption osseuse.

La calcitonine est une hormone peptidique sécrétée par les cellules folliculaires de la thyroïde, possède un effet antagoniste de la PTH, à savoir une action hypophosphatémiant et hypocalcémiant, par diminution de la résorption osseuse en inhibant les ostéoclastes, ainsi que l'augmentation de l'excrétion rénale du calcium.

1.2. Rôle du rein dans la régulation du métabolisme phosphocalcique

(Figure 2)

1.2.1. Rôle du rein dans la régulation de la calcémie:

Dans le rein, uniquement la fraction ultra-filtrable du calcium plasmatique total (Ca^{2+} et le calcium soluble non ionisé) est capable de passer à travers la barrière glomérulaire. Dans les conditions normales, la quantité de calcium filtré quotidiennement par les glomérules est très considérable (environ 10000 mg/jour de calcium plasmatique), 9800 mg/jour est réabsorbé et seulement 200 mg de calcium initialement filtré est éliminé dans les urines.

La quasi-totalité de calcium filtré au niveau glomérulaire sera ensuite réabsorbé progressivement tout au long des différents segments du tubule rénal:

- Au niveau de TCP: 50 à 60 % du calcium ultrafiltré sera réabsorbé passivement par voie para-cellulaire (réabsorption parallèle à celle du sodium) grâce à une électropositivité luminale et via la protéine canal intercellulaire « la paracelline 1 ».

- La branche ascendante de l'anse de Henlé assure la réabsorption de 20 à 25% du calcium ultrafiltré.

- Au niveau de TCD: le reste du calcium filtré sera ensuite réabsorbé activement au travers les cellules de TCD. Au pôle apical, le transport s'effectue par les canaux à calcium TRPV5. Dans le cytoplasme, le Ca^{2+} sera transporté par la calbindine D28k entre le pôle apical et basolatéral. L'efflux de calcium du pôle basolatéral vers le compartiment sanguin s'effectue par les échangeurs $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX1) et les pompes membranaires à calcium ATP dépendante.

- Le tube collecteur assure la réabsorption de 5% de Ca^{2+} filtré.

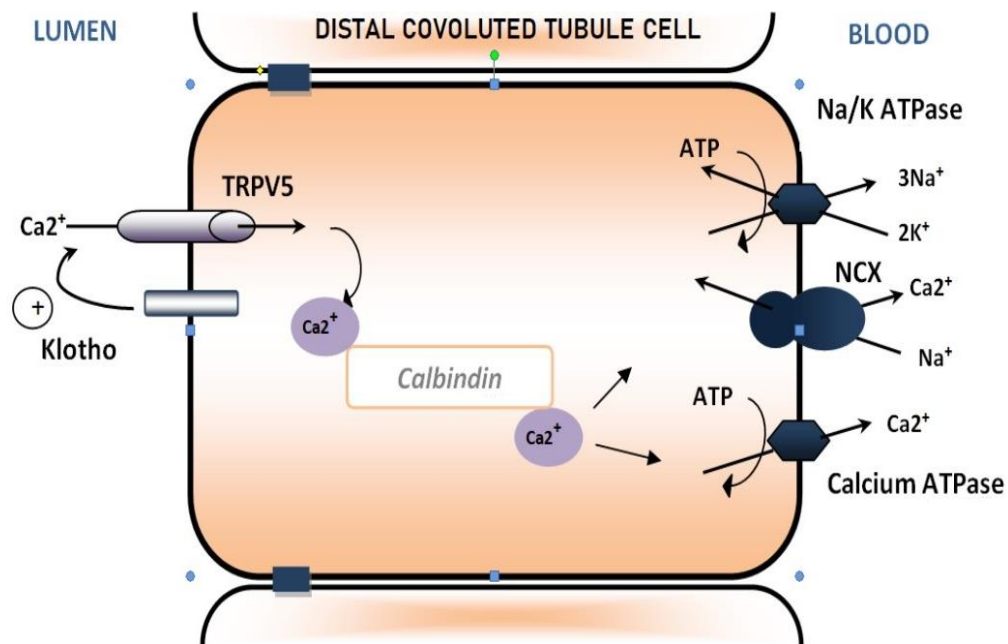


Figure 2 : Mécanismes de réabsorption tubulaire du calcium filtré [15].

De ce fait, le rein joue un rôle très important dans la régulation de l'homéostasie de la calcémie en assurant une adaptation très fine de l'élimination urinaire de calcium en fonction des besoins de l'organisme. Cette régulation rénale est sous contrôle hormonal, principalement la PTH qui agit d'une part en augmentant la perméabilité paracellulaire du Ca^{2+} dans les différents segments du tubule rénal, ainsi qu'au niveau des TCP et TCD. D'autre part, la PTH induit une augmentation coordonnée des protéines impliquées dans la réabsorption du Ca^{2+} , tel que: TRPV5, NCX1 et la calbindine D28k. Le calcitriol quant à lui, agit sur le TCD en augmentant l'expression de ses protéines de transport (TRPV5).

1.2.2. Rôle du rein dans la régulation de la phosphatémie

Le phosphate est l'un des éléments relativement abondant dans l'alimentation, l'organisme doit donc assurer son équilibre et pouvoir l'éliminer en fonction des besoins. Le rein excrète chaque jour environ 25 à 33 mmol (750 à 1000mg). La réabsorption du phosphate a lieu essentiellement au niveau TCD (85%) via un mécanisme secondairement actif, impliquant quatre co-transporteurs sodium/phosphate (NPT2a, NPT2c, NPT1, Pit 3), présents au pôle apical des cellules tubulaires, et qui dépendent de l'activité de la pompe Na/K ATPase. Environ 10% du phosphate sera réabsorbée au niveau de TCD.

Comme pour la régulation du calcium, celle du phosphate est également sous contrôle hormonal, notamment la PTH qui agit sur les co-transporteurs et diminue de ce fait la réabsorption rénale du phosphate et donc la phosphatémie. Le FGF23, est une hormone de 251 aa, sécrétée par les ostéocytes (produite majoritairement au niveau osseux) et qui se fixe sur les récepteurs FGF-R. Ce récepteur interagit avec une protéine membranaire appelée "klotho" (co-récepteur qui confère une spécificité d'interaction entre le FGF23 et son récepteur. Une telle réaction est nécessaire pour l'action biologique de FGF23 qui consiste à diminuer la capacité de la réabsorption rénale du phosphate en inhibant l'expression des co-transporteurs (NPT2a, NPT2c). En plus de l'effet hypophosphorémiant, le FGF23 réduit également la calcitriolémie en inhibant puissamment l'enzyme 1- α -hydroxylase et donc une baisse de synthèse de calcitriol.

2. Physiopathologie : troubles minéraux associés à la maladie rénale chronique

2.1. Hyperphosphatémie

L'altération de la fonction d'excrétion rénale au cours du stade initial de la MRC, entraîne une rétention du phosphate et donc une hyperphosphatémie. L'organisme réagit pour compenser cette hyperphosphatémie en diminuant son réabsorption tubulaire grâce à l'augmentation de la sécrétion de FGF23 par le tissu osseux. La phosphatémie reste ainsi normale, voire basse (système de compensation pour lutter contre la rétention du phosphate). L'élévation de la concentration sérique de FGF23 est observée dès les stades précoces de l'IRC et même chez les patients asymptomatiques d'atteinte rénale, pour qu'elle atteigne un seuil beaucoup plus élevé au stade terminal de la MRC, ceci est expliqué d'une part par une augmentation d'expression de FGF23 par les ostéoblastes et les ostéocytes et d'autre part par un défaut d'élimination rénale[15]. Tant que le débit de filtration glomérulaire est supérieur à 30-40 mL/min, il n'y a pas de modification des concentrations plasmatiques du calcium ou de phosphate. En revanche, pour un DFG < 30 mL/min on note une hyperphosphatémie significative non compensée avec élévation de la concentration de FGF23 qui provoque l'inhibition de la 1- α -hydroxylase rénale et donc une réduction de la calcitriolémie. Ceci a des conséquences, notamment une diminution de l'absorption intestinale du phosphate et de calcium avec une tendance à une hypocalcémie. Cette hypocalcémie engendre une hyperparathyroïdie qui sera entretenue par le déficit en calcitriol (due à la diminution du rétrocontrôle sur la PTH).

2.2. L'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale

L'hyperparathyroïdie représente l'une des manifestations biologiques la plus marquante des troubles minéraux et osseux associée à la maladie rénale chronique (TMO-MRC). Elle survient systématiquement chez les patients souffrant d'IRC dès que la filtration glomérulaire diminue avec un DFG de la créatinine < 60 ml/min. Elle est de ce fait appelée hyperparathyroïdie secondaire (HPT II). Elle se caractérise initialement par une élévation de la PTH avec une tendance hyperphosphatémique et une diminution de la calcémie avec déficit en calcitriol.

Ainsi, au stade précoce d'IRC, l'augmentation de la concentration de la PTH permet de normaliser la calcémie d'une part par l'activation de la réabsorption tubulaire de calcium, d'autre part par la stimulation de la 1- α -hydroxylase rénale. Plus la fonction rénale se dégrade, plus ce mécanisme de compensation devient de moins en moins efficace.

Il est à noter également que l'hyperparathyroïdie pourrait provoquer une augmentation de phosphate à l'intérieur des cellules parathyroïdiennes, qui est responsable de l'augmentation de la durée de vie de l'ARNm de la PTH, et donc une hyperprolifération de ces cellules. D'autre part, on observe au cours d'HPTII, une augmentation du set point du calcium (le taux de calcium ionisé sérique nécessaire pour induire la sécrétion de 50% de la PTH maximale), ce qui explique la persistance des concentrations élevées de la PTH pour des valeurs de calcémie normales ou élevées.

La figure 3 récapitule la physiopathologie de l'HPT II au cours de l'IRC :

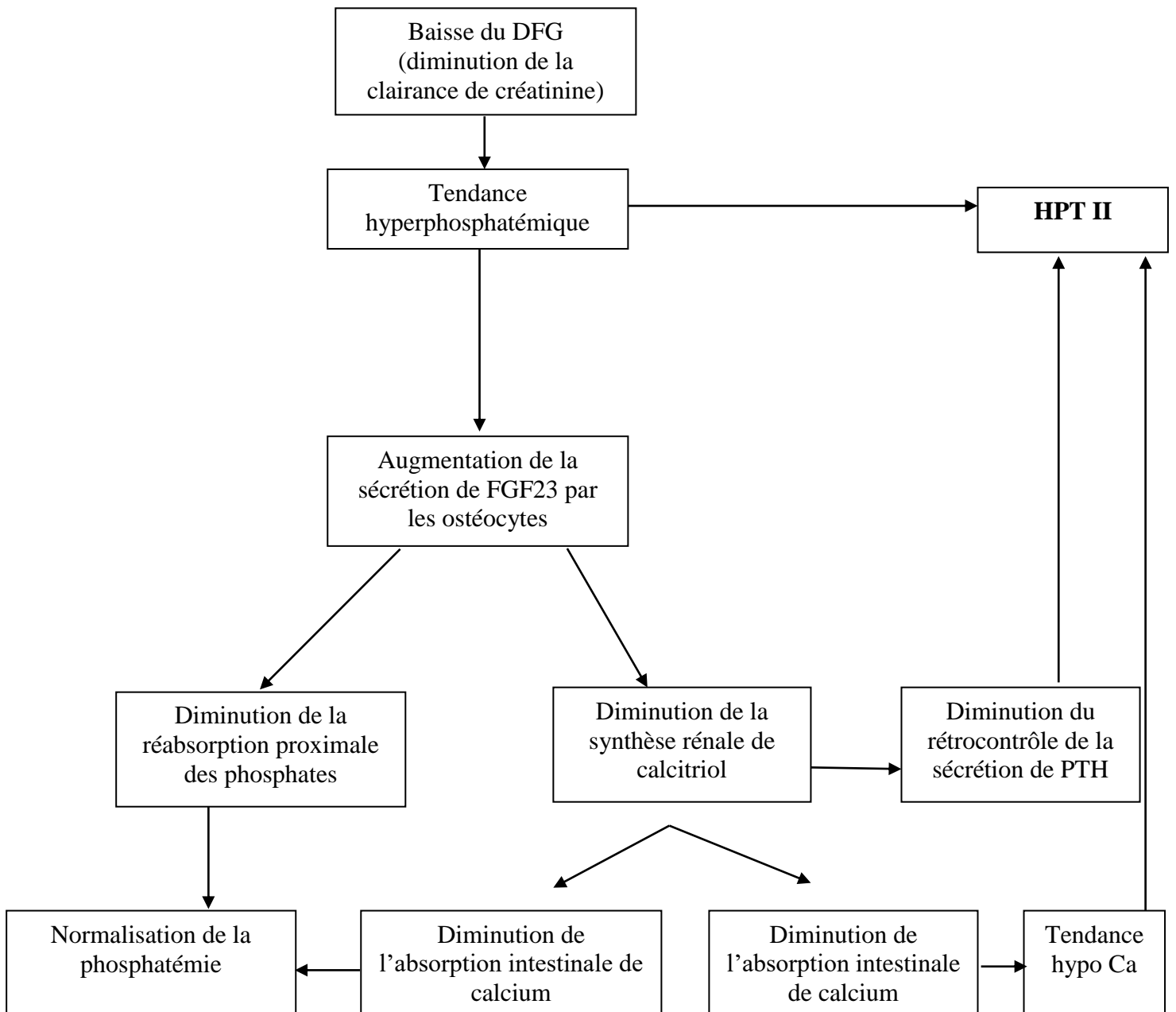


Figure 3 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de l'HPT II de l'insuffisance rénale chronique [16].

2.3. L'hyperparathyroïdie tertiaire [17]

L'hyperparathyroïdie tertiaire est définie comme une HPT II qui a duré pendant une longue période et qui s'autonomise. Elle se voit le plus souvent chez les patients atteints d'IRC. La PTH reste ainsi très élevée malgré la correction de l'hypocalcémie et la carence en vitamine D, et parfois cette hyperproduction permanente de la PTH persiste malgré une hypercalcémie. L'HPT II est causée d'une part par l'altération de l'excrétion rénale du phosphate lors de l'IRC, et d'autre part par l'incapacité à activer la vitamine D.

La prise en charge de l'hyperparathyroïdie tertiaire est avant tout chirurgicale (PTH>800 pg/ml) par une parathyroïdectomie totale ou subtotale. Elle ne répond pas au traitement agressif pour supprimer l'élévation de la PTH, les glandes parathyroïdes deviennent autonomes et mènent aux complications suivantes : hypercalcémie, prurit, calcifications extra squelettiques ainsi que les atteintes osseuses [18], [19].

2.4. Désordres osseux

La principale réserve de l'organisme en calcium et en phosphate est au niveau du tissu osseux, et qui représente de ce fait la principale cible pour corriger les troubles minéraux associés à la maladie rénale chronique. Si la diminution de débit de filtration glomérulaire se traduit par une réaction parathyroïdienne afin de maintenir l'homéostasie phosphocalcique, il est visiblement clair que celle-ci s'effectue au dépend du tissu osseux, ce qui aboutit dans certains cas à des atteintes osseuses appelées ostéodystrophie rénale (ODR). La figure 4 récapitule les principaux mécanismes physiopathologiques de l'HPT II et d'ODR.

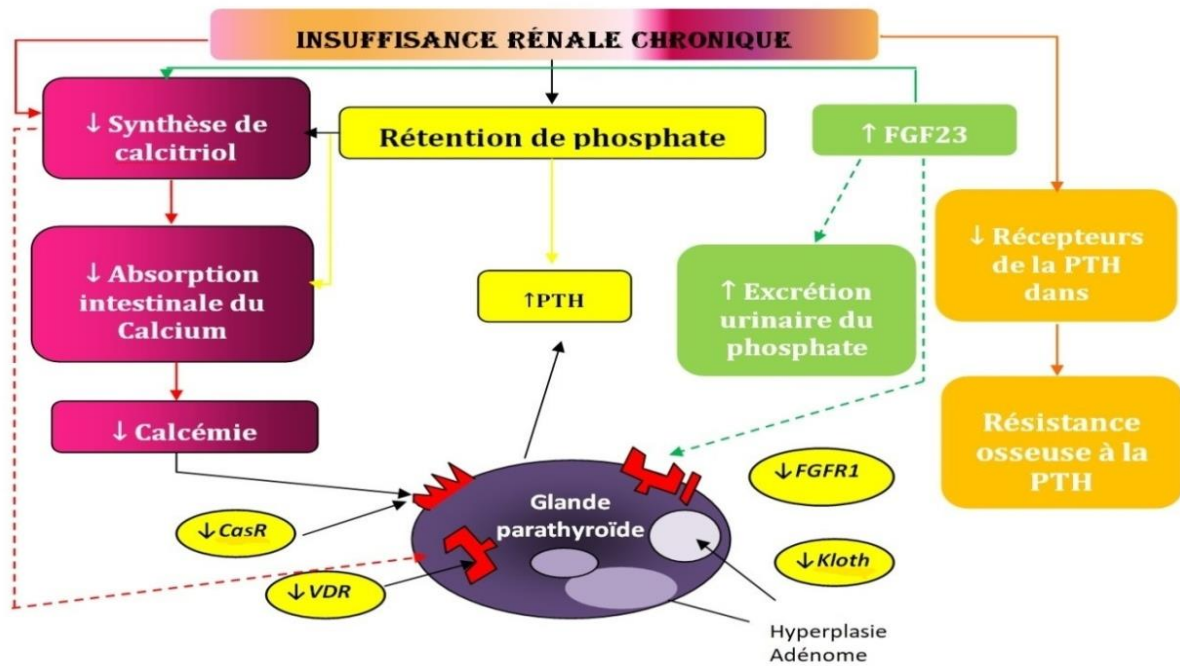


Figure 4 : [20]: Mécanismes physiopathologiques de L'HPT II et d'ODR.

Au niveau de l'os, l'HPT II entraîne l'augmentation de niveau de remodelage osseux en stimulant la formation ostéoblastique et la résorption ostéoclastique et par conséquent le développement de la porosité corticale avec des altérations précoces de la microarchitecture trabéculaire, et donc l'augmentation de la fragilité de l'os [21]. Il est à noter également que l'IRC provoque une diminution de l'expression des récepteurs de la PTH dans l'os, et donc une résistance osseuse à la PTH [22].

L'ODR affecte principalement la structure osseuse et s'aggrave au fur et à mesure de l'évolution de la MRC. On distingue:

- Les atteintes liées au niveau de remodelage osseux (turnover), soit par accélération tels que: ostéite fibreuse, ostéodystrophie mixte ou bien ostéoporose, soit par ralentissement tel que l'os adynamique.

- Les atteintes osseuses liées au trouble de minéralisation tel que l'ostéomalacie.
- Ainsi que des atteintes liées au volume osseux.

Le tableau suivant résume les différents critères de diagnostic des atteintes osseuses associées à l'IRC.

Tableau III : [14]: Critères de diagnostic des atteintes osseuses associées à IRC.

	Ostéite fibreuse	Ostéodystrophie mixte	Os adynamique	Ostéomalacie
Remodelage osseux (turnover)	Normal à élevé	Elevé	Bas	Bas
Minéralisation	Normale	Anormale	Normale	Anormale
Volume osseux	Faible à élevé	Faible à Normal	Faible à moyen	Faible à moyen

Le diagnostic différentiel de ces atteintes osseuses repose sur une étude histomorphométrique osseuse sur biopsie après un double marquage à la tétracycline, qui n'est plus effectué en routine clinique. En pratique clinique cette technique est lourde, invasive et est actuellement remplacée par des méthodes biochimiques, tel que le dosage régulier de la PTH (tous les 3 mois) chez les patients IRC, et particulièrement chez les patients dialysés, afin de

diagnostiquer et suivre les anomalies osseuses éventuellement présents en association avec l'insuffisance rénale. Les ODR peuvent être séparées en deux types en fonction de niveau de remodelage osseux et dont l'objectif thérapeutique est complètement différent l'un de l'autre (tableau IV).

Tableau IV : Ostéodystrophie rénale (ODR):types, objectif thérapeutique et technique d'évaluation [23].

Type d'ODR	ODR à haut remodelage osseux <u>EX:</u> l'ostéite fibrokystique.	ODR à bas remodelage osseux <u>EX:</u> l'ostéopathie adynamique.
Objectif thérapeutique	Réduire la sécrétion de PTH soit par calcium/dérivé actif de la vitamine D, soit avec un calcimimétique.	Pas de traitements freinateurs de la PTH,pour éviter l'aggravation des lésions et risquer des calcifications extra osseuses.
Technique de dosage de la PTH	Technique de deuxième génération.	

2.5. Désordres vasculaires

Les complications cardiovasculaires de type: dysfonctionnement endothélial, rigidité vasculaire, anomalie de remodelage vasculaire ainsi que l'hypertrophie ventriculaire gauche, surviennent fréquemment chez les patients souffrant d'IRC. Ils apparaissent dès le stades 2 de la MRC, ce qui contribue

fortement à l'augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires [50% des décès chez les patients en IRCT à cause de la maladie cardiovasculaire, dont 20% sont liés à des événements coronariens][24].

Les calcifications vasculaires sont dues à des dépôts des cristaux de phosphate et de calcium (cristaux d'hydroxyapatite) au niveau de la matrice extracellulaire des parois artérielles. On distingue en fonction de leurs localisations:

- Les calcifications de l'intima: formation des plaques d'athérosclérose, et donc risque d'accident ischémique coronarien.

- Les calcifications du média (maladie de Mönckeberg): elles s'associent à l'augmentation de la rigidité vasculaire, et par conséquent à des complications cardiaques graves, tel que: l'hypertension artérielle (HTA), l'insuffisance cardiaque (IC), les anomalies de perfusion coronarienne, et l'hypertrophie ventriculaire gauche.

- Les calcifications valvulaires (mitrale et aortique).

Plusieurs études ont permis de préciser les mécanismes physiopathologiques qui sont à l'origine de ces calcifications vasculaires. Les cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) de la média se différencient en des cellules ostéoblastiques, et perdent progressivement leur contractilité initiale, ainsi que l'expression de certains marqueurs tels que, l'alpha actine, la chaîne lourde de la myosine et la protéine SM22. En revanche, on note la stimulation d'expression de certains facteurs de transcription spécifiques aux cellules ostéoformatrices, notamment les facteurs CBFA1/RUNX2 qui activent les protéines ostéoblastiques comme la phosphatase alcaline (enzyme de

minéralisation).La dédifférenciation des CMLV peut être stimulée par plusieurs facteurs tels :les cytokines, les LDL oxydés et notamment le phosphate et le calcium comme dans le cas de la MRC.

En effet, le phosphate inorganique représente un puissant inducteur de la minéralisation osseuse ostéoblastique ainsi qu'un puissant stimulant de la calcification vasculaire. Plusieurs données cliniques et des études expérimentales ont établi le lien entre le phosphate et le risque de calcification vasculaire. En effet, la mise en culture des CMLV dans un milieu enrichi en phosphate inorganique à des concentrations élevées (comme celles observées en cas IRC > 2,5 mmol/L), rend ces cellules capables d'acquérir en quelques jours le phénotype "osteoblast-like" avec l'augmentation d'expression des corécepteurs membranaires de phosphate (sodium dépendants) PIT-1 et PIT-2,et donc une augmentation de la concentration intracellulaire de phosphate, ce qui va entraîner une augmentation de l'expression des facteurs de transcription CBFA1/RUNX2.Après cette transformation, les cellules dites "osteoblast-like" accumulent des vésicules matricielles du phosphate et du calcium qui seront libérées au niveau des sites de minéralisation dans le milieu extracellulaire. Ceci peut induire l'apoptose des CMLV et accélérer de ce fait le dépôt des cristaux d'hydroxyapatite. Il apparaît clairement que l'hyperphosphatémie (situation fréquente chez les patients souffrant IRC) est l'un des puissants inducteurs de la calcification vasculaire.

III. La PTH et la Vitamine D

1. Rappels sur la PTH

1.1. Définition[25]

La PTH est une hormone synthétisée et sécrétée par les quatre glandes parathyroïdes situées derrière la glande thyroïde. Elle est de nature polypeptidique, monocaténaire, exempte de pont disulfure, non glycosylée et comporte 84 acides aminés (84 aa) (figure 5). Son poids moléculaire est environ 9500 daltons. Chez l'homme, le gène de la PTH se situe sur le bras court du chromosome 11.

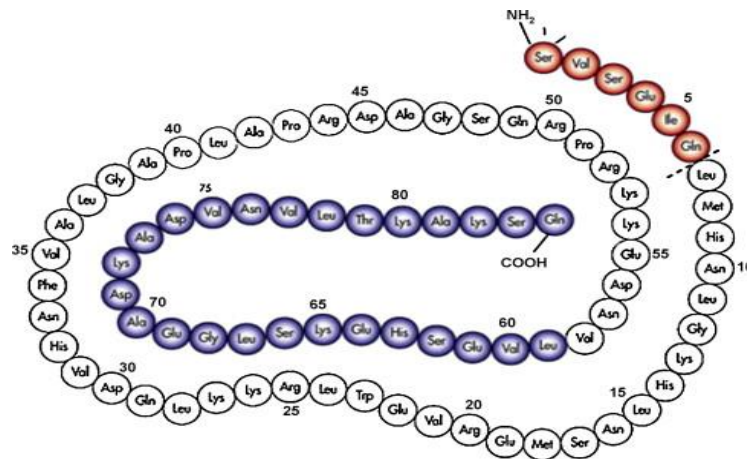


Figure 5 : [25]:Structure de la PTH.

1.2. Métabolisme [26]

La PTH est initialement synthétisée sous forme d'une préprohormone de 115 aa, à l'origine de la pro-PTH (90 aa), elle-même précurseur de la PTH (84 aa) par des clivages enzymatiques successifs de séquences d'acides aminés [27].

La synthèse de la préprohormone a lieu vraisemblablement dans les ribosomes accolés à la membrane du réticulum endoplasmique ; la molécule, en

cours de synthèse est dirigée ensuite à l'intérieur du réticulum endoplasmique (ce transfert est une étape obligatoire dans le processus de synthèse de la PTH, il est guidé par une séquence signal hydrophobe de 25 acides aminés). A l'intérieur du réticulum endoplasmique se produit le clivage de cette séquence par destruction de la liaison glycine-lysine aboutissant ainsi à la formation de la pro-PTH. Le peptide leader est rapidement dégradé après le clivage.

La pro-PTH est ensuite acheminée du réticulum endoplasmique à l'appareil de Golgi, où elle va subir le clivage des six acides aminés initiaux, aboutissant enfin à la formation de PTH (Ce transfert vers l'appareil de Golgi nécessite l'intégrité des microtubules, ainsi que la présence d'énergie), l'hexapeptide libéré est dégradé par la carboxypeptidase B.

La PTH formée sera stockée dans les granules sécrétoires. Il existe deux types de granules: l'un contient uniquement la PTH intacte, et l'autre contient à la fois la PTH ainsi que les cathepsines B et H (La cathepsine B clive la PTH intacte en un fragment carboxyterminal (PTH 37-84) et un mélange de fragments aminoterminaux).

Dans le sang périphérique, l'hormone est clivée en deux fragments : le principal carboxyl-terminal inactif, le deuxième aminoterminal biologiquement actif. Sa demi-vie est brève : environ 30 minutes.

Le processus de biosynthèse de la PTH dure 15 à 20 minutes (depuis la transcription du gène au clivage de la pro-PTH en PTH). La figure 6 récapitule les différentes étapes de la synthèse de la PTH.

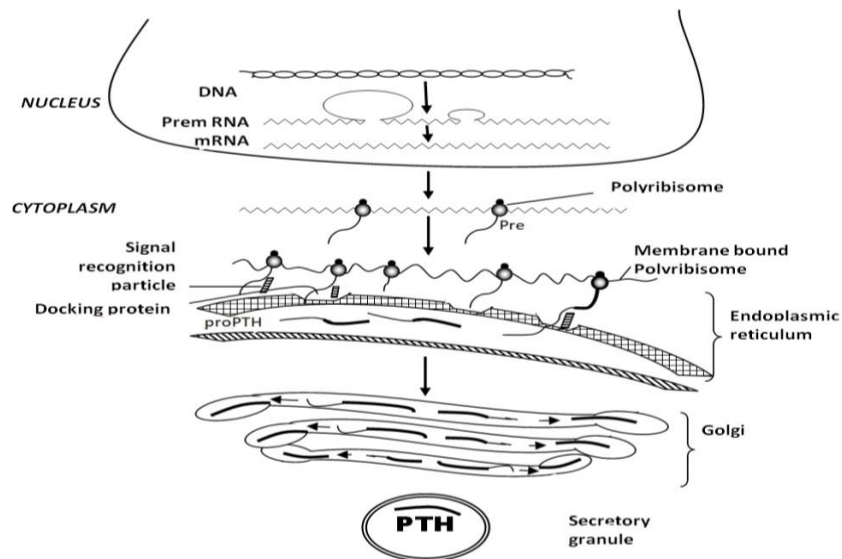


Figure 6 : [28]:Différentes étapes de la synthèse de la PTH.

Différent fragments de PTH sont décrits [29] :

- La partie N terminale de la PTH (1-84) est décrite comme la seule partie biologiquement active sur l'élévation de la calcémie [30]. Cependant, il existe d'autres types de fragments qui sont depuis longtemps considérés comme dépourvus d'activité biologique, ce qui est remis en cause actuellement [31].

- Le fragment 7-84 qui est le plus abondant, et qui représente chez les patients normocalciques environ 20% de la PTH mesurée par une technique de dosage de la deuxième génération. Au cours de la MRC, leur proportion est beaucoup plus élevée (50%)[32].

- Plusieurs autres fragments ont été décrits, notamment : 4-84, 8-84, 10-84, 15-84 ainsi que la 1-34, possédant des activités biologiques similaires voire même antagonistes.

1.3. Régulation de la sécrétion:

La sécrétion de la PTH est modulée principalement par la variation de la concentration sérique du calcium ionisé, mais également par plusieurs déterminants, qui sont d'une importance variable, à savoir le calcitriol qui est un inhibiteur direct de la transcription du gène codant pour la PTH, et le phosphate qui agit en stimulant la sécrétion de cette hormone; probablement par action directe sur les cellules parathyroïdiennes mais dont le mécanisme n'est pas encore connu.

1.3.1. Régulation par le calcium extracellulaire

La calcémie totale se répartit dans le corps en une fraction liée aux protéines plasmatiques et qui représente 40%, et une fraction libre non liée aux protéines plasmatiques qui est de l'ordre de 60%, principalement composée de calcium ionisé (Ca^{2+}) (environ 50% de calcium total). C'est la seule fraction du calcium "biologiquement active" [14].

Une relation sigmoïde inverse a été démontrée, in vivo [26], [33], et in vitro [34] entre la concentration de calcium ionisé (Ca^{2+}) extracellulaire et la sécrétion de PTH (Figure 7). Cette relation peut être expliquée par les paramètres suivants [35]:

- Taux de sécrétion maximale de PTH: qui représente la réserve de sécrétion des glandes parathyroïdes lors d'une hypocalcémie aiguë suffisamment intense.

Taux de sécrétion minimale de PTH: n'est jamais nul, ce qui montre qu'il existe un niveau basal de sécrétion de PTH malgré une concentration élevée de la calcémie ionisée [36].

- Point moyen de sécrétion ou Set-point calcium: est défini comme la valeur de calcium ionisé sérique pour laquelle la sécrétion de la PTH représente la moitié de la suppression maximale[14]. La valeur normale de Set-point est de 1,10 à 1,15 mmol/l [34], [37], valeur proche de la concentration du Ca^{2+} extracellulaire à jeun (1,15 à 1,35 mmol/l). Le set point du Ca est augmenté dans l'hyperparathyroïdie secondaire (HPT II) de la MRC et il semble que la courbe calcium/PTH soit déplacée vers la droite, ce qui contribuerait chez les patients urémiques à l'augmentation de la concentration sérique de PTH malgré des valeurs élevées de calcémie [38].

- la pente maximale: au voisinage du set-point, ceci indique qu'une faible variation de la calcémie ionisée est susceptible d'entraîner de fortes variations de la sécrétion de PTH, permettant ainsi de maintenir la calcémie ionisée à l'intérieur des valeurs étroites [14].

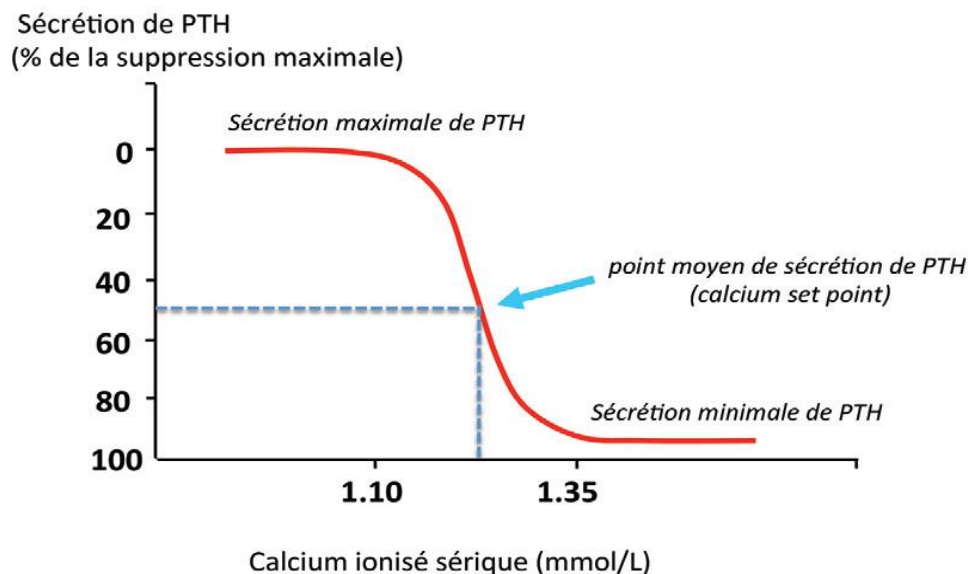


Figure 7 : [14]:Relation sigmoïdale inverse entre la calcémie ionisée et la sécrétion de la PTH.

- Mécanismes cellulaires de la relation parathormone-Ca²⁺ extracellulaire:

La réponse des cellules parathyroïdiennes à la variation de la concentration de la calcémie ionisée est modulée par un récepteur, exprimé par les cellules parathyroïdiennes et appelé récepteur du calcium ou CaSR (pour Calcium-Sensing Receptor)[39], [40]. Il s'agit d'un récepteur couplé à la protéine G, possédant 1 078 aa, et codé par un gène qui se situe sur le chromosome 3 (chez l'humain) [41], et dont le ligand naturel est un ion (calcium)[42]. CaSR est exprimé à la membrane plasmique, sous forme de dimère, avec un domaine aminoterminal extracellulaire qui interagit avec les ions calcium, sept domaines transmembranaires et un domaine carboxyterminal intracellulaire permettant le couplage aux voies de signalisation intracellulaire [43].

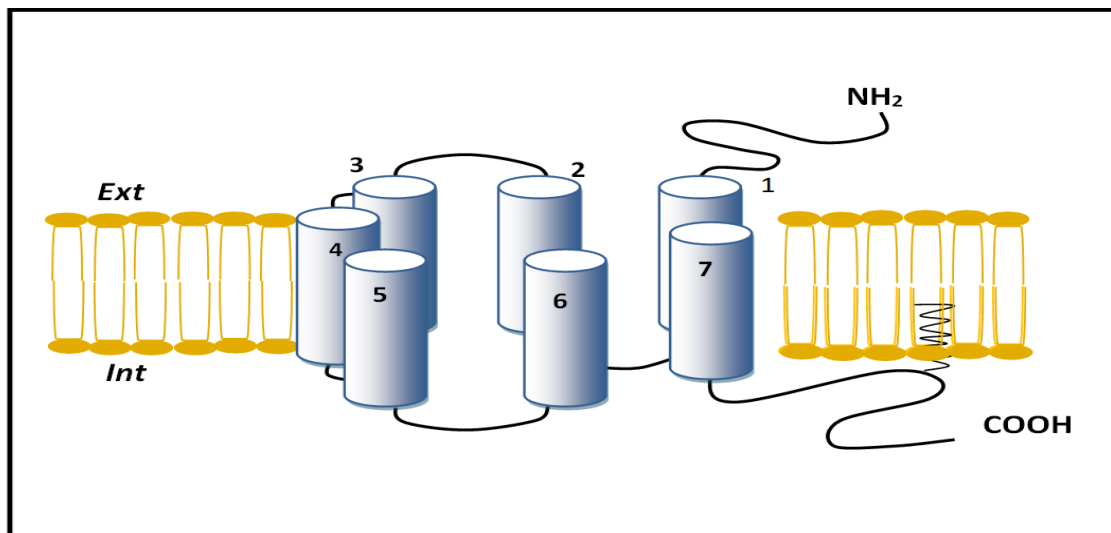


Figure 8 : [44]: Structure schématique générale des récepteurs couplés aux protéines G.

Une concentration élevée de la calcémie ionisée active le CaSR, provoque ainsi l'initiation d'une voie de signalisation qui se traduit par la dégradation de la PTH dans les vésicules de stockage et la sécrétion par les

parathyroïdes des fragments inactifs de PTH, ne contenant pas les acides aminés de la partie N-terminale de la PTH et donc l'inhibition de la libération de PTH [45]. Par ailleurs une calcémie ionisée faible a des effets opposés sur la sécrétion de PTH dans les minutes qui suivent les changements [35], [36].

1.3.2. Régulation par les métabolites de la vitamine D:

Plusieurs études suggèrent que la forme active de la vitamine D (calcitriol) possède un effet direct sur la synthèse et la sécrétion de la PTH. En effet, une expérience réalisée sur les poussins et les rats montre qu'après l'administration intraveineuse de $[H^3]1,25(OH)2D3$, une accumulation marquée de la radioactivité dans les noyaux des cellules parathyroïdiennes, ce qui prouve que la glande parathyroïde est un organe cible pour la $1,25(OH)2D3$ [46], [47].

Les cellules parathyroïdiennes possèdent des récepteurs cytosoliques similaires aux récepteurs des hormones stéroïdiennes retrouvées dans les autres organes cibles, l'os et l'intestin, ayant une forte affinité pour le $1,25(OH)2D3$ [48], ce dernier inhibe à des doses physiologiques, en quelques heures, la synthèse de l'ARNm codant pour la prépro-PTH. Le complexe calcitriol-récepteur se fixant sur le fragment 5' non codant du gène de la PTH afin d'inhiber sa transcription [48], [49]. A des doses pharmacologiques, les autres métabolites de la vitamine D [$24,25(OH)2D$ et $25(OH)D$] sont capables d'inhiber la synthèse de PTH [49].

Récemment, il a été prouvé que le calcitriol réduit la croissance des cellules parathyroïdiennes mises en culture [50].

1.3.3. Régulation par la phosphatémie:

Les cellules parathyroïdiennes répondent aux variations de la phosphatémie en terme de sécrétion de PTH, d'expression du gène de l'hormone et de prolifération cellulaire [35]. Dans le cas d'une hypophosphatémie on observe une importante diminution de l'abondance de l'ARNm de la PTH, cette diminution est due à des protéines cellulaires qui sont des endonucléases, pouvant se lier à l'extrémité 3', non traduite, et diminuant la stabilité de l'ARNm. Il en résulte une diminution de la synthèse et de la sécrétion de PTH. L'effet contraire observé au cours d'une hyperphosphatémie est dû à des facteurs protecteurs, augmentant la stabilité du transcrite (ARNm) [51].

L'hyperphosphatémie favorise également la prolifération des cellules parathyroïdiennes alors que l'hypophosphatémie l'inhibe [35].

1.3.4. Régulation par le magnésium extracellulaire [52], [53]:

La régulation de la sécrétion de la PTH est également sous contrôle de la variation de la concentration plasmatique du magnésium, mais qui n'apparaît être qu'un déterminant accessoire. En effet, l'ion magnésium a un rôle semblable à celui du calcium, même s'il affecte la sécrétion de PTH de manière trois fois moins importante que ne le fait une variation identique de la calcémie.

Il existe, in vivo comme in vitro, une relation inverse entre la concentration plasmatique de magnésium et la sécrétion de PTH. Cependant, une hypermagnésémie diminue rapidement la sécrétion de la PTH in vivo chez les sujets humains, indépendamment des variations concomitantes de la calcémie [54].

1.3.5. Autres déterminants de la sécrétion de PTH [35]:

Les agonistes β adrénergiques augmentent transitoirement la sécrétion de PTH, en particulier lorsque celle-ci est préalablement stimulée par une hypocalcémie. Cette action se fait via un récepteur membranaire, couplé à l'adénylate cyclase par l'intermédiaire d'une protéine Gs et sensible aux dérivés β -bloqueurs. En revanche, on observe une inhibition de la sécrétion de la PTH par les agonistes α -adrénergiques.

D'autres études, *in vitro*, ont montrés que la progestérone et le β -estradiol, à doses physiologiques, entraînent une augmentation rapide de la sécrétion de PTH. Les autres hormones gonadiques (testostérone, l'estrone et l'estriol),ne reproduisent pas le même effet [55].

La vasoactive intestinal polypeptide (VIP) stimule *in vitro* la libération de PTH par des cellules parathyroïdiennes bovines, via l'augmentation de la production d'adénosine monophosphate (AMP) cyclique.

Une étude menée chez le rat suggère que l'acidose métabolique aiguë provoque, en l'absence d'hypocalcémie et de variation de la magnésémie, la stimulation de la sécrétion de PTH.

1.4. Effets biologiques de la PTH et de ses différents fragments:

La PTH joue un rôle primordial dans la régulation du métabolisme phosphocalcique. Elle est à la fois hypercalcémiant et hypophosphatémiant.

La PTH exerce son effet en se fixant sur des récepteurs localisés au niveau des différents organes cibles. Elle peut agir par au moins deux récepteurs spécifiques : le récepteur PTH-1R présent majoritairement au niveau du rein et

l'os. Il est responsable de l'activation de différentes voies de signalisation [56] via une cascade des réactions enzymatiques: l'adénylcyclase (production d'AMP cyclique-AMPC) et la phospholipidase C (production d'inositol triphosphate - IP3)[57] ,et le récepteur C-PTHr qui possède une haute affinité pour la partie C-terminale de la PTH[58], [59].

Les activités biologiques de la PTH intacte et de différents fragments sont variables en fonction du fragment ainsi que le type de récepteur cible. Le tableau suivant représente les effets sélectifs de la PTH 1-84 et 7-84.

Tableau V : [56]: Effets sélectifs de la PTH 1-84 et 7-84.

PTH 1-84	PTH 7-84
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Réabsorption tubulaire distale du calcium. ➤ Inhibition de la réabsorption tubulaire proximale du phosphore. ➤ Mobilisation du calcium osseux. ➤ Production de la forme active de la vitamine D (1,25 OH₂ D₃). 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Antagonisme compétitif de la PTH 1-84 au niveau du récepteur PTH-1R. ➤ Internalisation du récepteur (PTH-1R) au niveau tubulaire distal. ➤ Inhibition de la résorption osseuse par activation du récepteur C-PTHr.

Chez le rat parathyroïdectomisé, une étude a montré que l'injection de la PTH 1-34 provoque en quelques heures une augmentation rapide et nette de la calcémie. En revanche, l'injection de la PTH 7-84 entraîne un effet antagoniste par rapport à la PTH 1-34, notamment une hypocalcémie. L'injection simultanée de ces deux formes de PTH entraîne une stabilisation de la calcémie, grâce à un mécanisme de neutralisation [31], [60], [61].

1.4.1. Effets au niveau du rein:

Au niveau du rein, la PTH agit en exerçant 3 actions principales [62] :

- Augmentation de l'activité de la 1α -hydroxylase rénale, permettant ainsi la transformation de la 25(OH) vitamine D (calcidiol) en 1,25(OH)₂ vitamine D (calcitriol) au niveau des cellules du tube contourné proximal. C'est le calcitriol (forme biologiquement active de la vitamine D), qui agit ensuite au niveau des cellules intestinales pour augmenter l'absorption du calcium et du phosphore.

- Effet hypophosphatémiant et hyperphosphaturie: la PTH réduit la réabsorption tubulaire proximale du phosphate.

- Effet hypercalcémiant et hypocalciurie: la PTH augmente la réabsorption tubulaire distale du calcium. La PTH 7-84, entraîne la diminution du nombre des récepteurs PTH-1R à la surface des cellules par endocytose, ce qui va engendrer la diminution de l'effet de la PTH 1-84 sur la réabsorption du calcium[31], [60], [61].

1.4.2. Effets au niveau de l'os:

Au niveau de l'os, les cellules cibles de la PTH sont les ostéoblastes et leurs précurseurs, du fait que ces récepteurs sont situés au niveau des ostéoblastes et non pas sur les ostéoclastes [57]. La PTH 1-34 via le récepteur PTH-1R stimule les ostéoblastes et les ostéocytes activés par la dexaméthasone [63], alors que l'activation in vitro du récepteur C-PTHrP provoque la mort des ostéocytes [64].

Face à une hypocalcémie, la PTH induit une ostéolyse superficielle (libération de calcium ionisé) qui permettra d'établir un flux de Ca²⁺ entre le

compartiment osseux et le secteur extracellulaire, et qui persistera tant que la calcémie n'est pas encore corrigée. En plus de la mobilisation de Ca^{2+} (action à court terme), et l'activation de remodelage osseux par l'augmentation de l'activité ostéolyse et ostéoformation (action à long terme) [35], la PTH possède également un effet anabolique puissant sur l'os par la production locale d'IGF1 (utilisée actuellement comme traitement anti ostéoporotique)[65].

1.4.3. Effets au niveau de l'intestin:

La PTH possède une action indirecte au niveau intestinal, par l'intermédiaire du calcitriol.

La PTH est un déterminant majeur de l'activité de la 1-alpha hydroxylase rénale, qui assure l'hydroxylation de la 25 (OH)-vitamine D en 1,25 (OH)-vitamine (calcitriol), la forme active de la vitamine D. En fait, c'est le calcitriol qui agira sur les entérocytes pour augmenter l'absorption intestinale du phosphore et du calcium [62].

1.4.4. Effets au niveau du pancréas

La PTH possède également un effet au niveau pancréatique, en favorisant la sécrétion de la gastrine, provoquant ainsi l'augmentation de l'acidité, et donc le risque de développement d'ulcère [66].

2. Rappels sur la vitamine D

2.1. Définition

La vitamine D dont le nom chimique est la 1,25 dihydroxy vitamine D, ou encore appelé le calcitriol, est une vitamine liposoluble (stérol), considérée comme une véritable hormone, assurant plusieurs rôles biologiques,

essentiellement le maintien de l'homéostasie phosphocalcique de l'organisme.

Il existe plusieurs variantes de la vitamine D, selon son origine, on distingue deux types:

- La vitamine D2 ou ergocalciférol d'origine végétale.
- La vitamine D3 ou cholécalciférol qui est soit exogène (les aliments d'origine animale), ou endogène (synthétisée à partir du cholestérol au niveau de la peau par action des rayons ultraviolets).

2.2. Métabolisme

2.2.1. Biosynthèse de la vitamine D3 [67]:

Contrairement aux autres vitamines, la vitamine D circulante est soit d'origine, exogène apportée par l'alimentation (ergocalciférol, cholécalciférol, présents par exemple dans certains végétaux, champignons, levures ainsi que dans les poissons gras) [68] et qui représente 10 à 20% de la forme circulante, ou bien d'origine endogène (synthèse cutanée qui commence par l'action des rayonnement UVB sur le cholestérol) qui couvre la majeure partie des besoins.

La synthèse de la vitamine D passe essentiellement par les étapes suivantes:

- La première étape est initiée au niveau de la peau, il s'agit d'une transformation par les rayons UVB de la 7-déhydrocholestérol (provitamine D cutanée) en pré vitamine D3, puis une isomérisation de celle-ci en vitamine D3 dite «native» (cholécalciférol).
- Ensuite une première hydroxylation par l'action de la 25-hydroxylase hépatique en position 25 de la cholécalciférol en 25-hydroxy-vitamine D3 (25(OH)D3, calcidiol ou calcifédiol). Cette dernière possède une longue demi-vie

de deux à trois semaines, et qui représente la principale forme circulante de la vitamine D, dont le dosage est le meilleur reflet du stock vitaminique de l'organisme [69]. Cette hydroxylation peut être réalisée par les différentes enzymes de la famille des cytochromes P450, tels que: le CYP27A1, le CYP3A4, le CYP2R1 ainsi que le CYP2J2 [70]. Le CYP2R1, semble être la principale enzyme catalyseur de la réaction [71].

- Une fois la 25(OH)D₃ est formée, elle va être véhiculée par la protéine plasmatique DBP (vitamin D binding protein) jusqu'au rein, où elle va subir une seconde hydroxylation en position 1, par la 1-alpha hydroxylase rénale (il s'agit d'une enzyme du cytochrome P450, chez l'homme codée par le gène CYP27B1) [72], pour obtenir la 1,25-dihydroxy-vitamine D₃ (1,25(OH)D₃, calcitriol), qui est la forme biologiquement active, avec une demi vie plasmatique est d'environ quatre heures.

La vitamine D active diffuse dans l'organisme pour qu'elle agisse au niveau des principaux organes cibles: l'intestin, l'os, le rein, les glandes parathyroïdes, ainsi qu'au niveau du système nerveux central (action protectrice par la synthèse des facteurs neurotrophiques) et l'épiderme (maintenir l'intégrité du tissu) [73], [74].

Le rein est le principal site de production de la 1,25-dihydroxy-vitamine D₃, et à côté de cette production rénale, de nombreux sites extra rénaux mineurs ont été identifiés capable d'exprimer la CYP27B1, tels que: le placenta, la prostate, le cerveau, les ostéoblastes, les kératinocytes, ainsi que les macrophages. La production extra rénale ne contribue pas à la formation de la 1,25-dihydroxy-vitamine D₃ plasmatique [75].

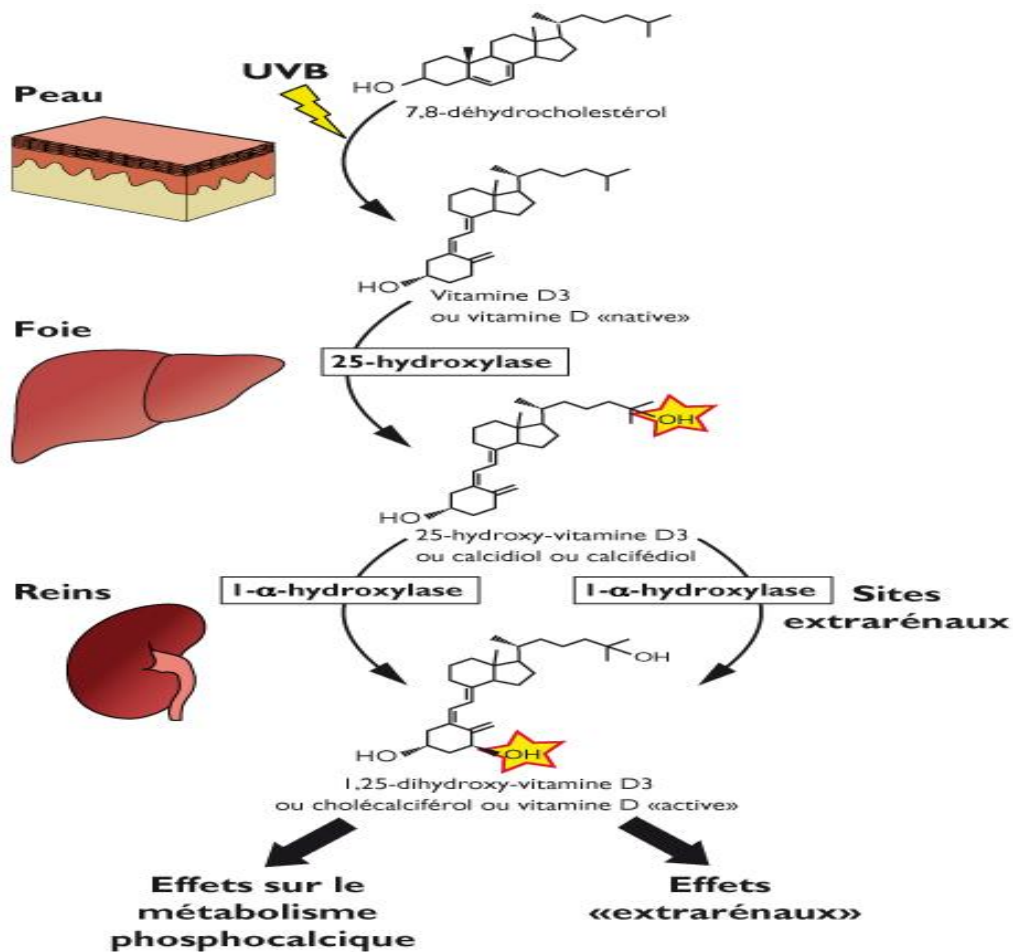


Figure 9 : [67]:Biosynthèse de la vitamine D.

2.2.2. Catabolisme de la vitamine D3

Le catabolisme de la 1,25 dihydroxy D3 a lieu essentiellement au niveau du rein. Il est initié par la 24-hydroxylase (CYP24A1) qui catalyse la réaction d'inactivation de la vitamine D, à savoir la transformation de la 25 hydroxy D3 en 24,25 dihydroxycholécalfiférol, et la 1,25 dihydroxy D3 en acide calcitroïque inactif (figure 10)[76]. La dégradation du calcitriol peut se faire également au niveau du foie et de l'intestin par d'autres enzymes de la famille des cytochromes P450 tel que le CYP3A4 [77].

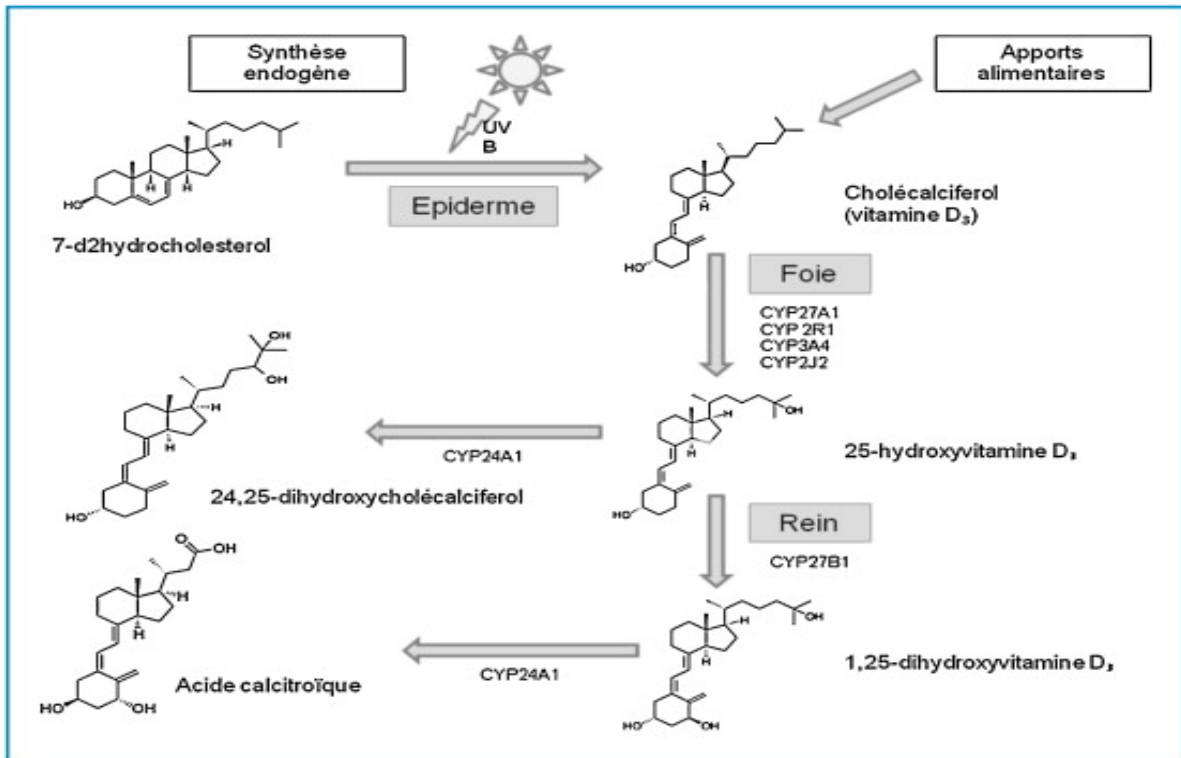


Figure 10 : [78]: Métabolisme de la vitamine D.

2.3. Régulation du métabolisme

Les enzymes impliquées dans la synthèse de la vitamine D (CYP27A1 et B1), ainsi que dans son catabolisme (CYP24A1), sont les principales cibles de régulation du métabolisme de la vitamine D. Cette régulation fait intervenir des hormones, essentiellement la parathormone (PTH).

2.3.1. Régulation de la synthèse [75]

La concentration plasmatique de la vitamine D “native” (25(OH) D₃) est peu régulée. En effet, plus la vitamine D synthétisée et/ou ingérée en grande quantité, plus la production de la 25 hydroxy D₃ est importante.

Au niveau du foie, la première hydroxylation est catalysée par CYP27A1, cette dernière est sous régulation à l'étape transcriptionnelle par des récepteurs nucléaires [79], [80]. On peut citer : PPAR γ (récepteur γ activé par les proliférateurs de peroxyosomes) et HNF4 α (facteur nucléaire hépatique 4 α activé par des phosphorylations) qui sont des activateurs de l'expression du gène codant pour la CYP27A1. Contrairement, le PPAR α (dont le ligand des acides gras poly-insaturés) et le SHP possède une activité de répression transcriptionnelle (figure 11).

Au niveau du rein, la seconde hydroxylation responsable de la production de la forme active de la vitamine D (1,25 dihydroxy D3) est catalysée par la CYP27B1, dont l'activité est étroitement régulée. En effet, lors d'une hypocalcémie, les glandes parathyroïdes sécrètent la PTH qui exerce un contrôle positif sur la CYP27B1 en augmentant l'activité de son promoteur par phosphorylation du facteur de transcription CREB (cAMP-dependent response element binding protein) [81]. Un rétrocontrôle négatif est noté lors d'une hypercalcémie, hypophosphorémie et/ou une augmentation de la concentration sérique de la 1,25 dihydroxy D3.

La 1,25 dihydroxy D3 exerce elle même une autorégulation via son récepteur VDR (vitamine D receptor, il s'agit d'une protéine de la superfamille des récepteurs nucléaires, facteur de transcription activé par des molécules lipophiles ou des hormones), elle inhibe l'expression de la CYP27B1, et stimule la CYP24A1 (responsable de la dégradation de la vitamine D3), ce qui permet de moduler le taux circulant de la vitamine D active.

Plusieurs autres facteurs interviennent également dans la régulation de la CYP27B1, tel que: l'insuline, l'IGF-I (insulin-like growth factor I), la calcitonine, le FGF23 (fibroblastic growth factor 23)[73], [82]–[84].

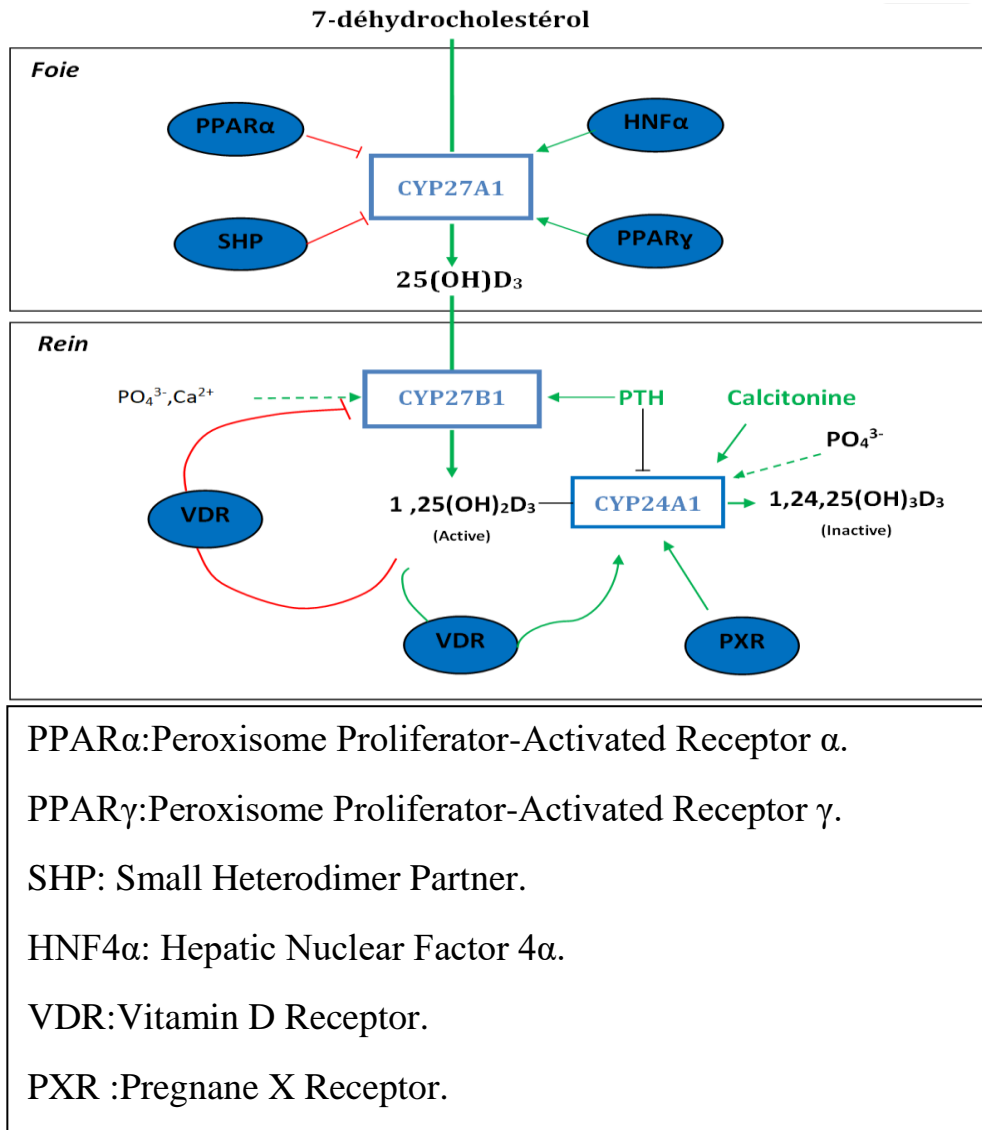


Figure 11 : [75]: Régulation du métabolisme de la vitamine D.

2.3.2. Régulation du catabolisme[75]:(figure 12)

Le régulation du catabolisme de la vitamine D active (1,25(OH)₂D₃) dépend essentiellement de la régulation de la CYP24A1. Le principal facteur de transcription impliqué dans la modulation du gène codant pour cette enzyme (24-hydroxylase) est le VDR. La 1,25 dihydroxy D₃ une fois pénétrée dans la cellule cible va se lier à son récepteur nucléaire VDR, le complexe ainsi formé, constitue ensuite un hétérodimère avec RXR (Retinoic X Receptor, dont le ligand est l'acide rétinoïque 9-cis (9CRA)), qui reconnaît des séquences spécifiques VDRE (vitamin D response element) situées en amont du gène codant pour la CYP24A1, activant de ce fait la transcription [85].

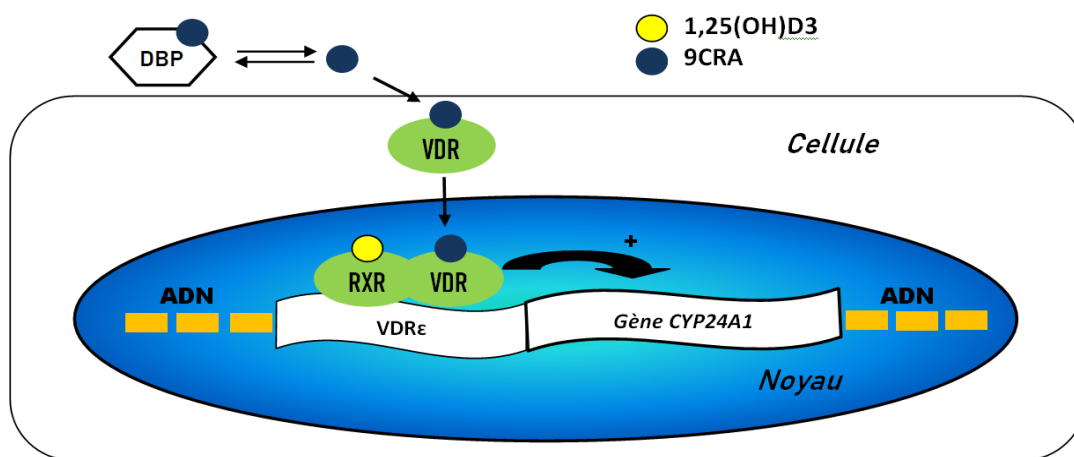


Figure 12 : [75]:Régulation de la transcription du gène codant pour la CYP24A1.

Le complexe 1,25 dihydroxy D₃/VDR exerce un contrôle dans les deux sens, sur la synthèse de la 1,25 dihydroxy D₃ par action inhibitrice directe de l'expression de la CYP27B1 dans les reins, également sur le catabolisme en stimulant la transcription de la CYP24A1 rénale.

L'expression et l'activité de la CYP24A1 dépendent des apports phosphatés et aussi de la PTH. Des études ont montré également que la calcitonine via la voie de signalisation Ras-PKC zêta (protéine kinase C d'isoforme zêta) assure la régulation de l'expression du gène codant pour la CYP24A1 [86].

2.4. Rôles biologiques

Les rôles biologiques et les effets cliniques de la vitamine D peuvent relever de deux mécanismes [87]:un mécanisme hormonal après activation de la vitamine D au niveau rénal. La 1-25 dihydroxy vitamine D est alors acheminée via la circulation générale jusqu'au niveau des tissus cibles (action endocrine) pour assurer la régulation du métabolisme phosphocalcique et la minéralisation osseuse, un mécanisme paracrine/autocrine après activation locale de la vitamine D dans de nombreux tissus périphériques (système nerveux central, système immunitaire, cardiovasculaire, peau, pancréas...) responsable de ses effets extra rénaux largement rapportés dans la littérature[76], [88].

Le maintien de l'homéostasie phosphocalcique est assurée par l'action endocrinienne de la forme active de la vitamine D (1,25 dihydroxy D3)[14], [75]. Il s'agit d'une hormone hypercalcémiant. La réponse à une variation de calcémie et / ou phosphatémie nécessite des actions coordonnées sur les différents organes cibles: l'intestin, l'os, le rein ainsi que la glande parathyroïde [68].

Au niveau de **l'intestin**: la vitamine D favorise l'absorption intestinale du calcium et des phosphates alimentaires, par :

- L'augmentation de l'expression et la synthèse des protéines permettant le

transport du calcium, dont les canaux TRPV6 au niveau de la membrane plasmique apicale des entérocytes assurant le passage de calcium du compartiment luminal vers les entérocytes.

- L'induction d'une protéine cytosolique de fixation du calcium appelé la calbindine D et de la pompe à calcium ATP dépendante basolatérale, permettant ainsi le transport du calcium contre le gradient de concentration entre les entérocytes et le plasma, entraînant de ce fait la diffusion passive des phosphates.

Au niveau de l'**os**: la vitamine D en cas d'une hypocalcémie, accélère la résorption osseuse en favorisant par effet direct la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes. Cependant, la vitamine D par un effet indirect assure la formation et la minéralisation osseuse.

Au niveau **rénal**: la vitamine D par action directe sur le canal épithélial calcique augmente la réabsorption tubulaire de calcium, entraînant ainsi l'augmentation de la concentration sérique du calcium. La stimulation de la réabsorption tubulaire du phosphate est secondaire à l'inhibition de la sécrétion de la PTH par les glandes parathyroïdes suite à l'hypercalcémie.

3. Dosage de la PTH et de la vitamine D:

Le processus de la réalisation des analyses de la biologie médicale se déroule en trois grandes étapes distinctes et enchaînées dans le temps, dont l'une influence l'autre :

- ✓ La phase pré analytique.
- ✓ La phase analytique.
- ✓ La phase post analytique.

4. Phase pré analytique

La phase pré-analytique englobe la totalité des actes réalisés entre la prescription de l'analyse par la personne habilitée à prescrire jusqu'à la réalisation proprement dite de celle-ci au niveau d'un laboratoire, à savoir:

- ✓ Prescription de l'analyse.
- ✓ Préparation du patient et choix du moment de prélèvement.
- ✓ Identification, choix de tube, et prélèvement.
- ✓ Conservation, acheminement jusqu'au laboratoire.
- ✓ Réception au laboratoire, triage, enregistrement.
- ✓ Pré traitement avec centrifugation.

4.1.1. Juste prescription de PTH et de la Vitamine D au cours de la MRC : Recommandations

La fréquence de contrôle des différents paramètres biochimiques impliqués dans les troubles minéraux et osseux chez les patients souffrant de la maladie rénale chronique (TMO-MRC), varie selon les recommandations.

- Recommandations du KDIGO (2009-2017):

Le rythme de suivi des troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC), est représenté sur le tableau suivant en fonction de stade de l'IRC:

Tableau VI : [89]: Rythme de surveillance des paramètres biochimiques des TMO selon le stade de l'IRC.

	Progressive CKD stage 3	CKD stage 4	CKD stage 5 and 5D
Calcium and phosphorus	6-12 months	3-6 months	1-3 months
PTH and alkaline phosphatase	Baseline	6-12 months	3-6 months
calcidiol	Baseline	Baseline	Baseline

Bien que le KDIGO a établi ses fréquences de contrôle, mais il n'existe pas des données montrant qu'une fréquence de contrôle plus élevée ou moins élevée améliore les résultats. Néanmoins, des suggestions par le clinicien peuvent être faites quant à une fréquence raisonnable, selon la présence, la persistance, la vitesse de progression de la maladie rénale, sévérité et l'ampleur des anomalies. La fréquence de dosage doit être individualisée pour les patients recevant des traitement contre CKD-MBD, afin de surveiller les effets du traitement ainsi que ces effets indésirables [89].

- Recommandations de la Haute autorité de santé (HAS) 2013:

le tableau ci-dessous [4], indique le rythme de suivi clinique et biologique selon l'HAS:

Tableau VII : Fréquences de suivi de la MRC en fonction du stade selon les recommandations d'HAS [4].

	Stades 1, 2 et 3A (DFG ¹ ≥ 45)	Stade 3B (DFG ¹ entre 30 et 44)	Stade 4 (DFG ¹ entre 15 et 29)	Stade 5 avant EER (DFG ¹ < 15)
Suivi médical et fréquence de consultation	MG au moins 1/an	MG : au moins 1/6 mois Néphrologue au moins 1/an	MG au moins 1/3 mois Néphrologue au moins 1/6 mois	MG au moins 1/mois Néphrologue au moins 1/3 mois
Évaluation Clinique	<ul style="list-style-type: none"> ■ Implication du patient dans sa prise en charge : adoption mesures d'autosurveillance, de néphroprotection, sevrage tabagique, suivi des mesures hygiéno-diététiques : activité physique, alimentation (apports énergétiques, sel, apports protéiques, apports liquidiens) ■ Marqueurs cliniques : poids (IMC), PA, diurèse, signes de rétention hydro-sodée, de déshydratation extra-cellulaire, troubles mictionnels ■ Traitements : efficacité (atteinte des objectifs), observance, tolérance, automédication ■ Qualité de vie, humeur (dépression) 			
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dépister les complications ■ Dépister et prendre en charge les facteurs aggravants potentiellement réversibles ■ Appliquer les mesures de protection du capital vasculaire 			
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Préparer l'EER, un an avant le début prévisible de l'EER² 			
Suivi complémentaire	Selon besoin : cardiologue, diabétologue, diététicien, infirmier, psychologue, tabacologue, soutien médico-social			
Examens biologiques et fréquence				
EAL ³ , Glycémie (chez non diabétique)	1/an			
Ag Hbs (non vacciné) Ac antiHbs (vacciné) ⁴	-	1/3 ans	1/an	1/an
Créatininémie	1/an	1/6 mois	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
Albuminurie	1/an	1/6 mois	tous les 3 à 6 mois	selon néphrologue
Na ⁺ , Cl ⁻ , K ⁺ , HCO ₃ ⁻ ; calcium, phosphore	-	tous les 6 à 12 mois	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
Hémogramme avec compte réticulocytes	-	tous les 6 à 12 mois	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
⁵ Ferritine sérique, fer sérique et transferrine (calcul du coefficient de saturation de la transferrine)	-	tous les 6 à 12 mois	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
Albuminémie	-	1/an	1/6 mois	1/6 mois
25-OH-vitD	1/an, en l'absence de carence			
Parathormone	-	selon la concentration initiale et la progression	1/6 mois	tous les 3 à 6 mois
Phosphatase alcaline	-	-	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
Urémie	-	-	-	Tous les 1 à 3 mois

¹ DFG en ml/min/1,73 m² ² Lorsqu'un traitement de suppléance est envisagé ³EAL exploration des anomalies lipidiques. ⁴ Taux cible souhaité : Ac anti-Hbs > 10. ⁵ Conditions de prélèvement : les marqueurs du métabolisme du fer doivent être prélevés à distance d'une inflammation aiguë ; en cas de dosages répétés, il est préférable de les réaliser dans le même laboratoire ; le fer sérique et la transferrine doivent être prélevés le matin à jeun.

- Pour le dosage de la 25 OH vitamine D, la HAS recommande d'effectuer un dosage par an, en absence de carence.

- Pour la PTH, au stade 3B la fréquence du dosage est en fonction de la concentration initiale et la progression, au stade 4 tous les 6 mois, et au stade 5 avant l'épuration extra-rénale (EER), la PTH est recommandé tous les 3 à 6 mois.

- Recommandations de la Société marocaine de néphrologie (SMN) Mars 2013 [90]:

Le rythme de surveillance recommandé est en fonction du stade de la MRC, le tableau suivant récapitule ses recommandations.

Tableau VIII : Recommandations de la SMN en fonction du stade de la MRC [90].

	Calcémie et Phosphorémie	PTHi	PAL
Stade 3	1 à 2 fois/an	En fonction du taux de base et de la progression de la MRC.	-
Stade 4	3 à 6 mois	1 à 2 fois/an	1 fois /an, plus fréquemment si le taux de la PTHi est élevé.
Stade 5	1 à 3 mois	3 à 6 mois	1 fois /an, plus fréquemment si le taux de la PTHi est élevé.

Le dosage de la 25 OH vitamine D peut être effectué chez les patients au stade 3-5 de la MRC, avec une fréquence de dosage qui dépend du taux de base et si le patient est sous supplémentation en vitamine D ou pas.

De même, la SMN insiste également sur le fait que les laboratoires doivent informer le médecin de la technique de prélèvement (sérum, plasma), la méthode utilisée pour les dosages ainsi que les changements des trousse de dosage, pour une meilleure interprétation des résultats.

4.1.2. Conditions préanalytiques du dosage de la PTH [91]

La PTH est une hormone fragile (très labile) à demi-vie courte, et qui se dégrade en fragments interférants dans les dosages, d'où la nécessité de respecter les modalités pré-analytiques pour éviter toute modification des résultats. Il est recommandé d'effectuer le prélèvement le matin (généralement avant 10h du matin) à jeun [92].

Les conditions pré-analytiques diffèrent selon la méthode de dosage envisagée. Plusieurs études ont montré l'importance de maîtrise de la phase pré analytique: le choix de tube de prélèvement, température de stockage, délai avant centrifugation, nombres de(s) Cycle(s) de congélation/décongélation..., le tableau IX résume les principales conditions pré analytiques préconisées par les fabricants selon les kits disponibles sur le marché.

Tableau IX : Conditions pré-analytique du dosage de la PTH selon les différents kits [91].

Fabricant	Référence	Génération de dosage	Tube de prélèvement	Température de stockage et Délai avant analyse	Cycle(s) de congélation/décongélation
Beckman Coulter	Intact PTH	2ème	- Sérum ou plasma (hépariné ou EDTA). -Décanner dans les 2h suivant la centrifugation.	- Pour plasma : 8h à TA, 48h entre +2 et +8°C et 6 mois à -20°C. - Pour sérum : 4h à TA, 8h entre +2 et +8°C et 6 mois à -20°C.	3 maximums
Cis Bio	ELSA-PTH	2ème	- Sérum de préférence sinon plasma EDTA.	- 2 mois à -20°C	A éviter
DiaSorin	1-84 PTH	3ème	- Sérum ou plasma (EDTA).	- 7h à TA, 24h entre +2 et +8°C et 6 mois à -20°C.	3 maximums
	N-tact PTH	2ème	- Sérum ou plasma (EDTA).	- 8h à TA, 48h entre +2 et +8°C et 6 mois à -20°C.	3 maximums

Diasource	hPTH-EASIA	2ème	- Sérum ou plasma.	- 8h entre +2 et +8°C et -20°C au-delà.	A éviter
	hPTH-120 min-IRMA	2ème	- Sérum ou plasma (hépariné ou EDTA).	- 8h entre +2 et +8°C et -20°C au-delà.	A éviter
Laboratoire Scantibodies	Total Intact PTH (tubes)	2ème	- Sérum ou plasma (EDTA).	- A -20°C. - Ne pas conserver à TA ni entre +2 et +8°C.	2 maximums
	Total Intact PTH (billes)	2ème	-Plasma EDTA .	- 48h entre +2 et +8°C. - Au -delà de -20°C.	2 maximums
	Whole PTH (1-84)	3ème	-Plasma EDTA .	- 48h entre +2 et +8°C. - Au -delà -20°C.	2 maximums
	Duo PTH Kit	2ème /3ème	-Plasma EDTA .	- 2h entre +2 et +8°C. -Au -delà -20°C.	2 maximums
Roche	PTH Intacte	2ème	- Sérum ou plasma	- Pour plasma : 2j à TA, 3j	non précisé

			(EDTA). - Préférer le plasma EDTA.	entre +2 et +8°C et 6 mois à -20°C. - Pour sérum : 8h à TA, 2j entre +2 et +8°C et 6 mois à -20°C.	
	PTH (1-84)	3ème	- Sérum ou plasma (hépariné ou EDTA). - Préférer le plasma EDTA.	-Pour plasma EDTA : 24h à TA, 48h entre 2 et 8°C et 6 mois à -20°C. - Pour plasma hépariné : 24h à TA, 48h entre +2 et +8°C et 3 mois à -20°C. - Pour sérum : 7h à TA, 24h entre +2 et +8°C et 3 mois à -20°C	non précisé
Tosoh	ST AIA-PACK Intact PTH	2ème	- Sérum ou plasma (EDTA).	- 24h entre +2 et +8°C. - Au -delà de -20°C.	A éviter

Des études ont rapporté que les concentrations de PTH obtenues sur plasma EDTA avec certaines techniques peuvent être majorées de 10 à 20 % en comparaison avec celles obtenues sur sérum [93], [94]. Ces discordances observées en fonction de la nature des tubes de prélèvement, imposent l'utilisation d'un seul type d'échantillon dans le cadre du suivi des patients [95].

En 2008, un travail effectué par la Société française de biologie clinique (SFBC), a permis d'évaluer les variabilités inter techniques de dosage de la PTH (2ème génération) sur 3 différents tubes de prélèvements, analysés immédiatement après décongélation et 18h après décongélation. Le tableau X récapitule les principales variabilités inter techniques.

Tableau X : Variabilités inter techniques en fonction du type de tube de prélèvement utilisé pour le dosage de la PTH [96].

	Sérum	Plasma EDTA	Plasma citraté
Stabilité de la PTH 4h à TA	Bonne	Bonne	Bonne
Stabilité de la PTH 18h à TA	Variation maximale (diminution) de 20%	Variation maximale (augmentation) de 12%	Variation maximale (augmentation) de 13%
Stabilité de la PTH 24h à + 4°C	Bonne	Bonne	Non testée
Possibilité de dosage du calcium dans le même échantillon	Oui	Non	Non
Remplissage correct (> 50%) du tube obligatoire	Non	Oui	Non testée
Délai d'attente avant centrifugation	Oui (30 minutes)	Non	Non

En pratique, on recommande l'utilisation de tube sec pour le dosage de la PTH, car il permet le dosage simultané du calcium ainsi que d'autres paramètres nécessaires dans le cadre du suivi des patients en IRC et dialysé [95]. Par ailleurs, devant l'éloignement des centres de dialyse par rapport aux laboratoires d'analyses médicales, des auteurs ont effectué une étude de stabilité de la PTH. Les résultats ont montré que les dosages de la PTH peuvent être différés de 18 heures par simple maintien des tubes sec non décantés, fermés, conservés à 4°C après centrifugation au niveau des centres de dialyse (30 minutes après le prélèvement, temps nécessaire pour la formation du caillot sanguin)[97]. Par ailleurs, et en raison de l'interférence possible de la fibrine sur les dosages, une utilisation de tubes avec anticoagulants tel que l'héparine est préférable et ce en cas de validation par le fabricant.

4.1.3. Conditions préanalytiques du dosage de la vitamine D:

Le dosage de la vitamine D (25(OH)D) peut être réalisé soit avec du sérum (tube sec), soit du plasma (tube hépariné), prélevé le matin à jeun. En pratique, on préconise l'utilisation du sérum. Une étude effectuée en 2009 par Elder et al, a montré une élévation possible du taux de 25(OH)D analysé par HPLC (chromatographie liquide haute performance) ou par SM (spectrométrie de masse), pour les échantillons prélevés sur des tubes avec gel séparateur [98]. Il n'y a pas des conditions particulières pour la conservation des échantillons prélevés, vu que la 25(OH)D est extrêmement stable dans le sérum, et en pratique, il est recommandé [99]:

❖ Pour les dosages réalisés dans la même journée: l'échantillon (décanté) peut rester à température ambiante ou de préférence au réfrigérateur si la TA dépasse 25°C.

❖ Pour les dosages effectués au-delà de 24h, les prélèvements doivent être aliquotés et conservés à -20°C.

4.2. Phase analytique

4.2.1. Dosage de la PTH [29], [100]

Il existe différentes techniques d'immunodosages de la PTH correspondant aux différentes trousse de dosage. Elles permettent de mesurer non pas seulement la PTH 1-84 mais également les produits de dégradation cathepsine-dépendante de la PTH 1-84 ainsi que les produits du métabolisme hépatique de la PTH. Il est donc légitime de se poser la question de standardisation de ces techniques, dans le but d'avoir des résultats raisonnablement similaires permettant l'interprétation correcte des bilans, et facilitant de ce fait les décisions diagnostiques et thérapeutiques.

4.2.1.1. Techniques de première génération :

Les dosages de première génération correspondent au dosage radio-immunologique par compétition, à l'aide des trousse de dosage utilisant la PTH radio-marquée et des anticorps poly-clonaux dirigés vers la partie moyenne ou l'extrémité C- terminale de la PTH. Ces trousse dites "de première génération" ne sont plus commercialisés pour la pratique clinique, en raison de nombreux inconvénients:

- La radiolyse de la PTH radioactive.
- L'absence de sensibilité.
- L'absence de spécificité des anticorps polyclonaux: réactions croisées avec les fragments N-terminaux (PTH 53–84) ou médians (PTH 44–68) issus du

clivage hépatique de la PTH. Ces fragments possédant une demi-vie longue, sont détectés au cours de l'IRC à des taux élevés, engendrant de ce fait des résultats erronés.

En cas de MRC, ces techniques de premières générations ont échoué dans leurs capacités à évaluer la fonction parathyroïdienne et à prédire l'évolution des atteintes osseuses de la néphropathie.

4.2.1.2. Techniques de deuxième génération

Les techniques de deuxième génération appelée également techniques de dosage de la « PTH intacte » correspondent aux méthodes immunométriques à deux sites, dosages non compétitifs, dont le principe est la double reconnaissance (sandwich) de la PTH sérique ou plasmatique par deux anticorps réactionnels: l'un appelé "anticorps de capture" est fixé sur un support solide ,tandis que l'autre appelé "anticorps traceur" et porte un marqueur (radioactif, enzymatique ou chimiluminescent).Ces techniques de deuxième génération présentent de nombreux avantages et performances:

- Haute sensibilité, donc la quantification de très faibles concentrations de PTH circulantes.
- Grande spécificité due à l'utilisation des anticorps reconnaissant les deux extrémités de la molécule.
- Pas de réactions croisées avec les fragments médians (PTH 44–68) ou C-terminaux (PTH 53–84).

Malgré tous ces avantages, plusieurs études ont dénoncé des réactions croisées avec des fragments tronqués au niveau N-terminal de la PTH (PTH 7-84), expliquant les taux extrêmement élevés de la PTH dans certaines

circonstances cliniques, essentiellement chez les patients dialysés possédant des données histologiques caractéristiques d'une ostéopathie adynamique.

Il existe différentes trousse de cette génération, la première trousse «Allegro » commercialisée par la société Nichols [101], contient notamment deux anticorps: l'un de capture fixé sur une bille de polystyrène et spécifique au aa 39–84 de la PTH, et l'autre traceur marqué par l'iode 125, et dirigé contre la fraction 13–24 de la PTH [102]. D'autres fabricants ont proposés les dosages immunoradiométrique (IRMA), ou bien par des marqueurs chimiluminescents (dosages ILMA), ou encore par électrochimiluminescence (dosages ECLIA)[103].

4.2.1.3. Techniques de troisième génération

Les techniques de troisième génération appelées également techniques de dosage de la « PTH bio intacte », utilisant des anticorps spécifiques des aa N- et C-terminaux de la PTH, ce qui permettra de doser exclusivement la PTH 1–84 biologiquement active, sans réaction croisée avec une PTH 7–84 [104].

Il existe différentes trousse de dosage, la première est commercialisée sous le nom « whole PTH » [105], d'autres dénommées « CAP » (cyclase activating PTH) car il a été démontré que seulement la PTH 1–84 stimule la production d'AMP cyclique via les ostéoblastes « like » et non pas la PTH 7–84[106].

Plusieurs études ont suggéré que les fragments PTH 7–84 ne représentent pas de simple produit de dégradation, mais plutôt un antagoniste de la PTH sécrété par les glandes parathyroïdes lors d'une hypercalcémie, justifiant en partie la résistance à la PTH chez les patients IRC [106]. Une étude a montré

également que la diminution de DFG s'accompagne d'une élévation progressive de taux de la PTH 7– 84 [107], d'où la nécessité de déterminer la concentration de ces fragments de PTH, obtenue par la différence (PTH Allegro–whole PTH). Il existe des coffrets regroupant la technique de dosage de deuxième et troisième génération [100].

Les variations des techniques de dosage, ainsi que leur non standardisation, rendent le dosage de la PTH difficile et encore plus l'interprétation du bilan phosphocalcique chez les patients IRC. Il y a donc certainement intérêt à standardiser les différentes techniques de dosage ou bien de déterminer les valeurs seuils spécifiques aux différentes techniques [108]. En effet, on peut pas appliquer la même fourchette de référence pour toutes les techniques de dosages, du fait des variations des concentrations existant entre les techniques de même génération et encore plus entre les générations [109], [110].

4.2.1.4. Quelle génération de dosage de PTH choisir en pratique clinique chez les patients IRC [23]?

La majorité des études publiées [111], [112], comparant les techniques de dosage de la PTH, reconnaissent l'intérêt potentiel des techniques de troisième génération en raison d'une meilleure spécificité vis-à-vis de la forme active biologiquement de la PTH (PTH 1-84) . Cependant, il n'y a pas à ce jour de donnée clinique suffisante ou de recommandation officielle permettant d'abandonner les techniques de deuxième génération au profit de ces techniques. Le tableau suivant récapitule certaines études comparatives des techniques de dosage de deuxième et troisième génération de la PTH.

Tableau XI : Etudes comparatives des techniques de dosage de deuxième et troisième génération de la PTH [91].

Etude réaliser par	L'étude	Observation	Technique préconisé
Taniguchi	Etude comparative entre dosages de PTH intacte et 1- 84 chez 738 patients hémodialysés (âge moyenne = 59 ans) [113].	Bonne corrélation entre les taux pour différents niveaux de valeurs (< 60 pg/mL, 61-180 et > 180).	Préconise les méthodes de troisième génération. ➤ dosage plus précis de la PTH active biologiquement.
Melamed	Etude comparative de 515 échantillons sanguins des patients dialysés [114].	Bonne corrélation entre les méthodes de deuxième et troisième génération.	L'intérêt de la troisième génération réside dans l'association entre des taux élevés de PTH 1-84 et une augmentation de la mortalité. ➤ Non retrouvé avec la PTH intacte.
Inaba (en 2004)	Etude comparative entre la technique de deuxième génération (Allegro I-PTH IRMA) et la technique de troisième génération de Nichols Institute (Bio-PTH) [115].	Une bonne corrélation entre les deux méthodes.	Préconise l'utilisation de la troisième génération. ➤ meilleur reflet de la fonction parathyroïdienne.
	Etude comparative entre technique de deuxième et troisième génération chez les patients IRC [116].	Même si la détermination de la fraction active biologiquement est préférable, mais : - Il ne permet pas d'améliorer le	Cette étude souligne l'utilité des techniques de troisième génération pour les patients en IRC. ➤ Selon cette étude,

Rodgers (en 2011)		diagnostic d'ODR. - Il ne permet pas d'améliorer les séquelles de l'HPT II chez les IRC. - N'apport pas de différence pour le diagnostic d'HPT I pour les patients ayant une fonction rénale normale.	la détermination de la fraction active biologiquement est préférable.
-------------------	--	---	---

4.2.1.5. Exemple de résultats d'annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale : PTH (ansm 2015) [117]

En 2015, une opération de contrôle de qualité (15GPV1) portant sur le dosage de la parathormone (PTH) a été réalisée. Les laboratoires concernés ont largement participé (participation de 97,7%).

❖ Définition des échantillons :

Deux échantillons lyophilisés ont été envoyés. Ils ont été fabriqués à partir d'un pool de sérums natifs surchargé avec le standard international SI 95/646. Il était recommandé de doser l'échantillon dans les 4 heures suivant la reconstitution. La concentration de l'échantillon PTH151 se situait légèrement au-dessus des valeurs usuelles soit 140 ng/L et celle de l'échantillon PTH152 se caractérisait par une valeur élevée largement supérieure à celles-ci soit 488ng/L.

❖ **Réactifs utilisés :**

Les échantillons vont être analysés par des techniques d'immuno-dosages de type « sandwich » automatisées pour la plupart. Au total 12 trousse sont utilisées. Elles sont toutes de deuxième génération, sauf deux ([ED] Cobas PTH bio-intacte ROCHE et [R8] LIAISON 1-84 PTH, DIASORIN) dites de troisième génération (reconnaissent spécifiquement la PTH1-84).

Le tableau suivant présente les 11 réactifs les plus utilisés pour le dosage de la PTH lors de l'opération 15GPV1 :

Tableau XII : Réactifs les plus utilisés pour dosage de la PTH [117].

Trousses	Code	Nombre d'utilisateurs
STAT-AIA PACK intact PTH, TOSOH	DL	15
Cobas PTH bio-intacte, ROCHE	ED	37
VITROS PTH intacte, ORTHO	P5	5
Access Intact PTH, BECKMAN	QE	76
LIAISON 1-84 PTH, DIASORIN	R8	56
Cobas PTH, ROCHE	RD	218
ARCHITECT Intact PTH, ABBOTT	RJ	76
LIAISON N-Tact PTH, DIASORIN	S8	4
IMMULITE PTH intacte, SIEMENS	SA	7
PTH Intacte ISYS, IDS	SC	8
ADVIA Centaur PTH intacte, SIEMENS	SI	89

❖ Résultats des participants :

Le dosage de la PTH a été réalisé par 81,7% des participants. Les principaux résultats statistiques sont donnés dans le tableau XIII. Pour les deux échantillons (PTH151 et PTH152), La distribution des résultats semblent être d'allure plurimodale, notamment la PTH151 avec un coefficient de variation (CV = 16,3%) et la PTH152 (CV = 22,1%). Concernant l'échantillon PTH151, l'écart entre la moyenne de la trousse donnant les résultats les plus bas ([R8] Liaison 1-84 PTH DIASORIN) et celle donnant les résultats les plus élevés ([SA], Immulite SIEMENS) est très important (111%, expression en % par rapport à la moyenne de toutes les techniques). Cependant, les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal Wallis, $p < 0,0001$). De même pour l'échantillon PTH152, l'écart entre la moyenne de la trousse donnant les résultats les plus bas ([R8] Liaison 1-84 PTH DIASORIN) et celle donnant les résultats les plus élevés ([SA], Immulite SIEMENS) est très important (106%) et les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal Wallis, $p < 0,0001$).

Malgré l'exclusion des résultats obtenus par les deux trousse de troisième génération, l'écart inter-techniques des trousse de seconde génération demeure important (84 %). Pour les échantillons PTH151 et PTH152, toutes les trousse présentent une précision correcte avec des CV inter-laboratoires intra-réactif généralement inférieurs à 10%. La valeur médiane des CV inter-laboratoires intra-réactif est de 5,3 % (PTH151) et 5,5 % (PTH152).

Tableau XIII : Résultats de la PTH en ng /l. En raison de la dispersion des résultats, la moyenne de toutes les techniques est donnée à titre indicatif.[117].

PTH151					
Code	distributeurs	Réactifs	Nbnt	Moy	CV
		Toutes techniques	592	158,46	16,3
DL	TOSOH Biosciences	ST AIA-PACK Intact PTH	15	160,23	6,5
ED	ROCHE Diag	Cobas PTH bio-intact	37	130,88	3,4
P5	ORTHO Clin Diag	VITROS Intact PTH	5	186,52	4,3
QE	BECKMAN COULTER	Access Intact PTH	76	160,70	5,1
R8	DIASORIN S.A.	Liaison 1-84 PTH	56	89,80	6,6
RD	ROCHE Diag	Cobas Intact PTH	218	142,13	3,7
RJ	ABBOTT Diag	Architect Intact PTH	76	193,28	5,5
S8	DIASORIN S.A.	Liaison N-Tact Gen II PTH	4	201,75	16
SA	SIEMENS MED.SOL.DIAGN	Intact PTH Immulite/ml 2000/2000XPi	7	265,71	8
SI	SIEMENS MED.SOL.DIAGN	Intact PTH ADVIA Centaur	89	193,45	5,6
SC	ID S	PTH intacte iSYS	8	134,38	5,2

PTH152					
Code	distributeurs	Réactifs	Nbnt	Moy	CV
		Toutes techniques	592	538,87	22,1
DL	TOSOH Biosciences	ST AIA-PACK Intact PTH	15	542,75	5,5
ED	ROCHE Diag	Cobas PTH bio-intact	37	376,08	3,9
P5	ORTHO Clin Diag	VITROS Intact PTH	5	659,86	3,1
QE	BECKMAN COULTER	Access Intact PTH	75	577,36	5,4
R8	DIASORIN S.A.	Liaison 1-84 PTH	55	351,53	6,6
RD	ROCHE Diag	Cobas Intact PTH	219	490,21	3,2
RJ	ABBOTT Diag	Architect Intact PTH	76	688,81	5,9
S8	DIASORIN S.A.	Liaison N-Tact Gen II PTH	4	878,75	9,9
SA	SIEMENS MED.SOL.DIAGN	Intact PTH Immulite/ml 2000/2000XPi	7	925,14	8,2
SI	SIEMENS MED.SOL.DIAGN	Intact PTH ADVIA Centaur	90	697,49	5,1
SC	ID S	PTH intacte iSYS	8	473,01	6,2

De nouvelles recommandations internationales éditées par le KDIGO fixent les fourchettes diagnostiques et thérapeutiques devant être atteintes chez les IRC. Ainsi, pour les dialysés, le taux de PTH doit être maintenu entre 2 et 9 fois la limite supérieure (LS) des valeurs usuelles de la trousse. Le tableau suivant propose pour les trouses les plus utilisées la LS des valeurs usuelles fournies dans les notices des fabricants et la valeur moyenne obtenue pour chaque trousse exprimée en multiple de la LS. L'expression en multiple de la LS améliore légèrement l'écart inter-trouses mais ne résout pas complètement la dispersion des résultats posant le problème de l'hétérogénéité des populations utilisées pour déterminer ces valeurs usuelles.

Tableau XIV : Résultats de la PTH exprimés en multiple de la limite supérieure des valeurs usuelles indiquées dans les notices [117].

Code	distributeurs	Réactifs	LSdes valeurs usuelles (ng/l)	Moy en multiple de LS-PTH151	Moy en multiple de LS-PTH152
DL	TOSOH Biosciences	ST AIA- PACK Intact PTH	64	2,5	8,5
ED	ROCHE Diag	Cobas PTH bio-intact	56,9	2,3	6,6
P5	ORTHO Clin Diag	VITROS Intact PTH	53,5	3,5	12,3
QE	BECKMAN COULTER	Access Intact PTH	88	1,8	6,6
R8	DIASORIN S.A.	Liaison 1-84 PTH	36,8	2,4	9,6
RD	ROCHE Diag	Cobas Intact PTH	65	2,2	7,5
RJ	ABBOTT Diag	Architect Intact PTH	68,3	2,8	10,1
S8	DIASORIN S.A.	Liaison N- Tact Gen II PTH	87,1	2,3	10,1
SA	SIEMENS MED.SOL.DIAGN	Intact PTH Immulite/ml 2000/2000XPi	67	3,9	13,8
SI	SIEMENS MED.SOL.DIAGN	Intact PTH ADVIA Centaur	72	2,7	9,7
SC	ID S	PTH intacte iSYS	78,4	1,7	6

❖ Commentaires

La plupart des trousse de dosage de la PTH reconnaissent en plus de la PTH intacte (PTH 1-84) les divers fragments circulants de la PTH, ce qui entraîne une variabilité inter-techniques importante. La connaissance des caractéristiques de chaque trousse et notamment, le pourcentage de croisement avec les autres fragments (principalement 7-84) est donc nécessaire. La réaction croisée des trousse avec le fragment 7-84, lorsqu'elle est indiquée, est comprise entre 48,3 et 107,4% pour les dosages dits de seconde génération. Les trousse dites de troisième génération sont spécifiques de la PTH1-84, elles ne reconnaissent pas le fragment 7-84, et les résultats obtenus sont minorés. Ainsi les trousse [R8] Liaison 1-84 PTH DIASORIN et [ED] Cobas PTH bio-intact ROCHE, seuls dosages dits de troisième génération utilisés, donnent les résultats les plus bas pour les échantillons PTH151 et PTH152. La variabilité inter-techniques très importante notée est également liée au manque de raccordement métrologique (manque d'homogénéité de la standardisation) des trousse. Il existe actuellement un standard international officiellement reconnu par l'OMS (Organisation mondiale de la santé), l'IS 95/646, une préparation de PTH (1-84) recombinante humaine du NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control). Actuellement, tous les dispositifs disponibles ne sont pas encore raccordés métrologiquement. De même, les données de raccordement métrologique des trousse ne sont pas toujours précisées dans les notices. Rappelons pourtant qu'un contrôle du marché ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) des dispositifs de dosage de PTH a été réalisé en 2009 [118]. Il recommandait d'afficher le raccordement au standard 95/646. A partir de 2009, un suivi des notices est réalisé par l'ANSM

régulièrement. Certaines mises à jour des notices pourraient ne pas être réalisées dans l'attente des conclusions qu'un groupe de travail de l'IFCC (Fédération Internationale de Biologie Clinique et de Médecine de Laboratoire) doit donner. La dispersion inter-laboratoires inter-techniques est très importante, expliquée d'une part, par l'existence de réactions croisées avec les fragments dits « non 1-84 » et d'autre part, par le manque d'homogénéité de la standardisation des trousse. Il est visiblement clair que l'écart inter-techniques est légèrement atténué après avoir exprimé les résultats en multiple de la LS des valeurs usuelles (selon les recommandations KDIGO 2009).

Depuis septembre 2011, l'IFCC a mis en place, un groupe de travail pour la standardisation de la PTH. La commutabilité du standard international (SI 95/646) est en cours d'étude. Récemment une publication [119]a montré l'importance d'un raccordement métrologique correct pour les trousse de troisième génération. Toutefois, une nette diminution de la variabilité inter-techniques a été objectivée grâce à la réalisation de la standardisation des deux trousse de dosage de troisième génération (Roche [RD] et Diasorin [R8]) sur le SI 95/646. Le dosage de la parathormone demeure donc très complexe. Les problèmes analytiques liés à la standardisation ainsi que la spécificité des dosages ne sont pas encore résolus. Les résultats de ce contrôle permettent de montrer que les concentrations en PTH déterminées à l'aide des différentes trousse de dosage ne sont pas interchangeables même après avoir exprimé les résultats en multiple de la limite supérieure des valeurs usuelles. Une étude publiée en 2012 [120]préconise l'utilisation d'une même population de référence sans déficit en vitamine D et avec une fonction rénale normale pour établir les valeurs de références de la PTH. La constitution d'un panel de sérums

qui pourrait être utilisé par les fabricants afin d'établir des valeurs de référence plus homogènes est actuellement en cours (groupe de travail de l'IFCC sur la PTH). La bonne précision intra-essai des trousse de dosage de la PTH permet de penser que le suivi des patients au long terme (surtout chez les souffrant d'IRC), doit être réalisé avec la même trousse de dosage.

❖ **Au total :**

La dispersion des résultats obtenus avec les trousse actuellement disponibles pour le dosage de la PTH est importante. Cette dispersion s'explique d'une part, par l'hétérogénéité moléculaire de la PTH et la spécificité du couple d'anticorps utilisé, et d'autre part, par le manque d'homogénéité de la standardisation (raccordement métrologique) des trousse. Cependant, la précision des techniques est globalement satisfaisante (CV inter-laboratoires intra-technique). En revanche, il est visiblement clair que l'expression des résultats en multiple de la limite supérieure des valeurs usuelles préconisée pour les patients dialysés atténue mais ne résout pas le problème de la dispersion inter-laboratoires inter-techniques. Ceci est probablement en partie dû à la disparité des populations de référence utilisées pour établir les valeurs usuelles proposées dans les différentes notices.

4.2.2. Dosage de la vitamine D

Le dosage de la 25-hydroxy vitamine D sérique est devenu actuellement un examen de routine, malgré qu'il n'est toutefois pas facile de le mettre au point [121], vue que les dosages disponibles sur le marché, bien qu'ils sont marqués conformes aux exigences (CE), réellement en pratique ne répondent pas suffisamment à tous les critères de qualité qu'on pourrait espérer de ce dosage

[122]. L'absence de technique et de matériel de référence, pose toujours le problème de standardisation, et donc de performance, de fiabilité et d'exactitude des différentes trousse disponibles, comme l'ont démontré Cavalier et al [123].

D'autre part, il existe deux formes de supplémentation en vitamine D hydroxylées (la vitamine D2 et D3) [124], il est donc important que les méthodes utilisées soient capables de mesurer les deux formes pour éviter toute sous-estimation surtout chez les patients sous vitamine D2, ainsi que les interférences avec l'épimère C3 de la 25(OH)D et la 24,25(OH)2D [122]. Pour les laboratoires qui utilisent une technique d'analyse qui mesure séparément les deux formes de la vitamine D, il est impératif que la valeur de la vitamine D apparaît sur la feuille de résultat de l'analyse, qui soit la somme des deux formes car c'est l'information cherchée par le clinicien [125]. Du fait de la lipophilicité de la molécule, quelle que soit la méthode adoptée pour le dosage de la vitamine D, une étape clé doit avoir lieu, c'est la dissociation complète de la 25(OH)D des protéines plasmatiques, pour pouvoir la quantifier avec exactitude [126], [127]. Cependant, il est important à noter que la cinétique de cette dissociation est influencée par certaines conditions physiologiques telles que: l'ethnie [128], la grossesse [126], ou bien des conditions pathologiques à savoir : la maladie hépatique ou rénale chronique [129].

Actuellement, on distingue deux types de techniques de dosage de la vitamine D: les techniques d'immuno-dosages et les techniques séparatives comme l'HPLC ou la SM.

4.2.2.1. Méthodes immunologiques [130]

Les méthodes immunologiques compétitives sont les techniques les plus utilisées en raison de leur simplicité et leur rapidité[99]. Elles consistent à doser la 25(OH)D en compétition d'un traceur marqué, vis à vis d'un anticorps anti 25(OH)D. Les marqueurs peuvent être soit: isotopes (méthodes radio-immunologiques, ont à peu près disparu et remplacé par la technique ELISA ou lumino immunologiques automatisés [131]), enzymes (méthodes enzymo immunologiques: ELISA),ou bien des molécules phosphorescentes (méthodes lumino-immunologiques).

Une surestimation du taux de la 25(OH)D a été décrite avec certaines méthodes immuno-enzymologiques "ELISA" adaptées sur des automates ouverts [132],dont les raisons sont mal connus, en revanche, les auteurs recommandent pour pallier à ces problèmes d'éviter l'automatisation de ces techniques ELISA [132],ainsi que la nécessité que les laboratoires participent à des contrôles qualité externes (CQE) dans le but de surveiller la justesse et la fiabilité de leur dosage [99].

Tableau XV : Caractéristiques des trousse de dosage immunologique selon les fabricants [131].

Fabricant	Principe analytique	Détection 25(OH)D2, 25(OH)D3 Équivalente	Interference C3-epi 24,25(OH)2D	Limite de détection
Siemens	Immunodosage Chemiluminescence	Oui	Oui	3,2 ng/mL
Diasorin	Immunodosage Chemiluminescence	Oui	Oui	4 ng/mL
Immunodiagnostic systeme Ltd	Immunodosage Chemiluminescence	Oui	Oui	5,5 ng/mL
Abbott	Immunodosage Chemiluminescence	25(OH)D3 100% 25(OH)D2 80%	Oui	10 ng/mL
Roche Diagnostics	Dosage liaison compétitive DPB détection enzymatique	Oui	Non	3 ng/mL
Vitros	Immunodosage Chemiluminescence	Oui	oui-divulgué	7,4 ng/mL

4.2.2.2. méthodes séparatives [130], [131]

Les méthodes non immunologiques, séparatives, sont des méthodes physico-chimiques de dosage des métabolites de la vitamine D, qui reposent sur un processus de séparation physique des molécules à analyser. On distingue les techniques de dosage HPLC couplée à la SM (HPLC/SM), qui actuellement en raison de leurs technicité lourde et difficile sont plutôt réservées à la recherche ou la toxicologie, et les techniques de dosage basées sur la HPLC couplée à la SM en tandem (HPLC/SM/SM) qui s'imposent de plus en plus comme technique de référence dans les laboratoires cliniques [133].

Des efforts internationaux de standardisation sont en cours avec un programme associant NIH (National Institutes of Health) Américain, le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) à Atlanta et le NIST (National Institute of Standards and Technology). C'est le programme VDSCP (vitamin D Standardization-Certification program) qui a choisi comme méthode de référence la HPLC/SM/SM [134], [135].

4.2.2.3. Exemple de résultats d'annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale : la vitamine D (ansm 2015) [117]

En 2015, une opération de contrôle de qualité portant sur le dosage de de la de la 25 OH vitamine D a été réalisée. Les laboratoires concernés ont largement participé (participation de 97,7)

❖ Définition de l'échantillon :

L'opération 15GPV1 pour le contrôle de la vitamine D consiste à envoyé deux échantillons lyophilisés. Le premier échantillon(VITD151) est sous forme

d'un pool sérique non surchargé et le deuxième échantillon (VITD152) a été constitué à partir du pool sérique utilisé précédemment surchargé avec 100 nmol/L de 25OH vitamine D2 (25OH ergocalciférol). Les résultats obtenus après dosage par la technique LC-MS/MS (liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry) sont les suivants :

- Pour VITD151 : 25OH vitamine D2=3,4 nmol/L et 25OH vitamine D3 = 49,4 nmol/L.

- Pour VITD152 : 25OH vitamine D2 = 97,5 nmol/L et 25OH vitamine D3= 49,7 nmol/L. Ces résultats représentent la moyenne de deux dosages traités dans deux laboratoires différents.

La concentration vitaminique souhaitable est entre 75 à 150 nmol/L. Ainsi, la concentration du premier échantillon (VITD151) se situait en dessous de ces valeurs souhaitables. En revanche, le deuxième échantillon (VITD152) permettait de vérifier l'influence d'une charge en 25OH vitamine D2(25OH ergocalciférol) sur les résultats obtenus avec les différentes trousse de dosage.

❖ Réactifs utilisés :

Lors de cette opération, deux types de techniques de dosage ont été utilisés, principalement les techniques d'immuno-dosages (réalisés ici par 99,1% des laboratoires) et les techniques séparatives (HPLC ou spectrométrie de masse, par 0,9% des laboratoires). Au total 13 trousse ou techniques sont présentes. La majorité des techniques sont automatisées, seuls quelques laboratoires utilisent des techniques radio-immunologiques ([B9] RIA DIASORIN: n=2 et [AG] RIA IDS: n=1) ou des techniques séparatives LC-MS/MS (n=5) ainsi que la HPLC (n=1). De plus, deux laboratoires utilisent la trousse EIA (enzyme

immunoassays) commercialisée par ISYS et INGEN [NG] et un laboratoire utilise la trousse ORTHO VITROS [P5]. Le tableau suivant représente la répartition des trousse de réactifs les plus fréquentes (n≥6) :

Tableau XVI : Réactifs les plus utilisés pour doser la 25 OH Vit D[117].

Trousses et distributeurs	Code	Nombre d'utilisateurs
VIDAS 25 Vitamine D ₂ D ₃ BIOMERIEUX	DB	15
STAT AIA-PACK 25 OH vitamine D TOSOH	DL	8
ACCESS 25 OH vitamine D total BECKMAN	QE	58
Cobas vitamine D total ROCHE	RD	245
ADVIA Centaur vitamine D total SIEMENS	RI	101
Architect 25 OH vitamine D ABBOTT	RJ	224
Liaison 25 OH vitamine D DIASORIN	S8	89
25 OH ISYS IDS	SC	27

❖ Résultats des participants:

Le dosage de la 25 OH vitamine D a été réalisé par 92,4% des participants. Les principaux résultats statistiques sont donnés dans le tableau XVII. La distribution des résultats obtenus lors de cette opération montre un étalement de ces résultats sur la droite. La dispersion inter-laboratoires globale est importante (VITD151 : CV = 24,1% - VITD : CV = 33,1%). L'écart entre la moyenne de la technique donnant les résultats les plus élevés et celle donnant les résultats les plus bas est de 136% pour l'échantillon VITD151. Les résultats obtenus diffèrent selon la trousse utilisée (test de Kruskal Wallis, $p < 0,0001$)

Le dosage de l'échantillon par LC-MS/MS a été réalisé :

- L'échantillon VITD151 contient majoritairement de la 25OH vitamine D3 ainsi qu'une très faible dose de 25OH vitamine D2 (3,4 nmol/L). Pour la 25OH vitamine D3 la valeur de référence assignée à l'échantillon VITD151 est de 49,4 nmol/L. Pour cet échantillon de contrôle, la concordance entre les résultats obtenus par les différents immuno-dosages contrôlés et la valeur de référence de la 25OH vitamine D3 est variable. Les moyennes des différentes trouses sont comprises entre 59,6 et 161,9% de cette valeur.

- Pour l'échantillon VITD152, la surcharge en 25OH vitamine D2 (100 nmol/L) impacte fortement les résultats. Les valeurs de référence assignées par LC-MS/MS sont : 49,7 nmol/L pour la 25OH vitamine D3 et 97,5 nmol/L pour la 25OH vitamine D2. Les résultats de 5 trouses sous-estiment largement les résultats donnés par LC-MS/MS.

- La précision des trouses est peu satisfaisante pour le niveau bas (échantillon VITD151) avec 3 trouses sur 8 pour lesquelles le CV inter-

laboratoires intra-réactif est supérieur à 10% et la valeur médiane des CV inter-laboratoires intra-réactif est de 8%. Pour l'échantillon VITD152, les 8 trousseaux présentent une précision (CV inter-laboratoires intra-réactif) inférieure à 10%. La valeur médiane des CV inter-laboratoires intra-réactif est de 7,2%.

Tableau XVII : Résultats du dosage de la 25OHVit D[117].

VITD151					
Code	distributeurs	Réactifs	Nbnt	Moy	CV
		Toutes techniques	674	37,19	24,13
DB	BIOMERIEUX	VIDAS 25 OH VIT D ₂ D ₃	15	50,18	4,94
DL	TOSOH BIOSCIENCES	ST AIA-PACK 25 OH VIT D	8	47,64	7,88
QE	BECKMAN COULTER	25 (OH) VIT D total	54	36,82	13,69
RD	ROCHE Diag	COBAS VIT D TOTAL	243	29,45	13,88
RI	SIEMENS MED.SOL.DIAGN	ADVIA centaur VIT D TOTAL	101	80	7,57
RJ	ABBOTT Diag	ARCHITECT 25 OH VIT D	123	42,96	6,76
S8	DIASORIN S.A.	LIAISON 25 OH VIT D TOTAL	89	38,59	8,12
SC	ID S	25 OH ISYS	27	49,71	11,33

VITD151					
		Toutes techniques	670	73,77	33,11
DB	BIOMERIEUX	VIDAS 25 OH VIT D ₂ D ₃	14	74,25	3,78
DL	TOSOH BIOSCIENCES	ST AIA-PACK 25 OH VIT D	8	156,69	7,13
QE	BECKMAN COULTER	25 (OH) VIT D total	51	201,81	7,66
RD	ROCHE Diag	COBAS VIT D TOTAL	243	63,71	8,14
RI	SIEMENS MED.SOL.DIAGN	ADVIA centaur VIT D TOTAL	101	143	7,40
RJ	ABBOTT Diag	ARCHITECT 25 OH VIT D	123	61,37	5,42
S8	DIASORIN S.A.	LIAISON 25 OH VIT D TOTAL	89	76,53	6,52
SC	ID S	25 OH ISYS	27	76,01	7,25

❖ **Commentaires :**

Le dosage de 25 OH vitamine D, d'un point de vue analytique, demeure « difficile » compte tenu de la nature hautement hydrophobe de sa molécule et de sa liaison étroite avec sa protéine porteuse VDBP (Vitamin D-binding protein). De plus, la 25 OH vitamine D existe sous deux formes : la 25 OH vitamine D₂ (ou ergocalciférol) et la 25 OH vitamine D₃ (ou cholécalciférol) ce qui pose un vrai problème puisque la supplémentation des patients peut se faire sous les 2

formes selon la spécialité pharmaceutique (contenant soit la vitamine D2 ou bien la vitamine D3). Il est donc important que les trousses de dosage utilisés puissent reconnaître de la même manière les deux formes de 25 OH vitamine D. Récemment, deux procédures de mesure en LC-MS/MS ont été reconnues comme référence par le JCTLM (Joint Commity for Tracability in Laboratory Medicine) et leur utilisation devrait permettre une meilleure traçabilité des dosages. De plus, un matériau de référence (SMR972) présentant des valeurs certifiées de 25 OH vitamine D2, 25 OH vitamine D3 et de 3-épi 25 OH vitamine D est disponible. Enfin, un programme de standardisation a été mis en place depuis novembre 2010. Enfin, depuis novembre 2010, un programme de standardisation a été mis en place. Ce programme comporte deux étapes. La première consiste en la calibration des concentrations des deux formes de la vitamine D grâce au dosage de 40 échantillons de sérums dont la valeur a été déterminée par la technique de référence développée par le NISCT (National Institute of Standards and Technology) et l'université de Gand. La seconde phase permette de vérifier la calibration via le dosage en aveugle de 10 échantillons de sérum envoyés tous les 3 mois. L'opération réaliser en 2015 indique que le pourcentage de concordance des résultats moyens obtenus avec les trousses les plus utilisées et les résultats obtenus en LC-MS/MS montre pour l'évaluation de la 25OH vitamine D2 une nette tendance à la sous-estimation des résultats (VITD152). Toutefois, un effet « matrice » ne peut être exclu lorsque les échantillons proposés ne sont pas des échantillons sériques natifs ce qui était le cas pour l'échantillon VITD152. Le pourcentage de concordance des résultats moyens obtenus avec les trousses les plus utilisées et les résultats obtenus en LC-MS/MS montre pour l'évaluation de la 25OH vitamine D3 (échantillon VITD151) des résultats plus satisfaisants avec des résultats très proches de la

valeur de référence pour 4 trousse/8.

4.3. Phase post analytique: Valeurs de référence de la PTH et de la Vitamine D en cas de MRC

Le KDOQI en 2003 préconise des taux de PTH variables en fonction du stade de la MRC. Pour la vitamine D, plusieurs études transversales observationnelles réalisées en Amérique [136] et en France [137], ont montré que la fréquence de l'insuffisance en 25 vitamine D augmente au cours de l'évolution de l'IRC. D'autres études sur des patients greffés confirment que la fréquence de l'insuffisance en vitamine D est très élevée, chez plus de 80 % des cas [138], et de même pour les patients non transplantés [139]. Cependant, pour les patients du stade 3 au stade 5D, des études d'observation ont rapporté une aggravation progressive de la carence en vitamine D [140]. Le taux recommandé pour le calcidiol par le KDOQI est supérieur à 30 ng / ml et ce quel que soit le stade (tableau XVIII).

Tableau XVIII : [141]: Valeurs de références selon KDOQI en 2003.

Calcidiol	All stages	> 30 ng/ml (2B)
Calcium	All stages	8,4 – 9,5 mg/dl (2D) (Tolerance up to 10 mg/dl)
phosphorus	All stages	2,5- 4,5 mg/dl (2C) (Tolerance up to 5 mg/dl on dialysis)
PTH	Stage 3 Stage 4-5 Stage 5D	35-70 pg/ml (2D) 70-110 pg/ml (2C) 150-300 pg/ml (2B)

En 2017 les directives du KDIGO recommandent de maintenir chez les patients hémodialysés (stade 5D), comme fourchette cible de la PTH deux à neuf fois la limite supérieure normale des trousse de dosage utilisées [142]. Pour la Vitamine D, le KDIGO recommande à tous les stades de l'IRC, et surtout en raison de son rôle dans la genèse de l'hyperparathyroïdie (HPT), de rechercher et de corriger une carence ou une insuffisance en vitamine D. Ainsi, il n'existe pas de consensus bien établi sur les valeurs de référence de 25(OH)D₃, et le KDIGO n'a pas pris de position sur les cibles idéales à atteindre chez l'insuffisant rénal mais recommandent de se baser sur les cibles utilisées dans la population générale [14]. Le tableau suivant récapitule ces recommandations.

Tableau XIX : [143]: Cibles biologiques proposées par les KDIGO en 2017.

	IRC Stades 3-5	Dialyse
Calcémie totale	Normes du laboratoire (2,1-2,55 mmol/l)	Normes du laboratoire (2,1-2,55 mmol/l)
Phosphatémie	Normes du laboratoire (0,8-1,45 mmol/l)	« Vers » la norme
PTH	Normes du laboratoire	2 à 9 fois la limite supérieure
PAL totales	Normes du laboratoire	Normes du laboratoire
PAL osseuses	9-20 µg/l	9-20 µg/l
25 OH vitamine D₂ ou D₃	30-50 µg/l	30-50 µg/l



CONCLUSION

Les complications des troubles du métabolisme minéraux et osseux liés à la maladie rénale chronique (TMO-MRC) sont lourdes et difficiles à gérer. Ils conduisent le plus souvent à une hyperparathyroïdie secondaire associant une hyperphosphatémie, hypocalcémie, une augmentation de la concentration de PTH et à un déficit en calcitriol.

Ainsi diverses recommandations internationales préconisent le dosage de la PTH et de la vitamine D lors du bilan biochimique standard de diagnostic et de suivi des patients souffrants de MRC. Cependant, ces dosages sont marqués par des difficultés pré-analytiques (choix de tube de prélèvement, délais de transport, congélation/décongélation...), analytiques (non standardisation des techniques et du matériel de dosage) et post-analytiques avec une variabilité des intervalles de références et des seuils d'interprétation.

La biologie de l'IRC reste ainsi un challenge méthodologique biologique et clinique impliquant un partenariat clinico-biologique pour une maîtrise du processus qualité des soins des patients IRC avec :

- Une sensibilisation des prescripteurs sur l'importance du suivi biologique dans le même laboratoire.

- Une prestation conseil du biologiste impliquant une maîtrise de la phase pré-analytique (manuel de prélèvement), une meilleure connaissance analytique (choix, vérification méthodes ISO 15189) et une médicalisation de la validation biologique avec une analyse critique des résultats tenant compte des renseignements cliniques et des dernières recommandations internationales.



RESUMES

Résumé

TITRE : Troubles minéro-osseux et importance de la maîtrise des dosages de la vitamine D et de la Parathormone au cours de la maladie rénale chronique.

AUTEUR : LAKRAMI Salima.

DIRECTEUR DE THESE : Professeur Sanae BOUHSAIN.

MOTS CLES : Maladie rénale chronique- troubles minéraux osseux- Dosage PTH- Dosage vitamine D.

La maladie rénale chronique (MRC) est un problème mondial de santé publique par sa fréquence et par la gravité de ses complications, notamment les troubles du métabolisme minéral et osseux (TMO). L'hormone parathyroïdienne ou PTH et la vitamine D jouent un rôle capital dans la régulation du métabolisme phosphocalcique et de ce fait leurs dosages sanguins contribuent à établir le diagnostic étiologique et le suivi thérapeutique des anomalies du métabolisme phosphocalcique aux divers stades de la MRC. Ainsi, plusieurs recommandations internationales ont été émises : KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) en 2003 et KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) en 2009 et 2017. Cependant, les dosages de la vitamine D et de la PTH sont marqués par des difficultés aussi bien au niveau de la phase pré-analytique, analytique et post-analytique.

L'objectif de notre travail est de rappeler les mécanismes physiopathologiques des TMO-MRC et de détailler les différents sous processus du dosage de la vitamine D et de la PTH. Nous insistons également sur l'évolution constante des connaissances et des techniques de dosage ayant pour objectifs de proposer des techniques de dosage des formes de PTH et de Vitamine D ayant une signification clinique et ce dans l'attente de leur standardisation future.

Summary

TITLE: Mineral-bone disorders and importance of measuring Vitamin D and Parathormone assays in chronic kidney disease.

AUTHOR: LAKRAMI Salima.

THESIS DIRECTOR: Professor Sanae BOUHSAIN.

KEY WORDS:Chronic Kidney Disease _ Bone mineral disorders_PTH dosage _Vitamin D dosage.

Chronic kidney disease (CKD) is a global public health problem due to its frequency and the severity of its complications, in particular disorders of mineral and bone metabolism (BMD).Parathyroid hormone or PTH and vitamin D play a crucial role in the regulation of phosphocalcic metabolism and therefore their blood determinations contribute to the etiological diagnosis and therapeutic monitoring of abnormalities of phosphocalcic metabolism at various stages of CKD. Thus, several international recommendations have been issued: KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) in 2003 and KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) in 2009 and 2017.However, vitamin D and PTH determinations are marked by difficulties at the pre-analytical, analytical and post-analytical phases.

The objective of our work is to recall the pathophysiological mechanisms of MRC-OMT and to detail the different sub-processes of vitamin D and PTH determination. We also insist on the constant evolution of the knowledge and the techniques of assay having for objectives to propose techniques of assay of the forms of PTH and Vitamin D having a clinical significance and this while waiting for their future standardization.

ملخص

العنوان: اضطرابات العظام و المعادن وأهمية التحكم في قياس مستويات فيتامين (د) وهرمون الغدة الدرقية في أمراض الكلى المزمنة

المؤلف: لكرامي سليمة

المشرف: البروفيسور سناء بوحساين

الكلمات الأساسية : الفشل الكلوي المزمن . اضطرابات المعادن والعظام . قياس مستوى هرمون الغدة الدرقية . قياس مستوى فيتامين (د)

مرض الكلى المزمن هو مشكلة صحية عامة عالمية بسبب تردها وشدة مضاعفاتها الخطيرة ، بما في ذلك اضطرابات التي تطال بنية العظام وكذلك مستويات المعادن. يلعب كل من هرمون الغدة الدرقية و فيتامين د دورًا رئيسيًا في تنظيم التمثيل الغذائي لكل من معدن الفسفاط وكذلك الكالسيوم ، وبالتالي تساعد فحوصاتهما الدموية في تحديد التشخيص المسبب للمرض والمراقبة العلاجية لإضطرابات التمثيل الغذائي لمعدني الفسفاط و الكالسيوم في مراحل مختلفة من مرض الكلى المزمن. وفي هذا الصدد، تم إصدار العديد من التوصيات الدولية، من بينها KDOQI: (مبادرة جودة نتائج أمراض الكلى) في عام 2003 و KDIGO (تحسين النتائج العالمية لأمراض الكلى) في عامي 2009 و 2017. ومع ذلك ، فإن فحوصات الدم لفيتامين (د) وهرمون الغدة الدرقية يتميزان بصعوبات عديدة في مختلف المراحل، بما في ذلك المرحلة ما قبل التحليل والتحليل وما بعد التحليل.

الهدف من هذا العمل هو التذكير بالآليات الفيزيولوجية المرضية المسببة لاضطرابات بنية العظام واختلال مستويات المعادن الناجمة عن أمراض الكلى المزمنة وكذلك تفصيل مختلف المراحل التي يمر منها قياس كل من هرمون الغدة الدرقية و فيتامين د. من خلال هذا العمل سوف نركز كذلك على ضرورة التطور المعرفي المستمر و كذا تطور تقنيات الفحص بهدف اقتراح تقنيات جديدة تمكن من قياس مختلف أشكال هرمون الغدة الدرقية و فيتامين د ذات الأهمية السريرية ، في انتظار توحيدها في المستقبل.



BIBLIOGRAPHIE

- [1] « Lésion glomérulaire », *News-Medical.net*, août 17, 2016. [https://www.news-medical.net/health/Glomerular-Injury-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Glomerular-Injury-(French).aspx).
- [2] Jean-Louis Ader *et al.*, *Physiologie*, 2^e édition. MASSON, 2006.
- [3] O. Alexopoulou et D. Maiter, « An update on diagnosis and treatment of adult growth hormone deficiency », p. 8, mars 2018.
- [4] Haute Autorité de santé, « Maladie Rénale Chronique de l'adulte.pdf », févr. 2012.
- [5] Dr D. Lidsky-Haziza et Dr Y. Bouatou, « MALADIE RENALE CHRONIQUE (MRC) ». Hôpitaux universitaires de Genève, Département de médecine communautaire, de Premier recours et des urgences, 2017.
- [6] JUNGERS Paul, JOLY Dominique, MAN Nguyen-Khoa, et LEGENDRE Christophe, *L'insuffisance rénale chronique: Prévention et traitement*, 4^e Édition. 2011.
- [7] Pr Bruno MOULIN et Pr Bruno MOULIN, *Référentiel de Néphrologie:INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE ET MALADIES RÉNALES CHRONIQUES*, 8^e édition. 2018.
- [8] PR GHISLAINE MEDKOURI, « La Société Marocaine de Néphrologie:Une double sensibilisation grand public/professionnels de la santé », *doctinews*, avr. 2011. .
- [9] M. Asserraji, O. Maoujoud, M. Belarbi, et Z. Oualim, « Profil épidémiologique de l'insuffisance rénale terminale à l'hôpital Militaire de Rabat, Maroc », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 20, 2015, doi: 10.11604/pamj.2015.20.439.3352.

- [10] A. S. Levey, « MDRD », *Ann. Intern. Med.*, vol. 130, n° 6, p. 461, mars 1999, doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
- [11] AS Levey, JP Bosch, JB Lewis, T Greene, N Rogers, et D Roth, « Une méthode plus précise pour estimer le taux de filtration glomérulaire à partir de la créatinine sérique: une nouvelle équation de prédiction. Groupe d'étude sur la modification du régime alimentaire dans les maladies rénales », p. 10, mars 1999, doi: 10.7326 / 0003-4819-130-6-199903160-00002.
- [12] « MDRDs - CKD-EPI - Cockcroft | SFNDT ». <https://www.sfndt.org/professionnels/calculateurs/mdrds-ckd-epi-cockcroft>.
- [13] L. A. Inker *et al.*, « Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C », *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, n° 1, p. 20-29, juill. 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1114248.
- [14] S. Kamel, T. Drueke, et Z. Massy, « Troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC) », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2013, n° 455, p. 29-43, sept. 2013, doi: 10.1016/S1773-035X(13)72177-4.
- [15] M. OMAR KOUIRI, « FRACTURE DU COL DU FEMUR CHEZ LES HEMODIALYSES CHRONIQUES, ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES : (à propos de 10 cas) », 2019.
- [16] C. Cormier, « Hyperparathyroïdies primitive et secondaire », *EMC - Endocrinol. - Nutr.*, vol. 10, n° 1, p. 1-11, janv. 2013, doi: 10.1016/S1155-1941(12)62375-0.

- [17] Dr Kaouache N, « Hyperparathyroïdie », Université Mentouri - Faculté de médecine de Constantine, 2017.
- [18] G. K. Gedik, O. Ata, P. Karabagli, et O. Sari, « Differential diagnosis between secondary and tertiary hyperparathyroidism in a case of a giant-cell and brown tumor containing mass. Findings by (99m)Tc-MDP, (18)F-FDG PET/CT and (99m)Tc-MIBI scans », *Hell. J. Nucl. Med.*, vol. 17, n° 3, p. 214-217, déc. 2014, doi: 10.1967/s002449910147.
- [19] S. Artul, A. Bowirrat, M. Yassin, et Z. Armaly, « Maxillary and Frontal Bone Simultaneously Involved in Brown Tumor due to Secondary Hyperparathyroidism in a Hemodialysis Patient », *Case Rep. Oncol. Med.*, vol. 2013, p. 1-4, 2013, doi: 10.1155/2013/909150.
- [20] M.H. LAFAGE-PROUST, « Physiopathologie de l'atteinte osseuse au cours de l'insuffisance rénale chronique », p. 5, oct. 2012.
- [21] M. Jadoul *et al.*, « Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study », *Kidney Int.*, vol. 70, n° 7, p. 1358-1366, oct. 2006, doi: 10.1038/sj.ki.5001754.
- [22] ML Picton *et al.*, « Régulation à la baisse de l'ARNm des récepteurs PTH / PTHrP des ostéoblastes humains en cas d'insuffisance rénale terminale », vol. 10, oct. 2000, doi: 10.1046 / j.1523-1755.2000.00306.x.
- [23] J.-C. Souberbielle, G. Friedlander, et C. Cormier, « Aspects pratiques des dosages de PTH », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 21, n° 2, p. 110-118, avr. 2006, doi: 10.1016/j.immbio.2006.01.001.

- [24] A. J. Collins, R. N. Foley, D. T. Gilbertson, et S.-C. Chen, « The State of Chronic Kidney Disease, ESRD, and Morbidity and Mortality in the First Year of Dialysis », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 4, n° Supplement 1, p. S5-S11, déc. 2009, doi: 10.2215/CJN.05980809.
- [25] C. Massart et A.-S. Gauchez, « Caractéristiques immuno-analytiques de la parathormone (PTH) », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 27, n° 2, p. 79-82, avr. 2012, doi: 10.1016/j.immbio.2011.09.005.
- [26] S. E. Papapoulos, R. M. Manning, G. N. Hendy, I. G. Lewin, et J. L. H. O’Riordan, « STUDIES OF CIRCULATING PARATHYROID HORMONE IN MAN USING A HOMOLOGOUS AMINO-TERMINAL SPECIFIC IMMUNORADIOMETRIC ASSAY », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 13, n° 1, p. 57-67, sept. 1980, doi: 10.1111/j.1365-2265.1980.tb01023.x.
- [27] J. F. Habener, M. Rosenblatt, et J. T. Potts, « Parathyroid hormone: biochemical aspects of biosynthesis, secretion, action, and metabolism. », *Physiol. Rev.*, vol. 64, n° 3, p. 985-1053, juill. 1984, doi: 10.1152/physrev.1984.64.3.985.
- [28] U. F. O. Themes, « BIOSYNTHESIS OF PARATHYROID HORMONE », *Oncohemat Key*, août 25, 2016. <https://oncohemakey.com/biosynthesis-of-parathyroid-hormone/>.
- [29] J. Bacchetta *et al.*, « Parathormone et maladie rénale chronique », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 3, n° 4, p. 133-138, juill. 2007, doi: 10.1016/j.nephro.2007.04.003.

- [30] L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « RAPPORT DU CONTROLE DE MARCHE DES DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO DE DOSAGE DE LA PARATHORMONE (PTH) (Mars 2009) ». mars 2009.
- [31] L. Nguyen-Yamamoto, L. Rousseau, J.-H. Brossard, R. Lepage, et P. D'amour, « Synthetic Carboxyl-Terminal Fragments of Parathyroid Hormone (PTH) Decrease Ionized Calcium Concentration in Rats by Acting on a Receptor Different from the PTH/PTH-Related Peptide Receptor », vol. 142, n° 4, p. 7, 2001.
- [32] Y. Tanno, « IRMA (whole PTH) is a more useful assay for the effect of PTH on bone than the Allegro intact PTH assay in CAPD patients with low bone turnover marker », *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 18, n° 90003, p. 97iii - 98, mars 2003, doi: 10.1093/ndt/gfg1025.
- [33] G. A. Brent, M. S. Leboff, E. W. Seely, P. R. Conlin, et E. M. Brown, « Relationship Between the Concentration and Rate of Change of Calcium and Serum Intact Parathyroid Hormone Levels in Normal Humans* », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 67, n° 5, p. 944-950, nov. 1988, doi: 10.1210/jcem-67-5-944.
- [34] G. Lombardi, E. Ziemann, G. Banfi, et S. Corbetta, « Physical Activity-Dependent Regulation of Parathyroid Hormone and Calcium-Phosphorous Metabolism », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, n° 15, p. 5388, juill. 2020, doi: 10.3390/ijms21155388.
- [35] P. Houillier, « Physiologie des parathyroïdes », *EMC - Endocrinol. - Nutr.*, vol. 5, n° 3, p. 1-13, janv. 2008, doi: 10.1016/S1155-1941(08)44611-5.

- [36] U. F. O. Themes, « Disorders of Calcium Homeostasis—Hypo and Hypercalcemia », *Abdominal Key*, sept. 18, 2017. <https://abdominalkey.com/disorders-of-calcium-homeostasis-hypo-and-hypercalcemia/>.
- [37] J. P. Gardin, P. Patron, B. Fouqueray, A. Prigent, et M. Paillard, « Maximal PTH secretory rate and set point for calcium in normal subjects and patients with primary hyperparathyroidism. In vivo studies », *Miner. Electrolyte Metab.*, vol. 14, n° 4, p. 221-228, 1988.
- [38] Marie-Hélène et Lafage-Proust, « Insuffisance rénale et métabolisme du calcium et du phosphate », *EM-Consulte*, p. 4, oct. 2012, doi: 10.1016/j.monrhu.2012.07.008.
- [39] E. Marron *et al.*, « Clonage et caractérisation d'un récepteur extracellulaire de détection de Ca (2 +) provenant de la parathyroïde bovine », déc. 1993, doi: 10.1038 / 366575a0.
- [40] JE Garrett *et al.*, « Clonage moléculaire et expression fonctionnelle des ADNc des récepteurs calciques parathyroïdiens humains », mai 1995, doi: 10.1074 / jbc.270.21.12919.
- [41] L. Canaff et G. N. Hendy, « Human calcium-sensing receptor gene. Vitamin D response elements in promoters P1 and P2 confer transcriptional responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D », *J. Biol. Chem.*, vol. 277, n° 33, p. 30337-30350, août 2002, doi: 10.1074/jbc.M201804200.

- [42] H. Bräuner-Osborne, A. A. Jensen, P. O. Sheppard, B. Brodin, P. Krogsgaard-Larsen, et P. O'Hara, « Cloning and characterization of a human orphan family C G-protein coupled receptor GPRC5D », *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1518, n° 3, p. 237-248, avr. 2001, doi: 10.1016/s0167-4781(01)00197-x.
- [43] J. Hu et A. M. Spiegel, « Naturally occurring mutations of the extracellular Ca²⁺-sensing receptor: implications for its structure and function », *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 14, n° 6, p. 282-288, août 2003, doi: 10.1016/S1043-2760(03)00104-8.
- [44] Jean-Marie BOTTO, « Une classification des Récepteurs Couplés aux Protéines-G », *123bio.net*. <http://www.123bio.net/revues/rcpg/index.html>.
- [45] Marie Courbebaisse et Jean-Claude Souberbielle, « Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations », *EM-Consulte*, p. 21, mars 2011, doi: 10.1016/j.nephro.2010.12.004.
- [46] W. Stumpf, M. Sar, F. Reid, Y. Tanaka, et H. DeLuca, « Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid », *Science*, vol. 206, n° 4423, p. 1188-1190, déc. 1979, doi: 10.1126/science.505004.
- [47] WR Wecksler, HL Henry, et AW Norman, « Etudes sur le mode d'action du calciférol. Localisation subcellulaire de la 1,25-dihydroxyvitamine D₃ dans les glandes parathyroïdes du poulet », sept. 1977, doi: 10.1016 / 0003-9861 (77) 90431-3.

- [48] WR Wecksler, FP Ross, RS Mason, S Posen, et AW Norman, « Propriétés biochimiques des récepteurs cytoplasmiques 1 alpha, 25-dihydroxyvitamine D3 des glandes parathyroïdes humaines et de poussin », avr. 1980, doi: 10.1016 / 0003-9861 (80) 90491-9.
- [49] J. Silver, J. Russell, et L. M. Sherwood, « Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 82, n° 12, p. 4270-4273, juin 1985, doi: 10.1073/pnas.82.12.4270.
- [50] R. Kremer, I. Bolivar, D. Goltzman, et G. N. Hendy, « Influence of Calcium and 1,25-Dihydroxycholecalciferol on Proliferation and Proto-Oncogene Expression in Primary Cultures of Bovine Parathyroid Cells* », *Endocrinology*, vol. 125, n° 2, p. 935-941, août 1989, doi: 10.1210/endo-125-2-935.
- [51] C. Yalcindag, J. Silver, et T. Naveh-Many, « Mechanism of increased parathyroid hormone mRNA in experimental uremia: roles of protein RNA binding and RNA degradation », *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 10, n° 12, p. 2562-2568, déc. 1999.
- [52] I N Cholst, S F Steinberg, P J Tropper, H E Fox, G V Segre, et J P Bilezikian, « The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects », mai 1984, doi: 10.1056/NEJM198405103101904.
- [53] J. H. Targovnik, J. S. Rodman, et L. M. Sherwood, « Regulation of parathyroid hormone secretion in vitro: quantitative aspects of calcium and magnesium ion control », *Endocrinology*, vol. 88, n° 6, p. 1477-1482, juin 1971, doi: 10.1210/endo-88-6-1477.

- [54] C. S. Anast, J. L. Winnacker, L. R. Forte, et T. W. Burns, « Impaired Release of Parathyroid Hormone in Magnesium Deficiency », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 42, n° 4, p. 707-717, avr. 1976, doi: 10.1210/jcem-42-4-707.
- [55] C. Greenberg, S. C. Kukreja, E. N. Bowser, G. K. Hargis, W. J. Henderson, et G. A. Williams, « Parathyroid hormone secretion: Effect of estradiol and progesterone », *Metabolism*, vol. 36, n° 2, p. 151-154, févr. 1987, doi: 10.1016/0026-0495(87)90009-6.
- [56] P. A. Friedman et W. G. Goodman, « PTH(1–84)/PTH(7–84): a balance of power », *Am. J. Physiol.-Ren. Physiol.*, vol. 290, n° 5, p. F975-F984, mai 2006, doi: 10.1152/ajprenal.00336.2005.
- [57] Jean-Claude Souberbielle, « Parathormone (PTH) », *EM-Consulte*, mai 2007, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/61120/parathormone-ptb>.
- [58] M. D. McKEE et T. M. Murray, « Binding of Intact Parathyroid Hormone to Chicken Renal Plasma Membranes: Evidence for a Second Binding Site with Carboxyl-Terminal Specificity* », *Endocrinology*, vol. 117, n° 5, p. 1930-1939, nov. 1985, doi: 10.1210/endo-117-5-1930.
- [59] H. Takasu *et al.*, « The 69-84 amino acid region of the parathyroid hormone molecule is essential for the interaction of the hormone with the binding sites with carboxyl-terminal specificity. », *Endo.*, p. 7, 1996.

- [60] W. B. Sneddon *et al.*, « Activation-independent Parathyroid Hormone Receptor Internalization Is Regulated by NHERF1 (EBP50) », *J. Biol. Chem.*, vol. 278, n° 44, p. 43787-43796, oct. 2003, doi: 10.1074/jbc.M306019200.
- [61] J. Huan, K. Olgaard, L. B. Nielsen, et E. Lewin, « Parathyroid hormone 7-84 induces hypocalcemia and inhibits the parathyroid hormone 1-84 secretory response to hypocalcemia in rats with intact parathyroid glands », *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 17, n° 7, p. 1923-1930, juill. 2006, doi: 10.1681/ASN.2005101136.
- [62] J. C. Souberbielle, E. Lawson-Body, et C. Cormier, « Actualité sur la PTH : nos dosages ne reconnaissent pas que la PTH intacte ! », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 17, n° 1, p. 48-53, mars 2002, doi: 10.1016/S0923-2532(02)01166-3.
- [63] R. L. Jilka, R. S. Weinstein, T. Bellido, P. Roberson, A. M. Parfitt, et S. C. Manolagas, « Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone », *J. Clin. Invest.*, vol. 104, n° 4, p. 439-446, août 1999, doi: 10.1172/JCI6610.
- [64] P. Divieti, « Receptors for the Carboxyl-Terminal Region of PTH(1-84) Are Highly Expressed in Osteocytic Cells », *Endocrinology*, vol. 142, n° 2, p. 916-925, févr. 2001, doi: 10.1210/en.142.2.916.
- [65] R. M. Neer *et al.*, « Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis », *N. Engl. J. Med.*, p. 8, 2001.

- [66] Leila CHAD, « Les hyperparathyroïdies primaires a propos de 12 cas », Rabat, 2010.
- [67] T. Hernandez et C. Stoermann, « Vitamine D et insuffisance rénale chronique : regain d'intérêt pour une vitamine oubliée », *Rev. Médicale Suisse*, p. 6, 2012.
- [68] AJ Brown, Un Dusso, et E Slatopolsky, « Vitamine D », août 1999, doi: 10.1152 / ajprenal.1999.277.2.F157.
- [69] M. F. Holick *et al.*, « Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, n° 7, p. 1911-1930, juill. 2011, doi: 10.1210/jc.2011-0385.
- [70] I. Schuster, « Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system », *Biochim. Biophys. Acta BBA - Proteins Proteomics*, vol. 1814, n° 1, p. 186-199, janv. 2011, doi: 10.1016/j.bbapap.2010.06.022.
- [71] R. Bouillon *et al.*, « Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice », *Endocr. Rev.*, vol. 29, n° 6, p. 726-776, oct. 2008, doi: 10.1210/er.2008-0004.
- [72] « CYP27B1 cytochrome P450 famille 27 sous-famille B membre 1 », mars 02, 2021.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=1594>.

- [73] Author links open overlay panelWalter LMiller et Anthony APortale, « Vitamin D 1 α -Hydroxylase », p. 5, oct. 2000, doi: 10.1016 / s1043-2760 (00) 00287-3.
- [74] M. Schuessler, N. Astecker, G. Herzig, G. Vorisek, et I. Schuster, « Skin is an autonomous organ in synthesis, two-step activation and degradation of vitamin D3: CYP27 in epidermis completes the set of essential vitamin D3-hydroxylases », *Steroids*, vol. 66, n° 3-5, p. 399-408, mars 2001, doi: 10.1016/S0039-128X(00)00229-4.
- [75] E. Tissandié, Y. Guéguen, J.-M. A.Lobaccaro, J. Aigueperse, et M. Souidi, « Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées », *médecine/sciences*, vol. 22, n° 12, p. 1095-1100, déc. 2006, doi: 10.1051/medsci/200622121095.
- [76] M. F. Holick, « Vitamin D Deficiency », *N Engl J Med*, p. 16, 2007.
- [77] C. Zhou *et al.*, « Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia », *J. Clin. Invest.*, vol. 116, n° 6, p. 1703-1712, juin 2006, doi: 10.1172/JCI27793.
- [78] J.-F. Landrier, « Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 49, n° 6, p. 245-251, déc. 2014, doi: 10.1016/j.cnd.2014.07.008.

- [79] S. M. Post, H. Duez, P. P. Gervois, B. Staels, F. Kuipers, et H. M. Princen, « Fibrates suppress bile acid synthesis via peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-mediated downregulation of cholesterol 7alpha-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase expression », *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 21, n° 11, p. 1840-1845, nov. 2001, doi: 10.1161/hq1101.098228.
- [80] J. J. Eloranta et G. A. Kullak-Ublick, « Coordinate transcriptional regulation of bile acid homeostasis and drug metabolism », *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 433, n° 2, p. 397-412, janv. 2005, doi: 10.1016/j.abb.2004.09.019.
- [81] H. J. Armbrecht, T. L. Hodam, et M. A. Boltz, « Hormonal regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1a-hydroxylase and 24-hydroxylase gene transcription in opossum kidney cells », *Arch. Biochem. Biophys.*, p. 7, 2003.
- [82] M. Hewison, D. Zehnder, R. Bland, et P. M. Stewart, « 1-Hydroxylase and the action of vitamin D », *J. Mol. Endocrinol.*, p. 8, 2000.
- [83] S. C. Schiavi et R. Kumar, « The phosphatonin pathway: New insights in phosphate homeostasis », *Kidney Int.*, vol. 65, n° 1, p. 1-14, janv. 2004, doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00355.x.
- [84] X. Gao, P. Dwivedi, J. Omdahl, H. Morris, et B. May, « Calcitonin stimulates expression of the rat 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase (CYP24) promoter in HEK-293 cells expressing calcitonin receptor: identification of signaling pathways », *J. Mol. Endocrinol.*, vol. 32, n° 1, p. 87-98, févr. 2004, doi: 10.1677/jme.0.0320087.

- [85] kai-Shun Chen et Hector F. DeLuca, « Cloning of the human 1 α ,25-dihydroxyvitamin D-3 24-hydroxylase gene promoter and identification of two vitamin D-responsive elements », juill. 1995, doi: 10.1016 / 0167-4781 (95) 00060-t.
- [86] KS Chen et HF DeLuca, « Clonage du promoteur du gène humain 1 alpha, 25-dihydroxyvitamine D-3 24-hydroxylase et identification de deux éléments sensibles à la vitamine D », juill. 1995, doi: 10.1016 / 0167-4781 (95) 00060-t.
- [87] B. Bouvard *et al.*, « Les effets extra-osseux de la vitamine D : faits, questions et controverses », *Rev. Rhum.*, vol. 77, p. A18-A25, nov. 2010, doi: 10.1016/j.rhum.2010.09.003.
- [88] V. Amstutz et J. Cornuz, « Vitamine D : actualité et recommandations », *Rev. Médicale Suisse*, p. 7, 2011.
- [89] KDIGO, « Diagnosis of CKD–MBD: biochemical abnormalities », *Kidney Int.*, vol. 76, p. S22-S49, août 2009, doi: 10.1038/ki.2009.191.
- [90] P. Y. Amar *et al.*, « Insuffisance Rénale Chronique Terminale:Recommandations de Bonnes Pratiques Médicales ». COMMISSION SCIENTIFIQUE DE LA S.M.N., mars 2013.
- [91] T. Ferrandon, « Mise en place du dosage de la PTH 1-84 avec l'automate liaison XL dans le cadre de l'accréditation selon la norme NF en ISO 15189 », *Sci. Vivant*, p. 191, oct. 2012, doi: 227049438.
- [92] E. Cavalier, M. Plebani, P. Delanaye, et J.-C. Souberbielle, « Considerations in parathyroid hormone testing », *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM*, vol. 53, n° 12, janv. 2015, doi: 10.1515/cclm-2015-0314.

- [93] Daniel T Holmes, Adeera Levin, Barry Forer, et Frances Rosenberg, « Influences préanalytiques sur les dosages de PTH intacts DPC IMMULITE 2000 du plasma et du sérum de patients dialysés », mai 2005, doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.046821>.
- [94] H. Omar, A. Chamberlin, V. Walker, et P. J. Wood, « Immulite 2000 parathyroid hormone assay: stability of parathyroid hormone in EDTA blood kept at room temperature for 48 h », p. 3.
- [95] M. L. González-Casaus *et al.*, « A lower proportion of circulating active parathyroid hormone in peritoneal dialysis does not allow the pth inter-method adjustment proposed for haemodialysis », *Nefrol. Engl. Ed.*, vol. 34, n° 3, p. 330-340, mai 2014, doi: [10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12384](https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12384).
- [96] D. Joly *et al.*, « Variation in Serum and Plasma PTH Levels in Second-Generation Assays in Hemodialysis Patients: A Cross-sectional Study », *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 51, n° 6, p. 987-995, juin 2008, doi: [10.1053/j.ajkd.2008.01.017](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.01.017).
- [97] X. Parent, F. Alenabi, P. Brignon, et J.-C. Souberbielle, « Conservation du tube primaire sur le site de dialyse en vue du dosage différé de la PTH : quels tubes ? Quelle température ? », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 5, n° 1, p. 34-40, févr. 2009, doi: [10.1016/j.nephro.2008.04.006](https://doi.org/10.1016/j.nephro.2008.04.006).
- [98] P. A. Elder, J. G. Lewis, R. I. King, et C. M. Florkowski, « An anomalous result from gel tubes for vitamin D », *Clin. Chim. Acta*, vol. 410, n° 1-2, p. 95, déc. 2009, doi: [10.1016/j.cca.2009.09.037](https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.09.037).

- [99] J. E. Bakkouri *et al.*, « Le dosage de la vitamine D en pratique de laboratoire », *J. Biol. Médicale*, vol. Volume 1, p. 4, mars 2013.
- [100] C. Massart et J.-C. Souberbielle, « Actualités sur les dosages de parathormone : des difficultés analytiques à l'interprétation des résultats en clinique », *Médecine Nucl.*, vol. 33, n° 1, p. 46-52, janv. 2009, doi: 10.1016/j.mednuc.2008.10.010.
- [101] S. R. Nussbaum *et al.*, « Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia », *Clin. Chem.*, vol. 33, n° 8, p. 1364-1367, août 1987.
- [102] P. D'Amour, J.-H. Brossard, A. Räkel, L. Rousseau, C. Albert, et T. Cantor, « Evidence that the amino-terminal composition of non-(1-84) parathyroid hormone fragments starts before position 19 », *Clin. Chem.*, vol. 51, n° 1, p. 169-176, janv. 2005, doi: 10.1373/clinchem.2004.040485.
- [103] D. Hermsen *et al.*, « Multicenter evaluation of a new immunoassay for intact PTH measurement on the Elecsys System 2010 and 1010 », *Clin. Lab.*, vol. 48, n° 3-4, p. 131-141, 2002.
- [104] P. Gao *et al.*, « Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function », *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.*, vol. 16, n° 4, p. 605-614, avr. 2001, doi: 10.1359/jbmr.2001.16.4.605.

- [105] Monsieur John, WG Goodman, P Gao, TL Cantor, IB Salusky, et H Jüppner, « Un nouveau test immunoradiométrique détecte la PTH humaine pleine longueur mais pas les fragments tronqués à l'extrémité amino implications pour les mesures de PTH en cas d'insuffisance rénale.pdf », nov. 1999, doi: 10.1210 / jcem.84.11.6236.
- [106] E. Slatopolsky *et al.*, « A novel mechanism for skeletal resistance in uremia », *Kidney Int.*, vol. 58, n° 2, p. 753-761, août 2000, doi: 10.1016/S0085-2538(15)47156-X.
- [107] J. H. Brossard *et al.*, « Influence of glomerular filtration rate on non-(1-84) parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assays », *Clin. Chem.*, vol. 46, n° 5, p. 697-703, mai 2000.
- [108] A. Malabanan, I. E. Veronikis, et M. F. Holick, « Redefining vitamin D insufficiency », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 351, n° 9105, p. 805-806, mars 1998, doi: 10.1016/s0140-6736(05)78933-9.
- [109] K. H, Z. E, S. G, N. U, M. G, et R. Ar, « Variable parathyroid hormone(1-84)/carboxylterminal PTH ratios detected by 4 novel parathyroid hormone assays. », *Clin. Nephrol.*, vol. 61, n° 5, p. 337-343, mai 2004, doi: 10.5414/cnp61337.
- [110] Mohammed Bensalah, Ouardia Bouayadi, Nawal Rahmani, Amina Lyagoubi, Somiya Lamrabat, et Mohammed Choukri, « Étude comparative du dosage de la PTH sérique sur Architect ci8200® versus Cobas e411® », *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. Volume 76, n° numéro 1, p. 61-7, janv. 2018, doi: 10.1684/abc.2017.1309.

- [111] G. Coen *et al.*, « PTH 1-84 and PTH “7-84” in the noninvasive diagnosis of renal bone disease », *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 40, n° 2, p. 348-354, août 2002, doi: 10.1053/ajkd.2002.34519.
- [112] G. Lehmann, G. Stein, M. Hller, R. Schemer, K. Ramakrishnan, et W. G. Goodman, « Specific measurement of PTH (1-84) in various forms of renal osteodystrophy (ROD) as assessed by bone histomorphometry », *Kidney Int.*, vol. 68, n° 3, p. 1206-1214, sept. 2005, doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00513.x.
- [113] M. Taniguchi *et al.*, « Comparison between Whole and Intact Parathyroid Hormone Assays: Whole-and-intact PTH assays », *Ther. Apher. Dial.*, vol. 15, p. 42-49, juin 2011, doi: 10.1111/j.1744-9987.2011.00926.x.
- [114] M. L. Melamed *et al.*, « Third-generation parathyroid hormone assays and all-cause mortality in incident dialysis patients: the CHOICE study », *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 23, n° 5, p. 1650-1658, févr. 2008, doi: 10.1093/ndt/gfm849.
- [115] M. Inaba *et al.*, « Technical and Clinical Characterization of the Bio-PTH (1–84) Immunochemiluminometric Assay and Comparison with a Second-Generation Assay for Parathyroid Hormone », *Clin. Chem.*, vol. 50, n° 2, p. 385-390, févr. 2004, doi: 10.1373/clinchem.2003.026831.
- [116] S. E. Rodgers et J. I. Lew, « The Parathyroid Hormone Assay », *Endocr. Pract.*, vol. 17, p. 2-6, mars 2011, doi: 10.4158/EP10297.RA.
- [117] M. Noel, M. Leban, et H. Pitié-Salpêtrière, « Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale hGH,PTH,25 OH vitamine D,ansm », p. 22, 2017.

- [118] « RAPPORT DU CONTROLE DE MARCHE DES DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO DE DOSAGE DE LA PARATHORMONE (PTH) (Mars 2009) ». .
- [119] E. Cavalier, P. Delanaye, P. Lukas, A. Carlisi, R. Gadisseur, et J.-C. Souberbielle, « Standardization of DiaSorin and Roche automated third generation PTH assays with an International Standard: impact on clinical populations », *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM*, vol. 52, n° 8, janv. 2014, doi: 10.1515/cclm-2013-1027.
- [120] E. Cavalier *et al.*, « Interpretation of serum PTH concentrations with different kits in dialysis patients according to the KDIGO guidelines: importance of the reference (normal) values », *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 27, n° 5, p. 1950-1956, mai 2012, doi: 10.1093/ndt/gfr535.
- [121] B. W. Hollis, « Editorial: The Determination of Circulating 25-Hydroxyvitamin D: No Easy Task », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, n° 7, p. 3149-3151, juill. 2004, doi: 10.1210/jc.2004-0682.
- [122] Claude-Laurent Benhamou, Jean-Claude Souberbielle, Bernard Cortet, Patrice Fardellone, Jean-Bernard Gauvain, et Thierry Thomas, « La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO », *Presse Médicale*, vol. 40, n° 7-8, p. 673-682, juill. 2011, doi: 10.1016/j.lpm.2011.04.001.
- [123] E. Cavalier *et al.*, « Evaluation of automated immunoassays for 25(OH)-vitamin D determination in different critical populations before and after standardization of the assays », *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.*, vol. 431, p. 60-65, avr. 2014, doi: 10.1016/j.cca.2014.01.026.

- [124] J.-C. Souberbielle *et al.*, « Weakening osteopathies, chronic kidney disease, malabsorption, biological anomalies of calcium/phosphorus metabolism: appropriate indications for a reasoned reimbursement of serum vitamin D measurement », *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. 72, n° 4, p. 385-389, juill. 2014, doi: 10.1684/abc.2014.0972.
- [125] N. Binkley, M. K. Drezner, et B. W. Hollis, « Laboratory Reporting of 25-Hydroxyvitamin D Results: Potential for Clinical Misinterpretation », *Clin. Chem.*, vol. 52, n° 11, p. 2124-2125, nov. 2006, doi: 10.1373/clinchem.2006.074922.
- [126] A. M. Wallace, S. Gibson, A. de la Hunty, C. Lamberg-Allardt, et M. Ashwell, « Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations », *Steroids*, vol. 75, n° 7, p. 477-488, juill. 2010, doi: 10.1016/j.steroids.2010.02.012.
- [127] A. C. Heijboer, M. A. Blankenstein, I. P. Kema, et M. M. Buijs, « Accuracy of 6 Routine 25-Hydroxyvitamin D Assays: Influence of Vitamin D Binding Protein Concentration », *Clin. Chem.*, vol. 58, n° 3, p. 543-548, mars 2012, doi: 10.1373/clinchem.2011.176545.
- [128] C. E. Powe *et al.*, « Vitamin D–Binding Protein and Vitamin D Status of Black Americans and White Americans », *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, n° 21, p. 1991-2000, nov. 2013, doi: 10.1056/NEJMoA1306357.
- [129] I. Bhan *et al.*, « Bioavailable vitamin D is more tightly linked to mineral metabolism than total vitamin D in incident hemodialysis patients », *Kidney Int.*, vol. 82, n° 1, p. 84-89, juill. 2012, doi: 10.1038/ki.2012.19.

- [130] Haute Autorité de santé (HAS), « Utilité clinique du dosage de la vitamine D ». Service évaluation des actes professionnels, janv. 2013.
- [131] C. Le Goff, J.-C. Souberbielle, E. Delvin, et É. Cavalier, « Vitamin D measurement: pre-analytical and analytical considerations », *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. 73, n° 1, p. 79-92, janv. 2015, doi: 10.1684/abc.2014.1002.
- [132] E. Cavalier, V. Huberty, C. Cormier, et J.-C. Souberbielle, « Overestimation of the 25(OH)D serum concentration with the automated IDS EIA kit », *J. Bone Miner. Res.*, vol. 26, n° 2, p. 434-436, févr. 2011, doi: 10.1002/jbmr.190.
- [133] « Normes inorganiques | CRM | Fabricant ». https://www.inorganicventures.com/inorganic-standards?utm_campaign=analyticalstandard&utm_source=adwords&utm_medium=analyticalstandard&gclid=Cj0KCQiAst2BBhDJARIsAGo2ldXk0xdd9Sm1Y9s-Mz3BXtwr5SMQyp9lGo-xW8v7EzD4U7mypBPtBPcaAlzXEALw_wcB.
- [134] Centers for Disease Control and Prevention, « CDC Vitamin D Standardization-Certification Program (CDC VDSCP) Certified Total 25-hydroxyvitamin D Assays ». déc. 2020.
- [135] K. Galior, H. Ketha, S. Grebe, et R. J. Singh, « 10 years of 25-hydroxyvitamin-D testing by LC-MS/MS-trends in vitamin-D deficiency and sufficiency », *Bone Rep.*, vol. 8, p. 268-273, juin 2018, doi: 10.1016/j.bonr.2018.05.003.

- [136] R. E. LaClair *et al.*, « Prevalence of Calcidiol Deficiency in CKD: A Cross-Sectional Study Across Latitudes in the United States », *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 45, n° 6, p. 1026-1033, juin 2005, doi: 10.1053/j.ajkd.2005.02.029.
- [137] P. Ureña-Torres *et al.*, « Association of Kidney Function, Vitamin D Deficiency, and Circulating Markers of Mineral and Bone Disorders in CKD », *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 58, n° 4, p. 544-553, oct. 2011, doi: 10.1053/j.ajkd.2011.04.029.
- [138] J. J. Filipov, B. K. Zlatkov, E. P. Dimitrov, et D. Svinarov, « Relationship between vitamin D status and immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients », *Biotechnol. Biotechnol. Equip.*, vol. 29, n° 2, p. 331-335, mars 2015, doi: 10.1080/13102818.2014.995415.
- [139] M. Ngai, V. Lin, H. C. Wong, A. Vathsala, et P. How, « Vitamin D status and its association with mineral and bone disorder in a multi-ethnic chronic kidney disease population », *Clin. Nephrol.*, vol. 82, n° 4, p. 231-239, oct. 2014, doi: 10.5414/CN108182.
- [140] S. M. Kim *et al.*, « Prevalence of vitamin D deficiency and effects of supplementation with cholecalciferol in patients with chronic kidney disease », *J. Ren. Nutr. Off. J. Counc. Ren. Nutr. Natl. Kidney Found.*, vol. 24, n° 1, p. 20-25, janv. 2014, doi: 10.1053/j.jrn.2013.07.003.
- [141] National Kidney Foundation, « K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease », *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 42, n° 4 Suppl 3, p. S1-201, oct. 2003.

- [142] J.-C. Souberbielle, E. Cavalier, et G. Jean, « Interpretation of serum parathyroid hormone concentrations in dialysis patients: what do the KDIGO guidelines change for the clinical laboratory? », *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 48, n° 6, janv. 2010, doi: 10.1515/CCLM.2010.157.
- [143] G. Jean et C. Chazot, « Complications et prises en charge thérapeutiques des anomalies du métabolisme phosphocalcique de l'insuffisance rénale chronique », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 15, n° 4, p. 242-258, juill. 2019, doi: 10.1016/j.nephro.2019.05.001.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2021

رقم الأطروحة: 045

الفشل الكلوي المزمن - اضطرابات المعادن والعظام - قياس مستوى هرمون الغدة الدرقية - قياس مستوى فيتامين (د)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف:

السيدة سليمة لكرامي

المزودة في 18 غشت 1994 بمكناس

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الفشل الكلوي المزمن - اضطرابات المعادن والعظام - قياس مستوى هرمون الغدة الدرقية -
قياس مستوى فيتامين (د)

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيدة سناء بوحساين

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة سميرة المشتاتي ادريسي

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة ليلى بنشقرون

أستاذة في الكيمياء الحيوية