



UNIVERSITE CADI AYYAD  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE MARRAKECH

Année 2015

Thèse N° 44

# Intérêt de la détermination de la bêta2 microglobuline chez les hémodialysés chroniques à propos de 104 cas

---

**THESE**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/05/2015

**PAR**

**Mlle. Sara ICHKHAKH**

Née le 26 Mars 1987 à Marrakech

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

---

**MOTS-CLES**

Beta2 – Microglobuline - Hémodialyse chronique – Amylose  
Syndrome du canal carpien

---

**JURY**

<b>Mme.</b>	<b>L. CHABAA</b> Professeur de Biochimie	<b>PRESIDENTE</b>
<b>Mme.</b>	<b>S. CHELLAK</b> Professeur de Biochimie	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mr.</b>	<b>M. CHAKOUR</b> Professeur d'Hématologie	} <b>JUGES</b>
<b>Mme.</b>	<b>I. LAOUAD</b> Professeur agrégée de Néphrologie	
<b>Mr.</b>	<b>H. QACIF</b> Professeur agrégé de Médecine Interne	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك  
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ  
وأن أعمل صالحاً ترضاه  
وأصلح لي في ذريّتي إني تبت  
إليك وإني من المسلمين"  
صدق الله العظيم

سورة الأحقاف الآية 15



*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

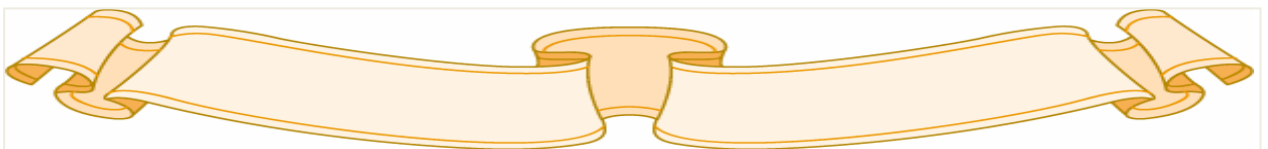
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*



# **LISTE DES PROFESSEURS**

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyen Honoraire: Pr Badie Azzaman MEHADJI

**ADMINISTRATION**

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la recherche et la coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha ( Militaire)	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie

DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani ( Militaire )	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

## Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil ( Militaire )	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha ( Militaire )	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha ( Militaire )	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid ( Militaire )	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed ( Militaire )	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae ( Militaire )	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

BAHA ALI Tarik	Ophthalmologie	LAKMICH I Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila ( Militaire )	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi ( Militaire )	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid ( Militaire )	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal( Militaire )	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan ( Militaire )	Médecine interne
CHAFIK Aziz ( Militaire )	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef ( Militaire )	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie – virology
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid ( Militaire )	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique

EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virology
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

## Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme (Militaire)	Rhumatologie
AISSAOUI Younes ( Militaire )	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said ( Militaire )	Médecine interne
ARABI Hafid (Militaire)	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine ( Militaire )	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi ( Militaire )	Radiologie	LAHKIM Mohammed (Militaire)	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham ( Militaire )	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed ( Militaire )	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar ( Militaire )	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub (Militaire)	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed (Militaire)	Oto-Rhino – Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah (Militaire)	Radiologie
BENLAI Abdeslam (Militaire )	Psychiatrie	NADOUR Karim(Militaire)	Oto-Rhino – Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef ( Militaire )	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua ( Militaire )	Psychiatrie

DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam (Militaire)	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness (Militaire)	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef (Militaire)	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid (Militaire)	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa (Militaire)	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah (Militaire)	Chirurgie Thoracique

**DEDICACES**

**A ALLAH**

***Tout puissant***

***Qui m'a inspiré***

***Qui m'a guidé dans le bon chemin***

***Je vous dois ce que je suis devenu***

***Louanges et remerciements***

***Pour votre clémence et miséricorde***

***A ma très chère mère ;  
« MADIHA BENAYADI »***

*Que puis-je bien écrire à une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être la fille !!  
Pour ton amour sans bornes, ton appui infaillible, pour le soutien matériel et spirituel constant, la  
compréhension, pour tous les sacrifices consentis afin d'assurer mon bien être... Je prie dieu tout  
puissant de préserver ton sourire et t'assurer une bonne santé et longue vie afin que je puisse te  
comblé à mon amour.*

***« Je t'aime TATIHA »***

***A mon très cher père ;  
« AZIZ ICHKHAKH »***

*J'ai vécu dans l'admiration de ta simplicité, de ta bonté naturelle et de ta grande personnalité.  
Tu es pour moi l'exemple de la réussite et du grand cœur.  
Puisse cette thèse symbolise le fruit de tes longues années de sacrifices consentis pour mes études  
et mon éducation.  
Puisse Dieu, le tout puissant, te protège et t'accorde meilleure santé et longue vie afin que je  
puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.*

*« Je t'aime papa »*

***A mon très cher frère ;  
« HAMZA ICHKHAKH »***

*Mon amour et mon attachement à mon petit frère sont sans limite.  
J'implore Dieu qu'il t'apporte bonheur et t'aide à réaliser tes vœux.  
Je te souhaite une vie pleine de joie où tu sois.  
Puissons-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue.  
« I miss you MIZOUTI »*

***A mes grand-parents maternels :  
« KHADIJA NASSEK ET MOHAMED BENAYADI »***

*Qui m'ont accompagné par leur prière, leur amour et leur tendresse.  
J'avais la chance d'être votre ainée... Depuis mon enfance, vous m'avez gâtée et vous étiez aux  
petits soins.  
J'ai vécu dans l'admiration de votre couple exemplaire.  
Que Dieu vous guérisses et vous bénisses.*

*« Je vous aime MAMATI, BAYA »*

***A ma grand-mère paternelle ;  
« MALIKA KINANI »***

*Notre relation est exceptionnelle souvent incompréhensible par notre entourage.  
On s'aime, on se chahute et on rigole... C'est bien notre quotidien.  
Ton humour, ton bien être, ta folie... me fascinent, je me vois comme toi, une grande dame.*

*« Je t'aime Mii »*

***A tous les membres de ma famille :  
« ICHKHAKH et BENAYADI »***

*Mes remerciements à mes tantes, oncles et cousins qui, avec cette question récurrente « quand est-ce que tu la soutiens cette thèse ? » bien qu'angoissante en période fréquente de doute, m'ont permis de ne jamais dévier de mon objectif final malgré tous les obstacles.  
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection la plus sincère.  
Que Dieu tout puissant vous protège et vous procure une vie pleine de bonheur et de réussite.*

***A la mémoire de :***

*Mon grand père paternel « BOUJAMAA ICHKHAKH » : On n'avait pas l'occasion de se connaître dans cette vie, je t'imaginai en contemplant l'unique photo que j'ai de toi, je t'aimais à travers les histoires que j'entendais.*

*Mon oncle « MOHAMED ICHKHAKH » : On a tellement partagé de bons moments... Ton sourire me manque, nos histoires, nos sorties ; tu as laissé un vide en moi.*

*Mon oncle « AHMED BENAYADI » : Tes conseils resteront gravés à jamais.*

*Mon oncle « Mohamed Aouni » : On n'a pas pu continuer ce travail ensemble certes, mais tes encouragements durant mes années d'étude depuis le collège, ton optimisme, tes valeurs humaines et les ondes positives que tu dégageais à ton entourage... resteront à jamais gravé en moi.*

*Ainsi que pour tous les membres de ma famille qui nous a quittés ;  
Puisse vos âmes reposent en paix. Que Dieu le tout puissant, vous couvre de sa sainte  
miséricorde.*

***A tous les amis et les collègues***

*En souvenir des moments agréables passés ensemble,  
Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.*

*Laila et Ichrak, mes amies dès l'enfance : Je ne peux résumer nos années en quelques mots, je vous aime.*

*Nissrine ma sœur, Houda mon ange et Asma mon âme sœur ... Certes la FMPM nous a réunis mais ce n'est que le début de notre histoire ensemble.*

*Zakaria, Omar, Hicham, Oussama, Ibtissam, Fatim-Ezzahra et tous les collègues avec qui j'ai passé un service hospitalier, une garde ou de bonnes heures à l'amphithéâtre ou de préparation.  
Que dieu vous bénisse et vous comble.*

# **REMERCIEMENTS**

**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE**

**Madame le Professeur L. CHABAA**

**Professeur de biochimie**

Je sais infiniment gré à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant aimablement de présider mon jury de thèse. Nous avons eu le grand privilège de bénéficier de votre enseignement lumineux durant nos années d'étude. Veuillez cher maître, trouver dans ce travail, le témoignage de ma gratitude, ma haute considération et mon profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE**

**Madame le professeur S. CHELLAK**

**Professeur de biochimie**

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail.

Sans votre clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être mené dans les conditions favorables.

Je n'oublierai jamais la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait preuve en m'accueillant en toutes circonstances

Enfin, j'ai été extrêmement sensible à vos qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de ce travail doctoral.

Veillez cher Maître, trouvé dans ce travail l'expression de notre grande estime et nos sentiments les plus sincères.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE**

**Monsieur Le Professeur M. CHAKOUR**

**Professeur d'hématologie**

Veillez accepter Professeur, mes vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de faire partie de notre jury de thèse. Veuillez trouver ici, chère Maître, l'assurance de mes sentiments respectueux et dévoués.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE**

**Madame le Professeur I. ELAOUAD**

**Professeur agrégée de néphrologie**

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines.

Veillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE**

**Monsieur Le Professeur H. QACIF**

**Professeur agrégé de médecine interne**

Vous avez accepté très spontanément de faire partie de notre jury. Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Qu'il nous soit permis, Monsieur, de vous exprimer toute notre reconnaissance et notre estime.

**A Monsieur le Docteur M. LISRI**

**Spécialiste en Néphrologie- Centre d'hémodialyse ATLAS**

Votre spontanéité, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles, votre simplicité, votre générosité, et bien d'autres qualités nous ont particulièrement touchés.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et vive reconnaissance.

A tout le personnel du laboratoire de biochimie de l'Hôpital Militaire Avicenne et au personnel du centre d'hémodialyse ATLAS et à tous le corps enseignant et administratif de la faculté de Médecine et de Pharmacie à Marrakech.

A toute personne ayant contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail et que j'ai omis, involontairement, de citer.

**Merci**

# **ABBREVIATIONS**

## **ABREVIATIONS :**

**β2m** : Bêta2 microglobuline

**EDTA** : Ethylène Diamine Tétra-Acétique

**Ig** : Immunoglobuline

**LCR** : Liquide céphalo-rachidien

**RIA** : Radio-immuno-assay

**IRC** : Insuffisance rénale chronique

**IRCT** : Insuffisance rénale chronique terminale

**MRC**: Maladie rénale chronique

**DFG** : Débit de filtration glomérulaire

**KUF**: Coefficient d'ultrafiltration

**K/DOQI**: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

**HTA**: Hypertension artérielle

**ATCD**: Antécédent

**NIC** : Néphropathie interstitielle chronique

**SCC** : Syndrome du canal carpien

**EMG** : Electromyogramme

**HD**: Hémodialyse

**IMC** : Indice de masse corporelle

**PTHi**: Parathormone intacte

**PAL**: Phosphatases alcalines

**CRP**: Protéine C Réactive

**FDR** : Facteur de risque

**Listes des figures  
Et des tableaux**

## La liste des figures

Figure 1 : Epuration extra-rénale par l'hémodialyse

Figure 2 : Générateur d'hémodialyse avec circuit sanguin extra corporel et le circuit du dialyse

Figure 3: Principes de l'hémodialyse

Figure 4 : Transport diffusif des solutés

Figure 5 : Principes de l'ultrafiltration

Figure 6: La structure de la beta2-microglobuline

Figure 7 : Répartition du sexe dans la population étudiée.

Figure 8 : Répartition des antécédents pathologiques chez la population étudiée.

Figure 9 : Répartition des néphropathies causales dans la population étudiée.

Figure 10 : Distribution des patients de la population étudiée selon la fonction rénale résiduelle

Figure 11 : Distribution des patients de la population étudiée selon le type de membrane utilisée pour l'hémofiltration

## La liste des tableaux

Tableau I : Classification de la maladie rénale chronique selon k/DOQI ,2002

Tableau II : classification de kDIGO, selon levey et al, 2010

Tableau III : Orientation diagnostique des principales étiologies de l'insuffisance rénale chronique

Tableau IV : classification des dialyseurs en fonction de la perméabilité de leurs membranes

Tableau V : Classification des membranes de dialyse en se basant sur leurs natures chimiques

Tableau VI : Performances de la membrane de polysulfone in vitro

Tableau VII : Performances de la membrane Helixone : In vitro

Tableau VIII : Comparaison entre les différentes techniques de dosage de la  $\beta$ 2m

Tableau IX : Les techniques de dosage de la  $\beta$ 2m et leurs limites dans les différents milieux biologiques

Tableau X : Caractéristiques démographiques de la population étudiée

Tableau XI : Résultats biologiques chez la population étudiée.

Tableau XII : L'augmentation de la  $\beta$ 2m en fonction de l'âge du début de dialyse

Tableau XIII : Modification de la concentration sérique de la  $\beta$ 2m en fonction de la diurèse résiduelle

Tableau XIV : Modification de la  $\beta$ 2m en fonction de la durée HD

Tableau XV : Modification de la  $\beta$ 2m en fonction de la membrane de dialyse

Tableau XVI : Taux sériques de la  $\beta$ 2m chez nos patients ayant un SCC et leur durée d'HD

Tableau XVII : Rôle de la membrane de dialyse dans la modification de la  $\beta$ -2 m dans la littérature

**PLAN**

<b>Introduction</b>	01
<b>Généralités</b>	04
I. L'insuffisance rénale chronique	05
1. Introduction et définition	05
2. Diagnostic et classification	05
3. Orientation du diagnostic étiologique	07
4. Retentissement viscéral	08
5. Modalités thérapeutiques	12
II. L'hémodialyse	15
1. Introduction	15
2. Principes de l'hémodialyse	18
3. Membranes de l'hémodialyse	21
4. Quantification de la dialyse	27
5. Complications au long cours de la dialyse	28
III. La bêta2 microglobuline	31
1. Introduction	31
2. Structure et métabolisme de la bêta2 microglobuline	31
3. Techniques de dosage de la bêta2 microglobuline	33
4. Les variations physiopathologiques de la bêta2 microglobuline	38
5. Intérêt du dosage de la bêta2 microglobuline	41
<b>Patients et méthodes</b>	42
<b>Résultats</b>	48
IV. Données épidémiologiques de la population étudiée	49
V. Données relatives à l'hémodialyse	51
VI. Données cliniques et paracliniques	55
VII. Analyse statistique par rapport à la concentration sérique de la bêta2 microglobuline :	57
1. Corrélation entre la concentration sérique de la bêta2 microglobuline et l'âge	57
2. Corrélation entre la concentration sérique de la bêta2 microglobuline et la diurèse résiduelle	58
3. Corrélation entre la concentration sérique de la bêta2 microglobuline et la durée d'hémodialyse	58
4. Corrélation entre la concentration sérique de la bêta2 microglobuline et le type de membrane d'hémodialyse	59
5. Corrélation entre la concentration sérique de la bêta2 microglobuline et la survenue du syndrome du canal carpien	60

<b>Discussion</b>	61
<b>Conclusion</b>	68
<b>Résumés</b>	71
<b>Annexes</b>	75
<b>Références</b>	78

# **INTRODUCTION**

*L*es patients atteints d'insuffisance rénale chronique ont vu leur espérance de vie nettement prolongée par l'hémodialyse. Malheureusement, des complications ostéo-articulaires viennent inéluctablement compromettre les excellents résultats obtenus par l'épuration extra-rénale.

*L*a majorité des manifestations ostéo-articulaires des hémodialysés chroniques paraît associée à une amylose particulière-bêta2 microglobuline- dont l'augmentation est observée au cours de l'insuffisance rénale lorsque la clairance glomérulaire est diminuée.

*A* l'échelle internationale, plusieurs études ont identifié les facteurs pouvant influencer la modification de la bêta2 microglobuline dans les différents milieux biologiques. Chez les hémodialysés, l'augmentation de la bêta2 microglobuline est affectée par de multiples facteurs qui se surajoutent tels que la durée d'hémodialyse et le type de membrane utilisée pour l'hémofiltration.

*D*urant les dernières décennies, le dosage de la bêta2 microglobuline a démontré sa fiabilité comme facteur diagnostic et pronostic dans plusieurs domaines (au cours des syndromes lymphoprolifératifs B et myélodysplasique, des maladies inflammatoires chroniques, des infections virales, certaines tumeurs solides et dans les cardiomyopathies dilatées idiopathiques). Chez les hémodialysés chroniques, son évaluation est encore en cours.

*L'*objectif de ce travail s'inscrit dans cette optique et se propose de déterminer :

- *L*es différents paramètres intervenant dans l'augmentation de la bêta2 microglobuline : notre étude se focalisera sur les facteurs suivants : l'âge de la mise en dialyse, la présence ou non de la diurèse, la durée de l'hémodialyse et le type de la membrane utilisée pour l'hémofiltration.

- L'intérêt de son dosage : A titre préventif, dans la détection des complications surtout l'amylose à labêta2 microglobuline dont les premières manifestations sont essentiellement ostéo-articulaires. A titre pronostic, on va évaluer son intérêt comme facteur de morbidité et de mortalité.

*U*ne meilleure prédiction des complications permettrait d'optimiser la prise en charge grâce aux progrès thérapeutiques.

**GENERALITES**

## I. L'insuffisance rénale chronique

### 1. Introduction -Définition :

La Maladie Rénale Chronique (MRC) est un véritable problème mondial de santé publique imposant une lourde charge financière sur les patients affectés et/ou les systèmes de santé qui les soignent. Ces conséquences défavorables peuvent être prévenues par une détection et un traitement précoce (1,2).

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par la présence d'un indicateur anatomique et/ou urinaire d'une atteinte rénale et /ou d'une baisse du débit de la filtration glomérulaire (DFG) en dessous de 60mL/mn/1,73m<sup>2</sup> persistant au-delà de trois mois (2).

Cette diminution de la filtration glomérulaire est en rapport avec une réduction du nombre de néphrons fonctionnels. L'évolution clinique est typiquement progressive avec une perte régulière et inexorable du nombre de néphrons fonctionnels, aboutissant à l'insuffisance rénale dite « terminale ». Le délai entre le début de la maladie et l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) varie considérablement non seulement entre les différentes formes d'atteinte rénale, mais aussi chez les patients ayant une même forme de la maladie rénale (1, 3, 4).

### 2. Diagnostic et classification de la maladie rénale chronique :

La mesure du débit de filtration glomérulaire est le seul moyen permettant de diagnostiquer une insuffisance rénale avec certitude (5). La stratégie diagnostique est détaillée dans l'annexe1.

La maladie rénale chronique peut être retenue devant la présence, depuis au moins trois mois d'un des deux éléments suivants (6) :

- Des marqueurs biologiques et/ou morphologiques d'atteinte rénale.
- Une insuffisance rénale

Cette maladie est classée en cinq stades (tableau I) de gravité croissante en fonction du DFG selon les directives de Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) (5,2). Les deux premiers stades (1,2) caractérisés par un DFG dans les limites de la normale, nécessitent la présence de marqueurs de l'atteinte rénale incluant des tests urinaires (protéinurie, hématurie, ou pyurie) ou des anomalies morphologiques échographiques rénales. Seuls les trois autres stades (3, 4, 5) sont caractérisés par une baisse réelle du DFG. Le stade terminal de l'insuffisance rénale chronique (IRT) ou stade 5 de la MRC est définie par un DFG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Tableau I : Classification de la maladie rénale chronique selon k/DOQI, 2002**

Stades	Définition	DFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
Stade 1	Maladie rénale chronique avec DFG normale ou élevé	≥ 90
Stade 2	Maladie rénale chronique avec légère diminution du DFG	60-89
Stade 3	Insuffisance rénale modérée	30-59
Stade 4	Insuffisance rénale sévère	15-29
Stade 5	Insuffisance rénale terminale	<15 ou traitement de suppléance (hémodialyse ou transplantation)

Dans le but d'améliorer les résultats pour le patient, une fondation internationale à but non lucratif dédiée à l'amélioration de la prise en charge des insuffisants rénaux, le *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), a proposé en 2010 une nouvelle classification basée sur la classification KDOQI. Elle repose sur le DFG, le ratio albuminurie/créatininurie et met l'accent sur le diagnostic clinique (7) (tableau II).

Tableau II : classification de KDIGO, selon levey et al, 2010 (7)

Diagnostic	DFG (mL/mn/1,73m <sup>2</sup> )	Albuminurie (ACR, mg/g)
Diabète	≥ 90	< 30
Hypertension	60-89	
Maladie glomérulaire	45-59	30-299
Autres maladies	30-44	
Transplanté	15-29	> 300
Inconnu	< 15	

ACR : Ratio albuminurie/créatininurie.

DFG : Débit de filtration glomérulaire.

KDIGO: *Kidney Disease : Improving Global Outcomes*.

### 3. Orientation du diagnostic étiologique :

Il faut s'efforcer de retrouver la cause de l'IRC car certaines d'entre elles sont réversibles lorsqu'elles sont identifiées et traitées correctement. Le diabète est devenu la cause la plus fréquente d'IRT. Les diabétiques développent une atteinte rénale dans environ 30% à 20 ans (8) (Tableau III).

Tableau III: Orientation diagnostique des principales étiologies de l'insuffisance rénale chronique

Type de néphropathie	Glomérulaire	Vasculaire parenchymateuse	Tubulo-interstitielle	Réno-vasculaire
Arguments cliniques	ATCD de : - Protéinurie - Hématurie - HTA - Œdèmes	- HTA ancienne - Facteur de risque cardiovasculaire	- HTA modérée ou absente et tardive - ATCD d'infections urinaires hautes récidivantes, uropathie, maladie métabolique, goutte	- HTA sévère résistance à une bithérapie synergique - Souffle vasculaire - Facteur de risque cardiovasculaire
Arguments paracliniques	- Une protéinurie > <b>3g/24h</b> ou > <b>300 mg/mmol</b> de créatinine. - et/ ou une protéinurie associée à une hématurie ou cylindres hématiques. - et/ ou des reins symétriques, contours réguliers, atrophie harmonieuse à un stade évolué.	- Des reins symétriques - Une faible protéinurie	- Une faible protéinurie souvent < <b>1g/24h</b> - Une leucocyturie sans germes - Des cylindres leucocytaires - Une atrophie rénale asymétrique, contours bosselés	- Une faible protéinurie - Des reins de taille asymétrique (petit rein du côté de la sténose)

#### 4. Le retentissement viscéral de l'IRC :

Les conséquences de l'insuffisance rénale chronique sur l'homéostasie sont nombreuses, notamment en phase de décompensation lorsque les reins ne peuvent plus s'adapter aux désordres engendrés. Ils perdent alors leur capacité de filtration ce qui a pour conséquence

majeure l'accumulation de nombreuses substances dans l'organisme. Il constitue le syndrome urémique, et il est d'autant plus important que l'IRC est évoluée.

**4.1. Retentissement cardiovasculaire :**

L'hypertension artérielle, l'athérosclérose et l'état urémique sont les trois grands vecteurs à l'origine de nombreuses manifestations cliniques de l'atteinte cardiaque et de l'artériopathie périphérique. Ils jouent un rôle important dans la morbidité et la mortalité de l'insuffisance rénale chronique, aussi bien dans le stade pré-dialytique que pendant le traitement par dialyse ou par transplantation rénale.

**4.2. Retentissement hématologique :**

– Lignée rouge:

Il s'agit d'une anémie normo ou hypochrome, normocytaire, arégénérative. Elle est essentiellement la conséquence d'un défaut de production rénale d'érythropoïétine (9).

– Lignée blanche:

Le nombre de polynucléaires est normal mais il existe une diminution du pouvoir phagocytaire et du chimiotactisme. Une lymphopénie modérée est fréquente et il existe un défaut de l'immunité à médiation cellulaire. Toutes ces anomalies prédisposent les patients aux infections bactériennes et virales (3, 10).

– Plaquettes :

Le nombre de plaquettes est habituellement normal mais il existe des anomalies de la fonction plaquettaire avec diminution de l'adhésivité et de l'aggrégabilité responsable de

troubles de l'hémostase primaire et d'une tendance hémorragique à un stade avancé de l'IRC (10).

**4.3. Retentissement osseux :**

L'ostéodystrophie rénale est un terme générique pour désigner l'ensemble des perturbations du métabolisme phosphocalcique et de leurs conséquences sur le squelette (fragilité par ostéopénie) et sur les tissus mous (calcifications métastatiques au niveau des articulations, des vaisseaux et de certains viscères en particulier le cœur et le poumon). On en exclut cependant l'ostéoarthropathie des urémiques liée à l'amylose bêta-microglobulinique.

Ces perturbations sont dominées par l'hyperparathyroïdie secondaire responsable d'une ostéite fibreuse.

Les autres maladies cliniques osseuses rencontrées chez l'insuffisant rénal à savoir l'ostéomalacie et l'ostéopathie adynamique sont essentiellement iatrogéniques en rapport avec une intoxication par le dialysat (aluminium, strontium) ou par les complexant aluminiques des phosphates (11).

**4.4. Retentissement neuro-musculaire :**

Des crampes apparaissent à un stade évolué de l'IRC.

Une neuropathie périphérique peut compliquer l'évolution de l'IRC. D'apparition tardive, elle est d'abord surtout sensitive (paresthésies) puis devient motrice. L'apparition d'une neuropathie clinique peut être une indication de mise en dialyse (10).

Les troubles neurologiques centraux se manifestent par une obnubilation, une désorientation temporo-spatiale, des convulsions ou un coma et doivent faire rechercher une hypertension artérielle sévère responsable d'une encéphalopathie hypertensive, des désordres hydro-électrolytiques et surtout une hyponatrémie (10).

**4.5. Retentissement digestif:**

Les troubles digestifs sont fréquents : odeur ammoniacale de l'haleine; nausées et anorexie favorisent la dénutrition; l'incidence des gastrites, ulcères gastro-duodénaux et angiodyplasies est augmentée. La physiopathologie des troubles digestifs n'est pas clairement établie.

**4.6. Anomalies endocriniennes:**

De nombreuses hormones ont une sécrétion et un métabolisme modifiés (10) :

- L'augmentation du taux sérique d'hormone de croissance mais résistance périphérique à son action expliquant les retards de croissance chez l'enfant urémique.
- La sécrétion d'hormone antidiurétique est augmentée mais le canal collecteur est résistant à cette hormone.
- La sécrétion d'adrénaline est augmentée.
- La sécrétion d'œstrogènes chez la femme et de testostérone chez l'homme est diminuée avec une hyperprolactinémie dans les deux sexes expliquant stérilité et impuissance.

**4.7. Anomalies métaboliques :**

- Métabolisme lipidique :

Une hypertriglycémie est fréquente traduisant un déficit en lipoprotéine-lipase. Elle s'accompagne d'une diminution du HDL cholestérol (3, 10).

- Métabolisme glucidique :

Une intolérance aux hydrates de carbone avec une courbe d'hyperglycémie provoquée anormale, une hyperinsulinémie et une résistance périphérique à l'insuline (10).

## 5. Modalités thérapeutiques :

Le traitement comporte trois aspects: étiologique, médical, dit conservateur et de suppléance.

### 5.1. Traitement étiologique:

Il doit être entrepris chaque fois qu'il est possible : contrôle de l'hypertension artérielle dans la néphro-angiosclérose ; arrêt de l'intoxication par exemple dans le cas de l'abus d'analgésiques; levée d'obstacle urologique; traitement spécifique d'une maladie générale (lupus, vascularite).

### 5.2. Traitement médical conservateur:

Il associe des mesures diététiques et médicamenteuses. Il a pour but de ralentir la progression de l'IRC et de prévenir ou de traiter les complications afin d'amener le patient à la dialyse et (ou) à la transplantation rénale dans le meilleur état cardiovasculaire, osseux et nutritionnel possible (3).

#### *a. Diététique:*

- La ration hydrique doit être adaptée à la diurèse et à la sensation de soif (12).
- La ration sodée est déterminée en fonction du poids, de la pression artérielle et de la natriurèse de 24 heures.
- La ration protidique doit être suffisante pour éviter amyotrophie et dénutrition. Elle doit cependant être limitée pour réduire les apports en phosphate et chez certains patients pour ralentir la progression de l'IRC.
- L'apport glucidique doit être réduit au bénéfice d'un apport lipidique riche en graisses polyinsaturées pour corriger l'hypertriglycémie ; Quelles que soient les consignes diététiques prescrites, il faut toujours veiller à maintenir un apport calorique d'environ 35 Cal/kg/j (3, 12).

Le dosage de l'albuminémie est particulièrement intéressant car l'hypoalbuminémie constitue un facteur prédictif de mortalité chez l'hémodialysé (3, 13).

***b. Traitement médicamenteux :***

L'hypertension artérielle doit être impérativement traitée. Toutes les recommandations actuelles ont défini la valeur tensionnelle cible comme devant être inférieure à 130/80 mm Hg (3,14). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARAII) sont les médicaments de premier choix et ont montré un effet bénéfique dans la progression de la néphropathie diabétique et non diabétique (13, 14).

Le traitement de l'ostéodystrophie rénale, préventif ou curatif, comporte du carbonate de calcium; les dérivés un hydroxylé de la vitamine D qui ne doivent être utilisés qu'en cas d'hyperparathyroïdie secondaire avérée en raison de leur effet inhibiteur sur la sécrétion de la parathormone (PTH) (11).

Le traitement de l'anémie consiste en premier lieu à rechercher et à supprimer d'éventuels facteurs d'aggravation tels que hémorragies occultes, carence en fer ou en acide folique (15). Il a été révolutionné par l'arrivée sur le marché de l'érythropoïétine recombinante humaine (Eprex ou Recormon). Ce traitement doit être envisagé dès que le taux d'hémoglobine devient inférieur à 10 g/dL et doit viser à maintenir ce taux entre 11 et 12 g/dL (9,14). Il nécessite le plus souvent la copréscription de fer per os (14).

**5.3. Traitement de suppléance:**

Il doit être envisagé dès que la clairance de la créatinine devient inférieure à 10 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou plus tôt en cas de complications telles que l'hypertension artérielle non contrôlée, l'hyperhydratation rebelle au traitement diurétique, l'œdème aigu du poumon, la polynévrite des membres inférieurs ou la dénutrition (10). Le choix existe entre plusieurs techniques et modalités.

L'hémodialyse reste aujourd'hui la technique la plus utilisée puisqu'elle regroupe environ 85 % des dialysés. C'est une méthode onéreuse puisqu'elle nécessite des appareils de haute performance et des centres appropriés. Elle est détaillée dans le chapitre suivant.

La dialyse péritonéale repose sur des échanges de solutés par gradient de concentration (diffusion passive) et de solvant (pression osmotique) caractérisant l'ultrafiltration à travers une membrane semi perméable naturelle qui est le péritoine. Elle nécessite la mise en place chirurgicale d'un cathéter permanent.

Une caractéristique importante de la dialyse péritonéale est que contrairement à l'hémodialyse, elle est un traitement à moyen terme qui peut difficilement être poursuivi après la perte de la fonction rénale résiduelle.

Quelle que soit la technique ou la modalité choisie, une vaccination contre l'hépatite B doit être réalisée le plus tôt possible pour obtenir un taux de réponse vaccinale optimal (16).

La transplantation rénale peut se faire à partir d'un donneur vivant apparenté (père ou mère, frère ou sœur) bien informé et volontaire et dans ce cas la greffe pourra être réalisée avant que la dialyse ne soit nécessaire (16).

## II. L'hémodialyse :

### 1. Introduction :

Le terme « hémodialyse » englobe l'ensemble des modalités d'épuration extrarénale capables de restaurer périodiquement le « milieu intérieur » de patients insuffisants rénaux chroniques résultant de la défaillance de leurs fonctions excrétrices (Figure 1).

L'hémodialyse est basée sur les échanges diffusifs et convectifs qui s'effectuent entre le sang du patient et un liquide de dialyse dont la composition est proche de celle du milieu extracellulaire à travers une membrane semi perméable de nature cellulosique ou synthétique. Elle nécessite la mise en place, idéalement plusieurs mois à l'avance d'un abord artério-veineux (17).

Elle est mise en œuvre grâce à :

- un hémodialyseur à plaques ou à fibres creuses de membrane et de surface variables
- des lignes connectant le dialyseur au circuit sanguin et au circuit du dialysat
- Un générateur dont le rôle principal est de contrôler la fabrication du dialysat à partir d'un concentré et de surveiller les débits, les pressions, les températures et le taux d'ultrafiltration (18) (Figure 2).

L'hémodialyse a pour objectif de rétablir l'équilibre du milieu intérieur grâce à un traitement discontinu à raison de trois séances de quatre à cinq heures par semaines.

Elle peut s'effectuer selon des modalités différentes : dans un centre ambulatoire implanté dans un établissement hospitalier privé ou public ; dans un centre lourd comportant un service de réanimation continue et de soins lourds. En dehors d'une structure de soins, le lieu de traitement est alors le domicile du patient ou une unité d'autodialyse (considérée comme substitut du domicile).

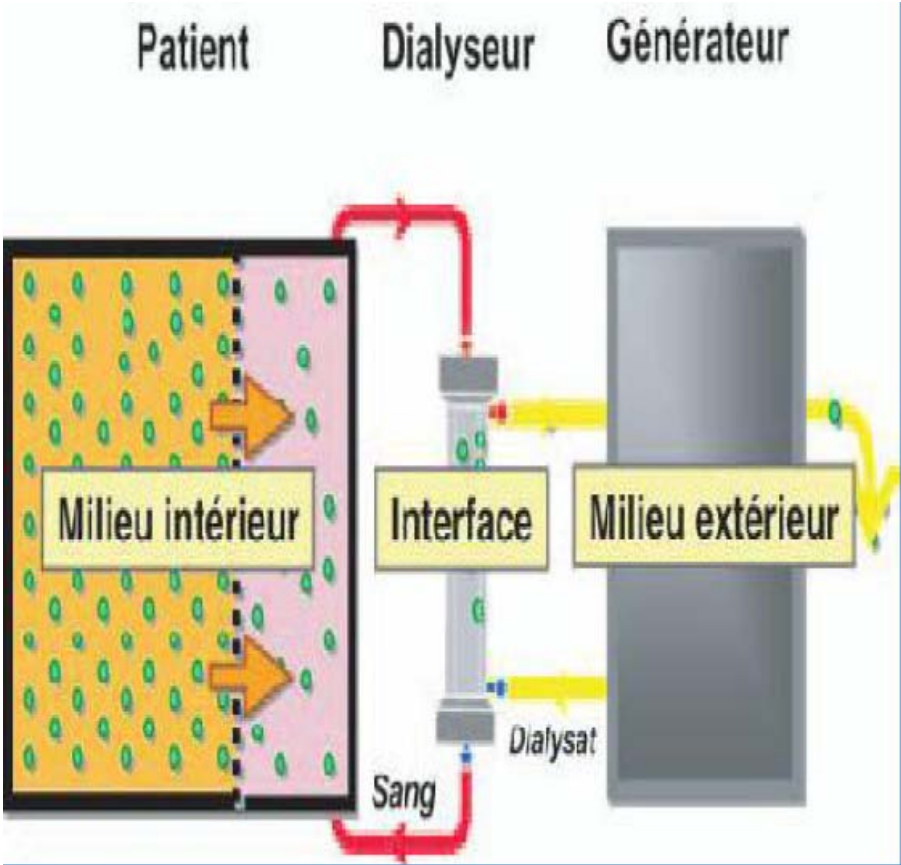
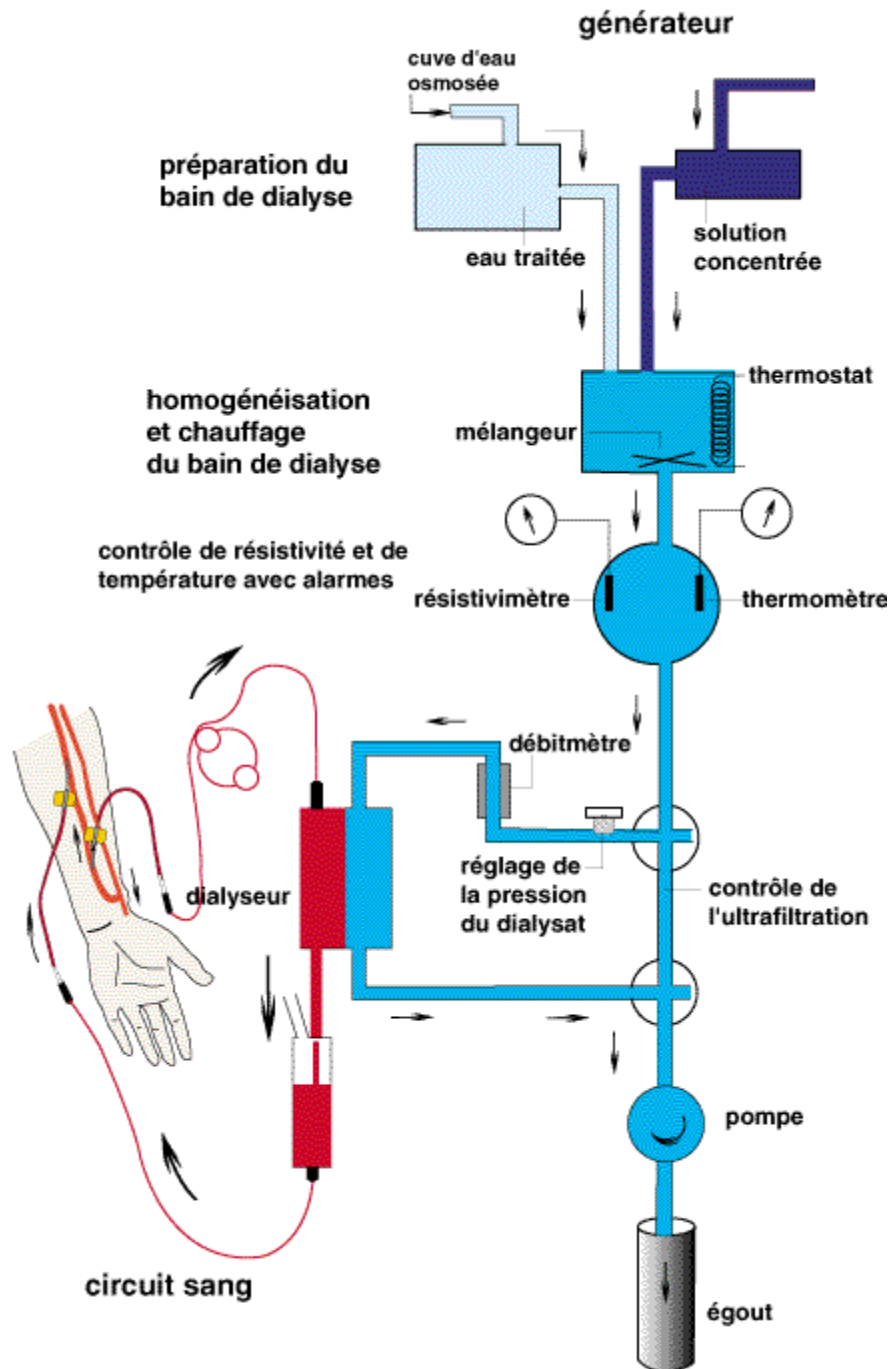


Figure 1 : Epuration extra-rénale par l'hémodialyse



**Figure 2 : Générateur d'hémodialyse avec circuit sanguin extra corporel et le circuit du dialyse**

## 2. Principes de l'hémodialyse :

Le transport des solutés et de l'eau à travers la membrane du dialyseur fait intervenir trois mécanismes fondamentaux : la diffusion, l'ultrafiltration et l'adsorption (14, 19) (Figure 3).

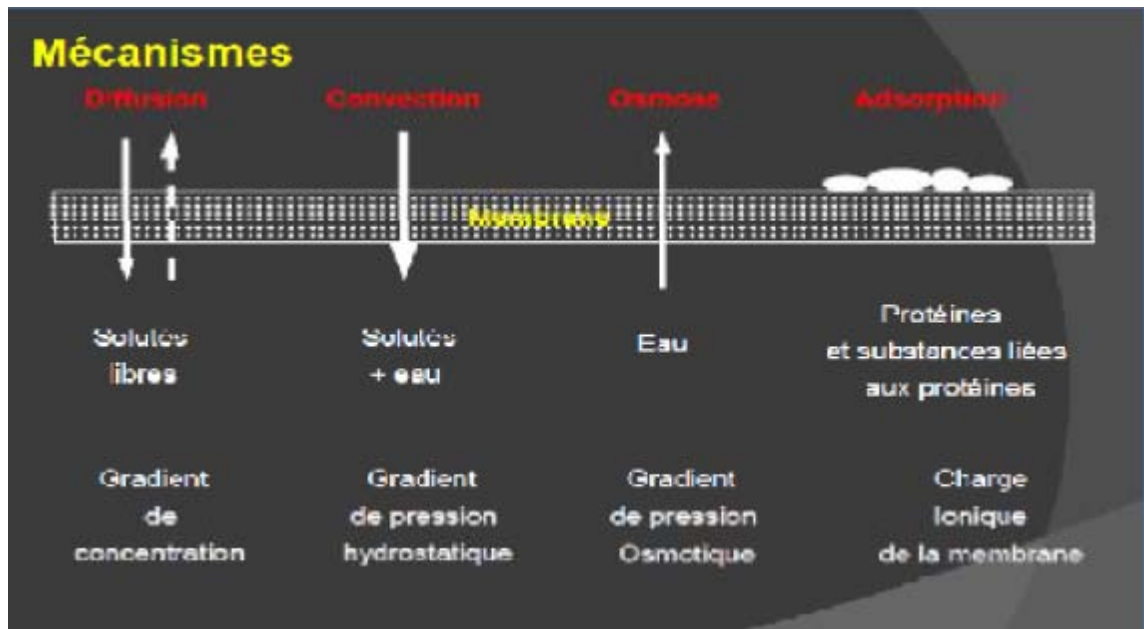
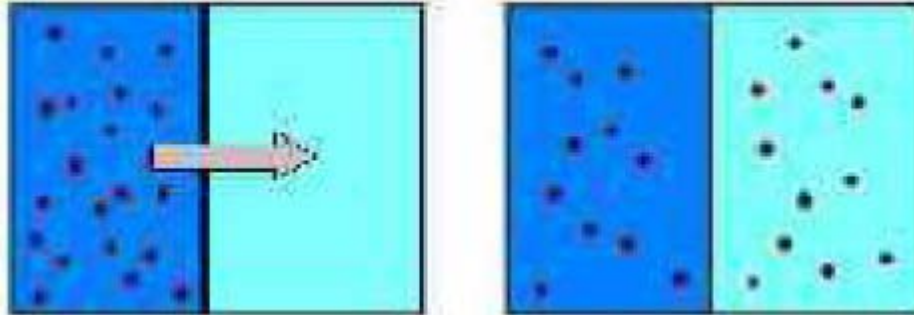


Figure 3: Principes de l'hémodialyse

### 2.1. La diffusion :

La membrane de filtration est constituée de pores qui permettent la libre diffusion des solutés d'une solution à l'autre (ici entre le sang et le dialysat) en fonction de leur taille et surtout de leur gradient de concentration. Il n'y a dans ce transport aucun passage de solvant.

## La diffusion



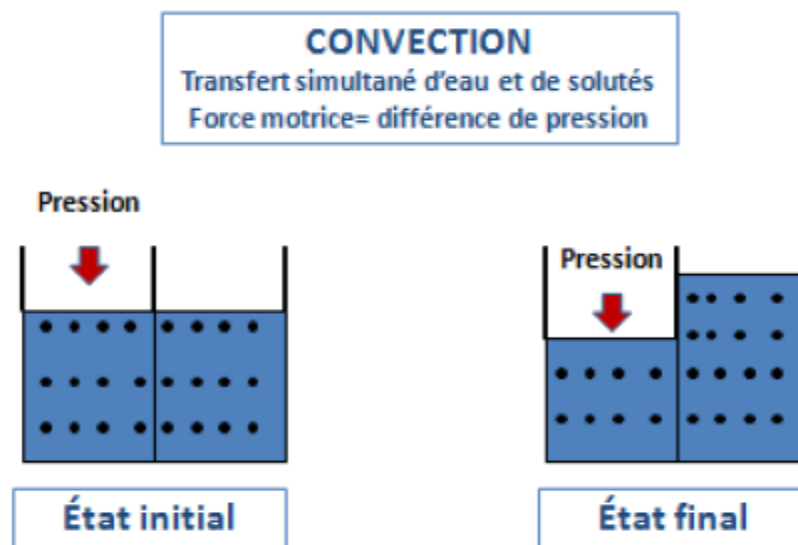
**Figure 4 : Transport diffusif des solutés**

On observe un mouvement des solutés de la solution la plus concentrée vers la solution la moins concentrée jusqu'à l'atteinte d'un équilibre (Figure 4). Lorsque l'on veut épurer le sang de certaines molécules, il faut que les molécules en question soient en concentration moins importante dans le dialysat, et inversement lorsqu'une substance est en quantité insuffisante dans le sang, on parle alors de rétrodiffusion.

D'autres facteurs comme le poids moléculaire ou l'épaisseur de la membrane entrent en jeu. En effet, la rapidité de diffusion est inversement proportionnelle au poids moléculaire des solutés d'une part, et à l'épaisseur de la membrane d'autre part (19).

### **2.2. L'ultrafiltration**

C'est un autre mode de transfert que l'on appelle aussi « convection ». Ici, c'est le solvant ainsi qu'une partie des solutés qu'il contient qui sont transportés sous l'effet d'une pression hydrostatique (pour l'hémodialyse) ou osmotique (pour la dialyse péritonéale).



**Figure 5 : Principes de l'ultrafiltration**

Le débit de filtration du solvant dépend de la perméabilité hydraulique de la membrane, de la surface de la membrane ainsi que la pression transmembranaire efficace. Cette dernière est obtenue en faisant la différence entre le gradient de pression hydrostatique transmembranaire, qui tend à faire passer l'eau du sang vers le dialysat, et la pression osmotique, qui s'apparente en fait à la pression oncotique : elle a tendance à faire passer l'eau du dialysat vers le compartiment sanguin (20).

En effet, les protéines ne traversant pas la membrane de filtration, l'osmolarité du sang augmente au fur et à mesure qu'il est filtré, et cela engendre un appel d'eau par osmose ; mais cette dernière reste cependant largement compensée par la pression hydrostatique (Figure 5).

### 2.3. L'osmose

Le transfert osmotique de solvant est dû à l'augmentation progressive de la pression oncotique du plasma au cours de la traversée du dialyseur, du fait de la perte d'eau par ultrafiltration. Il en résulte un appel d'eau et de solutés du secteur intracellulaire au secteur interstitiel et au plasma qui restaure le volume sanguin circulant (Refilling).

#### **2.4. L'adsorption**

C'est un mode d'épuration qui est propre à l'hémodialyse. L'adsorption permet à des protéines sanguines comme l'albumine, la fibrine, certaines cytokines, ou le TNF $\alpha$  de s'adsorber sur les membranes synthétiques par des liaisons hydrophobes. L'adsorption dépend donc du degré d'hydrophobicité de la membrane.

### **3. Les membranes d'hémodialyse :**

La membrane de dialyse est un film mince séparant deux milieux d'échanges : sang et dialysat. C'est une sorte de barrière semi-perméable qui est conçue pour reproduire au plus près possible les caractéristiques de perméabilité de la membrane basale glomérulaire.

Une membrane de dialyse va répondre à un certains nombre de critères :

- Une clairance élevée des toxines urémiques de faible et moyen poids moléculaire ;
- Une perte négligeable de solutés vitaux comme les protéines de poids moléculaire moyen et les acides aminés.
- Une ultrafiltration adéquate avec un minimum de rétro filtration à taux d'ultrafiltration bas
- Une faible contenance du compartiment sanguin ;
- Une biocompatibilité optimale ;
- Faite de matériaux non toxiques et non thrombogénique ;
- Un faible coût.

#### **3.1. Classification des membranes de dialyse :**

Du point de vue clinique, il convient de classer les membranes de dialyse en fonction de leurs perméabilités et biocompatibilités. Plusieurs classifications ont été proposées mettant l'accent sur les performances de la membrane de dialyse. Le tableau IV, est une approche simplifiée basée sur le flux hydraulique des membranes ainsi que la perméabilité aux protéines de grand poids moléculaire notamment la  $\beta$ 2microglobuline (21).

**Tableau IV : classification des dialyseurs en fonction de la perméabilité de leurs membranes**

	Bas-flux	Moyen-flux	Haut-flux	Super-flux
Coefficient d'ultrafiltration KUF (ml/h/mm Hg)	<10	10-20	>20	>20
Clairance de la $\beta_2$ microglobuline plasmatique (ml/min)	<10	10-20	>20	>20
Perte d'albumine par 4h de dialyse (g)	0	0	<2	>2
Modalité thérapeutique préférée	HD	HD (HDF)	HD, HF, HDF	HD

HD : Hémodialyse; HF : Hémofiltration; HDF : Hémodiafiltration

### 3.2. Nature biochimique des membranes d'hémodialyse :

Une membrane de dialyse est conçue à partir de polymères qui peuvent être soit naturels ou synthétiques (Tableau V) (22).

**Tableau V : Classification des membranes de dialyse en se basant sur leurs natures chimiques**

Celluloses	Synthétiques
Cellulose	<ul style="list-style-type: none"><li>• Polyméthylméthacrylate (PMMA)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Cuprophan</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Acrylonitrile sodium méthallyl sulfonate (AN 69)</li></ul>
Cellulose régénérée	<ul style="list-style-type: none"><li>• Poly acrylonitrile (PAN)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hemophan</li><li>• Diaphan</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Polysulfone (PS)</li><li>• Ethyle vinyle alcool (EVAL)</li></ul>
Cellulose modifiée	<ul style="list-style-type: none"><li>• Polyamide (Polyamide)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Cellulose acétate</li><li>• Cellulose di-acétate</li><li>• Cellulose tri-acétate</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Polycarbonate (Gambrane)</li></ul>

*a. Les membranes cellulosiques :*

Depuis le début de l'hémodialyse et jusqu'aux années 1990, la cellulose représentait le polymère de choix utilisé dans la fabrication des membranes de dialyse. Membranes offrant une excellente clairance diffusives pour les solutés de petite taille, et presque totalement imperméables à des molécules dont le poids moléculaire est supérieur à 5000 DA (disponibles seulement sous forme de dialyseurs de faible flux). Les membranes cellulosiques renferment de multiples groupements hydroxyle libres, à forte réactivité chimique, ce qui les classe comme membranes bio-incompatibles.

***b. Les membranes cellulosiques modifiées :***

Les membranes cellulosiques modifiées, appelées encore membranes semi-synthétiques, se distinguent par la substitution des groupes hydroxyles libres par d'autres molécules. La biocompatibilité membranaire est alors améliorée, tout en conservant les qualités diffusives et de résistance de la membrane (23).

***c. Les membranes synthétiques :***

Les membranes synthétiques sont des membranes dont les composants dérivent de la pétrochimie ; caractérisées par leur paroi épaisse, elles représentent les membranes les plus biocompatibles. Le polymère membranaire constituera la base de la membrane, et c'est lui qui va déterminer la morphologie des pores, leur taille et leur distribution. Depuis l'apparition de la première membrane synthétique nommée la RP69 (Rhône-Poulenc) (24), plusieurs membranes se sont apparues (tableau V).

Il existe actuellement un grand nombre de membranes, une des plus couramment utilisée est la membrane Polysulfone® qui est devenue aujourd'hui une référence en hémodialyse. De nombreuses publications scientifiques ainsi que des millions de traitements dans le monde confirment l'intérêt thérapeutique de cette membrane.

**3.3. Nanotechnologie, du Polysulfone® au Helixone® :**

Les nanosciences et nanotechnologies (NST) peuvent être définies comme l'ensemble des études et des procédés de fabrication et de manipulation de structures, de dispositifs et de systèmes matériels à l'échelle du nanomètre (nm).

En hémodialyse : La nanotechnologie permet l'augmentation de la densité des pores par unité d'espace, entraînant une calibration plus régulière des pores de la membrane. Ainsi les dépenses énergétiques nécessaires au passage transmembranaire des solutés sont réduites (25). Il a été démontré que même avec une modification minime de la structure des pores, les transports sont considérablement modifiés.

***a. Membranes en Polysulfone® :***

C'est la membrane synthétique disponible sous toutes les formes de flux connues. Elle offre une large gamme de produits (de 0,8 à 2,2 m2). Sa stérilisation se fait à la vapeur (26). In vivo la membrane offre une biocompatibilité satisfaisante du fait d'une faible :

- Activation du complément ;
- Thrombogénicité ;
- Leucopénie ;
- Activation cellulaire par une libération minimale des cytokines.

La membrane en Polysulfone® permet aussi une épuration significative de la  $\beta$ 2m avec une meilleure rétention des endotoxines (tableau VI) (27).

***b. Membranes en Helixone® :***

Fresenius Medical Care a mis au point la membrane Helixone®, à partir de la membrane Fresenius Polysulfone®, exploitant ainsi un procédé de fabrication par la technologie Nano Controlled Spinning (NCS™). Cette technologie permet de créer une structure pure, bien définie et un profil de distribution des pores de la couche interne de la membrane en fonction de l'application requise.

Le nouveau bas flux Helixone® offre les avantages suivants :

- Une taille de pore à 1.8 nm ;
- Une meilleure distribution des pores ;
- Une répartition homogène par unité de superficie.

L'augmentation de la taille moyenne des pores de 0,2 nm permet d'augmenter le Kuf, et l'élimination de la  $\beta$ 2m est améliorée du fait de l'augmentation du nombre des pores ; ce qui permet d'améliorer le coefficient de tamisage (tableau VI et VII) (27).

**Tableau VI : Performances de la membrane de polysulfone in vitro**

	F4HPS	F5HPS	F6HPS	F7HPS	F8HPS	F10HPS
Ultrafiltration coeff (ml/h×mmHg)	8	10	13	16	18	21
Clearance (mL/min)	200					
Urea	170	179	186	188	190	192
Creatinine	149	162	173	175	177	180
Phosphate	123	139	148	155	159	168
Vitamin B <sub>12</sub>	75	84	92	102	106	116
Clearance 300(mL/min)						
Urea	210	227	243	247	252	259
Creatinine	176	196	215	220	224	230
Phosphate	140	162	175	186	193	208
Vitamin B <sub>12</sub>	80	91	100	113	118	131
In vitro performance: Q <sub>D</sub> =500mL/min, Q <sub>F</sub> =0mL/min, T=37°C (EN 1283).						
Ultrafiltration coefficients: human blood, Hct 32%, protein content 6%.						
Effective surface(m <sup>2</sup> )	0.8	1.0	1.3	1.6	1.8	2.2
Wall thickness(µm)	40/200	40/200	40/200	40/200	40/200	40/200
Priming vol.(mL)	51	63	78	96	113	132
Membrane material	Fresenius Polysulfone					
Housing material	Polypropylene					
Potting compound	Polyurethana					
Sterilisation method	INLINE Steam					
Units per box	12	12	12	12	12	12
Art.-NO.	500 704 1	500 705 1	500 706 1	500 707 1	500 708 1	500 720 1

**Tableau VII : Performances de la membrane Helixone : In vitro**

	FX 5	FX 8	FX 10
Ultrafiltration coeff (ml/h×mmHg)	8	12	14
Clearance 200 (mL/min)			
Urea	180	191	193
Creatinine	165	178	181
Phosphate	141	160	170
Vitamin B <sub>12</sub>	88	107	121
Clearance 300(mL/min)			
Urea	228	254	261
Creatinine	200	225	231
Phosphate	164	194	210
Vitamin B <sub>12</sub>	94	120	138
In vitro performance: Q <sub>D</sub> =500mL/min, Q <sub>F</sub> =0mL/min, T=37°C (EN 1283). Ultrafiltration coefficients: human blood, Hct 32%, protein content 6%.			
Effective surface(m <sup>2</sup> )	1.0	1.4	1.8
Wall thickness(µm)	35/185	35/185	35/185
Priming vol.(mL)	54	74	95
Membrane material	Helixone		
Housing material	Polypropylene		
Potting compound	Polyurethana		
Sterilisation method	INLINE Steam		
Form of treatment	HD		
Units per box	20	20	20
Art.-NO.	500 483 1	500 473 1	500 474 1

#### 4. Quantification de la dialyse :

La quantification de l'épuration apportée par une séance de dialyse est basée sur la détermination de la clairance effective K de l'urée, de la dose de dialyse Kt effectivement administrée au patient et de l'index Kt/V représentant la dose normalisée au volume V d'eau totale du patient. Pendant les deux dernières décennies, la dose normalisée de dialyse Kt/V, qui peut être calculée avec une précision acceptable à partir de la seule mesure de la concentration

plasmatique de l'urée en début et en fin de séance, a été le seul paramètre véritablement utilisable pour la quantification de l'épuration. Cependant la nécessité de mesurer des concentrations d'urée ne permet pas d'envisager la possibilité de calculer l'index Kt/V lors de chaque séance de dialyse.

La dialysance ionique est un paramètre lié à la cinétique de transfert des ions à travers la membrane du dialyseur. D'un point de vue théorique, son intérêt provient de ce qu'elle doit être égale à la clairance effective de l'urée. D'un point de vue pratique, son intérêt provient de ce qu'elle est facilement mesurable par une méthode conductimétrique. Le suivi en temps réel de la clairance effective de l'urée permet de détecter, et souvent de corriger immédiatement, nombre d'anomalies: insuffisance de débit dans le dialyseur, inversion du sens du dialysat, inversion des aiguilles de ponction à l'origine d'un phénomène de recirculation, etc. La mesure répétée de la dialysance ionique pendant la séance de dialyse permet de calculer la dose de dialyse Kt effectivement administrée au patient pendant la séance. Sous réserve d'une estimation du volume V de l'eau totale, elle permet le calcul de la dose normalisée Kt/V effectivement administrée à la fin de chaque séance, permettant ainsi la mise en place d'un véritable contrôle de qualité de l'épuration (28).

## **5. Les complications au long cours de la dialyse :**

### **□ Complications cardio-vasculaires :**

Les accidents cardiovasculaires représentent la principale cause de décès chez les patients en IRC avancée et représentent environ 50% des causes du décès (29, 30).

Cet excès de mortalité est principalement lié à la survenue de complications cardiovasculaires : Athérosclérose accélérée, calcifications cardio-vasculaires, insuffisance cardiaque,...raison pour laquelle l'insuffisance rénale chronique a été définie récemment comme un "état vasculopathologique".

□ **Complications ostéo-articulaires :**

L'amylose à la  $\beta_2m$ , ou amylose dialytique, est une des complications les plus invalidantes de la dialyse à long terme. Le SCC en est la manifestation la plus anciennement connue (31).

L'insuffisance rénale s'accompagne d'une augmentation progressive de la concentration de la  $\beta_2m$  en dépit du calibre des membranes d'hémodialyse, son élimination n'est que partielle.

De plus l'hémo-incompatibilité du circuit extracorporel et la présence de résidus bactériens dans le dialysat sont responsables d'un état micro-inflammatoire majorant la libération de la  $\beta_2m$  s'accompagnant d'une précipitation tissulaire et d'une polymérisation de fibrilles amyloïdes dans la synoviale, les ligaments, les tendons, les cartilages, l'os sous chondral, et les disques intervertébraux.

Elle semble capable de promouvoir la multiplication des ostéoblastes, en partie par l'intermédiaire de l'IGF1 (l'insuline growth factor 1). Elle pourrait aussi inhiber la minéralisation osseuse (31).

□ **Malnutrition :**

La membrane de dialyse est directement impliquée dans un catabolisme protidique accéléré, durant les jours d'hémodialyse : la mesure d'acides aminés libérés au contact de la membrane, a montré une libération équivalente à la dégradation de 12 à 20 g de protéines musculaires durant 150 minutes de dialyse (32).

□ **Anémie :**

L'anémie est une complication assez fréquente chez les hémodialysés Chroniques (33).

□ **Complications infectieuses :**

Les infections bactériennes ou virales essentiellement l'hépatite C, pouvant être responsable de septicémie dans plus de 20% des cas (34).

Le suivi des vaccinations contre l'hépatite B est assuré et des recherches d'antigènes et d'anticorps anti-Hbs sont régulièrement effectuées.

□ **Troubles psychologiques et troubles sexuels.**

### III. La bêta2-microglobuline

#### 1. Introduction :

La bêta2-microglobuline est une composante clé du système immunitaire adaptatif. Elle a été découverte en 1968 par Berggard et Bearn dans l'urine des patients atteints de la maladie de Wilson ou souffrant d'intoxication chronique au cadmium (35)

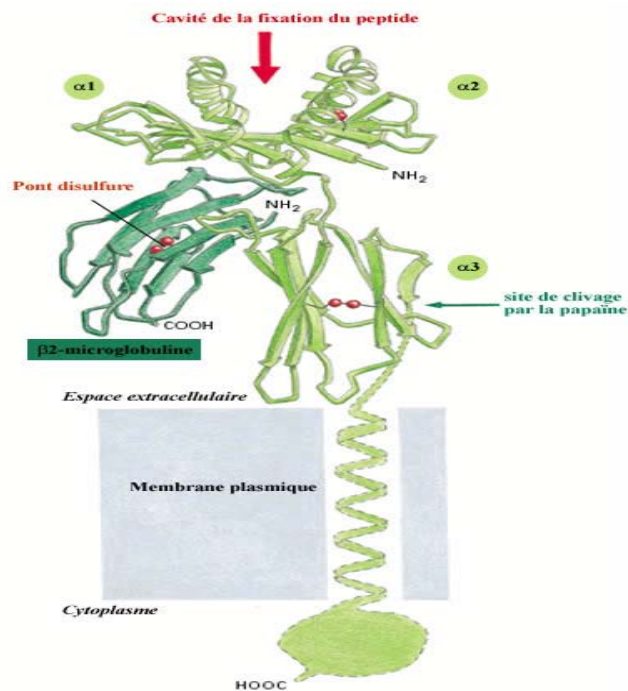
C'est une molécule polypeptidique monomérique non glycosylée qui fait partie du groupe des « low molecular weight proteins » (LMWP), sa masse moléculaire relative est de 11 800 daltons (DA) (35, 36).

#### 2. Structure et métabolisme :

##### 2.1. Informations structurales :

La  $\beta_2m$  est une petite sous-unité constituant la chaîne légère invariable du complexe majeur d'histocompatibilité « CMH » classe 1. Elle est associée de façon non covalente avec ses domaines alpha 1,2 et 3 et permet de stabiliser l'hétéro-dimère : alpha et beta (36). La forme native de la  $\beta_2m$  adopte la configuration en « feuillet  $\beta$ -plissé » comprenant sept  $\beta$ -brins antiparallèles, stabilisés par un pont disulfure interne entre les  $\beta$ -brins B et F (37).

La  $\beta_2m$  est composée de 99 acides aminés disposés en une seule chaîne polypeptidique. Le pont disulfure relie de façon covalente les résidus Cys25 et Cys80, permettant de maintenir la configuration pliée des feuillets de la protéine (36).



**Figure 6 : La structure de la bêta2-microglobuline**

## 2.2. Métabolisme :

La  $\beta$ 2m est produite par toutes les cellules nucléées de l'organisme, les lymphocytes T, les lymphocytes B et les cellules tumorales lorsqu'elles sont présentes (38).

La liaison non covalente aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité « CMH-1 », l'absence de liaison directe avec la surface cellulaire notamment par un domaine transmembranaire et le passage extracellulaire, expliquent la détection de formes libres de  $\beta$ 2m dans de nombreux fluides corporels, dont le sang et les urines, mais aussi à faible concentration dans les liquides séminal, synovial, péritonéal, pleural et céphalorachidien (38, 39).

La moitié de la  $\beta$ 2m plasmatique, renouvelée chaque jour, provient des lymphocytes. Elle est filtrée au niveau des reins par les glomérules, puis réabsorbée par le tube contourné

proximal où elle est presque totalement catabolisée (> 95%) (38, 40). Sa demi-vie moyenne est de l'ordre de deux heures pour un débit de filtration glomérulaire normal (41).

### **3. Techniques de dosage de la $\beta_2m$ :**

#### **3.1. Prélèvements :**

##### **a. Sang :**

Selon la technique du dosage, l'examen est réalisé sur sérum ou plasma (sang recueilli sur héparine ou éventuellement EDTA). Le jeûne ne semble pas indispensable. L'hémolyse et l'hyperlipidémie peuvent interférer dans le dosage (42).

Pour la conservation et le transport, les échantillons sériques doivent être conservés à une température située entre +2 à +8°C pendant 8 jours, ou congelés dans les 24 heures suivant le prélèvement pendant 6 mois à -20°C. Les valeurs de références sont comprises entre 1,1 et 2,4 mg/l (42).

##### **b. Urines :**

Le dosage se réalise dans les urines de 24 heures ou sur un échantillon de la deuxième miction du matin. La première miction du matin ne convient pas (urines ayant séjourné longtemps dans la vessie et dont le PH acide détruisant la protéine).

L'échantillon urinaire ne doit pas être congelé et le transport se fait entre +2 et +8°C. Les valeurs de référence sont : < 0,37 mg/24h ou < 0,28 mg/g créatinine.

##### **c. Le liquide céphalorachidien :**

La  $\beta_2m$  est une petite protéine capable de transsuder au même titre que l'albumine. Sa synthèse intrathécale, reflet d'une immuno-stimulation locale, est bien corrélée à celle de l'immunoglobuline G (IgG). Il est très important, comme pour le bilan IgG du LCR, de prélever avec la ponction lombaire un tube de sang sur un tube sec pour permettre une interprétation

correcte du bilan avec le dosage de la  $\beta$ 2m sérique. Les échantillons sont conservés à + 4°C cinq jours ou congelés à -20°C pendant 6 mois (38).

Les valeurs usuelles de la  $\beta$ 2m dans le LCR et le sérum sont respectivement de  $1,3 \pm 0,5$  mg/l et  $2 \pm 0,6$  mg/l. Pour une interprétation correcte des résultats, le dosage dans le LCR soumis aux variations des concentrations sériques, l'utilisation du rapport  $\beta$ 2m LCR/ sérum a été proposé par ADACHI en 1991 (43). Ce rapport normalement égal à  $0,6 \pm 0,19$ , se révèle un bon indicateur d'une production intrathécale de  $\beta$ 2m au seuil décisionnel de 1.

### **3.2. Techniques du dosage :**

#### **a. Au niveau sanguin :**

##### **a.1. *La méthode radio-immunologique (RIA) :***

C'est la technique de référence pour le dosage de  $\beta$ 2m. Elle est longue, couteuse et soumise à des règles de radioprotection nécessitant des locaux adaptés et du personnel qualifié, elle n'est donc pas accessible à tous les laboratoires (42).

Elle est basée sur une compétition en phase liquide avec la  $\beta$ 2m marquée radioactivement à l'iode 125. Elle nécessite donc un système de détection et de mesure de la radioactivité.

Pour cette technique manuelle, nécessitant une préparation de l'échantillon et ne pouvant se réaliser qu'en série, le délai du rendu du résultat est de 3 heures (44).

##### **a.2. *La méthode immuno-néphélométrique :***

Cette technique rapide et simple permet de doser la  $\beta$ 2m en utilisant des particules de polystyrène recouvertes d'anticorps anti-  $\beta$ 2m humaine spécifiques qui s'agglutinent lorsqu'elles sont mélangées à un échantillon contenant de la  $\beta$ 2m. L'intensité de la lumière dispersée par le système est proportionnelle à la concentration de la de  $\beta$ 2m de l'échantillon.

- Les limites du test :
  - Echantillons troubles ou contenant des particules pouvant perturber le test (intérêt de la centrifugation de l'échantillon).
  - Echantillons lipémiques qui ne peuvent être clarifiés par centrifugation doivent être éliminés du test.
  - La  $\beta_2m$  se trouve à l'état non stable dans les échantillons urinaires dont le  $PH < 6$  (intérêt de porter le plus rapidement possible l'échantillon après le recueil à un PH compris entre 7 et 9 en y ajoutant un volume de soude (NaOH) 1N.
- Caractéristiques du test :
  - Sensibilité : est déterminée par la limite inférieure de la limite d'étalonnage.
  - Spécificité : Aucune réaction croisée avec l'anticorps utilisé n'a été observée.

*a.3. La méthode immuno-chimiluminescente :*

Son principe se fonde sur l'utilisation d'un substrat chimiluminescent en phase hétérogène.

Pour cette méthode semi-automatique, le délai du rendu des résultats, tenant compte de la préparation des échantillons, est 2 heures (44).

*a.4. La méthode immuno-turbidimétrique :*

Pour cette méthode, entièrement automatique, utilisant des anticorps fixés sur des billes de latex et ne nécessitant de dilution préalable, le délai de rendu des résultats est de 15 minutes (44).

*a.5. Les autres méthodes :*

On cite l'immuno-fluorimétrie en temps retardé et immuno-enzymologie de type enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), utilisant les anticorps poly ou monoclonaux.

Le tableau ci-dessous résume les différentes techniques de dosage de la  $\beta_2m$  qu'on a déjà cité :

Tableau VIII : Comparaison entre les différentes techniques de dosage de la  $\beta$ 2m

Techniques de dosage	Avantages	Limites
Méthode radio-immuno-assay (RIA)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Technique de référence</li><li>- Grande spécificité et sensibilité</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Longue</li><li>- Couteuse</li><li>- Soumise à des règles de radioprotection.</li><li>- nécessité une préparation de l'échantillon.</li><li>- Non accessible à tous les laboratoires.</li></ul>
Méthodes non isotopiques	<ul style="list-style-type: none"><li>- Alternatives fiable à RIA</li><li>- les performances analytiques de linéarité, reproductibilité et répétabilité sont satisfaisantes</li><li>- praticabilité et possibilités d'automatisation.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Les résultats ne sont pas toujours transférables d'une technique à l'autre sans l'application d'un facteur de conversion.</li></ul>
Immuno-néphélométrie	<ul style="list-style-type: none"><li>- Rapide</li><li>- Simple</li><li>- Bonne alternative des méthodes non isotopique.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Echantillons trouble</li><li>- PH urinaire &lt;6</li></ul>

*b. Au niveau urinaire :*

Les techniques de dosage de la  $\beta$ 2m au niveau des urines sont les mêmes qu'au niveau du sérum. La comparaison entre les techniques non isotopiques et la méthode RIA a montré que les concentrations urinaires sont superposables. Rappelons que les performances analytiques de ces méthodes non isotopiques permettent leur utilisation dans les laboratoires de biologie médicale (42).

*c. Au niveau du LCR :*

Les dosages sont effectués selon la technique automatisée utilisant le principe immuno-enzymatique sandwich en deux étapes à détection finale par fluorescence ELFA (enzyme-linked fluorescent assay) (40). Les dosages dans le LCR et le sérum sont réalisés dans une même série ; les sérums sont dilués au demi et les LCR sont utilisés purs.

## Intérêt de la détermination de la beta 2-microglobuline chez les hémodialysés chroniques

Une synthèse intrathécale de la  $\beta$ 2m est facilement interprétée quand sa valeur dans le LCR est supérieure à celle dans le sérum, valeurs obtenues par la même technique et dans une même série d'analyses .

Pour résumer, le tableau IX montre les techniques de dosage de la  $\beta$ 2m et leurs limites dans les différents milieux biologiques.

**Tableau IX : Les techniques de dosage de la  $\beta$ 2m et leurs limites dans les différents milieux biologiques**

	Techniques de dosage	Valeur de référence de la $\beta$ 2m	Limites
Sérum/plasma	RIA Immuno- chimiluminescence Immuno-turbidimétrie néphélémétrie	- < 60ans : 1,1 à 2,4 mg/l - > 60 ans : 1,1 à 2,8 mg/l	Selon la technique de dosage, l'hémolyse et la lipémie peuvent interférer.
Urines	RIA Immuno- chimiluminescence Immuno-turbidimétrie	< 0,3 mg/24h Ou <0,28 mg/l De créatinine	Immunoturbidimétrie peu adaptée - Pas de congélation
LCR	Immuno-enzymatique en fluorescence (ELFA)	-1,3+- 0,5mg/l - Rapport de la $\beta$ 2m LCR/ sang : 0,6 +/- 0,19	- Dosage sérique nécessaire - Intérêt limité aux proliférations malignes

#### 4. Variations physiopathologiques :

##### 4.1. Les variations physiologiques :

###### a. En fonction de l'âge :

Dans le sang :

Chez le nouveau-né : les concentrations sériques sont élevées (environ 3mg/l) puis elles diminuent rapidement pour atteindre des valeurs moyennes < 1,5 mg/l à la puberté. Elles s'élèvent ensuite très progressivement avec l'âge : + 0,12 mg/l en moyenne tous les 10 ans.

Au-delà de 60 ans : la concentration sérique de  $\beta$ 2m augmente probablement à cause du déclin de la fonction rénale (45).

Dans les urines :

La concentration des  $\beta$ 2m est voisine de 0,3mg/l. A la naissance, elle augmente jusqu'à 1 mg/l au cinquième jour puis diminue pour atteindre des valeurs < 0,5 mg/l à 3 mois (45).

###### b. Chez la femme enceinte :

La concentration sérique de  $\beta$ 2m augmente jusqu'à 25<sup>ème</sup> semaine de grossesse puis diminue jusqu'au terme : des valeurs très élevées sont évocatrice de pré-éclampsie.

###### c. L'exercice physique:

Un exercice physique intense augmenterait la concentration urinaire de  $\beta$ 2m.

##### 4.2. Les variations pathologiques :

###### a. $\beta$ 2m sérique :

L'augmentation de la concentration sérique de la  $\beta$ 2m résulte soit d'une augmentation de sa synthèse soit d'une diminution de la filtration glomérulaire.

*a.1. Augmentation de sa synthèse :*

- ✓ Au cours des syndromes lymphoprolifératifs B : (lymphome B, myélome multiple, maladie de Waldenström, leucémies lymphoïdes chroniques) (45, 46) et syndrome myélodysplasique (46).
- ✓ Au cours des infections virales : SIDA (46), Infection par cytomégalovirus (47).
- ✓ Dans certaines tumeurs solides, notamment vessie et rein.
- ✓ Au cours de certaines maladies auto-immunes : son augmentation est non spécifique tels que : Polyarthrite rhumatoïde, lupus, syndrome de Sjögren, thyroïdite d'Hashimoto (48).
- ✓ Autres circonstances :
  - Au cours des hépatites virales aiguë et chronique, dans la cirrhose biliaire primitive et les maladies inflammatoires chroniques (Crohn, sarcoidose...).
  - Dans les cardiomyopathies dilatées idiopathiques (49).
  - Une recherche sur la relation de cette protéine avec les facteurs du métabolisme osseux a conclu que la  $\beta_2m$  peut être proposée comme marqueur biologique du remodelage osseux (50).

*a.2. Diminution de la filtration glomérulaire :*

Deuxième situation de l'augmentation des  $\beta_2m$  est observée au cours de l'insuffisance rénale lorsque la clairance glomérulaire est diminuée. La  $\beta_2m$  s'accumule au cours de la progression de l'insuffisance rénale chronique (IRC).

En cas de dysfonction rénale, cette molécule ne peut pas être éliminée du sérum par les reins ou certaines membranes de dialyse, par conséquent sa concentration augmente **jusqu'à 60 fois la normale** chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique au stade terminal (51).

Par ailleurs, elle est fortement impliquée dans la pathogénie de l'amylose des dialysés. Cette dernière étant responsable de complication ostéo-articulaire au long cours (53, 54).

*b.  $\beta$ 2m urinaire :*

Il s'élève dans les pathologies purement rénales et met en évidence un dysfonctionnement tubulaire pouvant être d'origine :

- ✓ Congénitale métabolique : cystinose (43).
- ✓ Infectieuse : Infection des voies urinaires supérieur.
- ✓ Toxique par exposition au cadmium ou au mercure (maladies professionnelles). Le cadmium peut provoquer des dommages tubulaires irréversibles (54).
- ✓ Médicamenteuse : Ciclosporine, aminoglycoside, cisplatine (54).
- ✓ Consécutive à une transplantation rénale : la  $\beta$ 2m devant se normaliser dans la semaine suivant la greffe.
- ✓ Traumatiques : marqueur fiable de lésions rénales traumatiques dans le cas où la radiologie ne révèle aucune lésion alors qu'il y'a des hématuries microscopiques ou macroscopiques (55).
- ✓ Peut également traduire une protéinurie dite de surcharge : Dans les situations où elle est produite en grande quantité (au cours de certaines pathologies néoplasiques ou immunologiques), sa concentration dépassant le seuil de réabsorption maximal (56).
- ✓ Dans les cancers des voies urinaires, il a été démontré que l'augmentation de l'excrétion urinaire de la  $\beta$ 2m était associée à des métastases à distance du cancer de prostate (56).

*c.  $\beta$ 2m dans LCR :*

Le rapport  $\beta$ 2m LCR/  $\beta$ 2m sérum est significativement augmenté dans :

- les lymphomes primitifs de l'encéphale et dans les localisations cérébrales secondaires de lymphomes non hodgkiniens systémiques
- Les syndromes neurologiques paranéoplasiques (40).
- Les processus infectieux de type méningite (40).
- La sclérose en plaque et les maladies inflammatoires auto-immunes à expression neurologique (neurolupus, neurosarcoïdose , neurobehçet).

**5. Intérêt du dosage :**

Sa détermination sérique ou urinaire présente un grand intérêt en biologie clinique comme marqueur tumoral et index d'évolutivité et de pronostic dans les différentes maladies du système hématopoïétique (leucémie lymphoïde chronique, lymphome hodgkinien et non hodgkinien, myélome multiple) et son augmentation est proportionnelle à la taille de la tumeur. Son intérêt clinique a été aussi démontré dans le suivi de pathologies rénales, inflammatoires (articulaire, digestive ou systémique) ou infectieuses (VIH) (45, 38).

La  $\beta$ 2m urinaire est un marqueur de tubulopathie alors que la  $\beta$ 2m sérique est en fonction de la filtration glomérulaire et pourrait permettre une évaluation des fonctions rénale chez le fœtus.

Le dosage de cette protéine est une indication devant un patient transplanté à risque de rejet suite à une infection (38).

**PATIENTS  
ET METHODES**

## **I. Patients :**

C'est une étude rétrospective transversale monocentrique portée sur 104 malades insuffisants rénaux chroniques, traités par hémodialyse périodique depuis plus de six mois dans le centre de néphrologie hémodialyse privé ATLAS (Dr M. LISRI)

La période d'étude s'étendait du janvier 2010 à décembre 2013.

## **II. Méthodes :**

### **1. Recueil des données :**

Le recensement des patients a été obtenu lors d'une enquête menée par un seul médecin. Ces patients ont été soumis, après leur consentement, à un questionnaire préétabli qui comprend trois volets (annexe 2) :

- Le premier, relatif aux données épidémiologiques du patient concerné :
  - 1- Le sexe
  - 2- L'âge
  - 3- Le poids
  - 4- La taille
  - 5- L'indice de masse corporelle (IMC)
  - 6- Les antécédents pathologiques
  
- Le second volet étudie les paramètres concernant l'hémodialyse :
  - 1- La date du début d'hémodialyse
  - 2- La durée d'hémodialyse
  - 3- Le nombre de séances par semaine
  - 4- Le type de membrane de dialyse
  - 5- Le type de fistule

- 6- L'indice Kt/v
  - 7- La diurèse résiduelle
  - 8- Le type de néphropathie sous-jacente
  - 9- Les traitements actuels
  - 10- Les co-morbidités
- Le troisième volet aborde les paramètres cliniques et paracliniques interférant avec la  $\beta_2m$  :
    - 1- La présence de douleur articulaire
    - 2- Le type de la douleur
    - 3- La présence de myalgie
    - 4- L'examen neurologique (sensibilité et la motricité du Territoire du nerf médian)
    - 5- Les résultats des bilans biologiques
    - 6- L'électromyogramme

Le recueil des paramètres épidémiologiques, du mode de vie, des traitements et des antécédents a été effectué dans le centre d'hémodialyse par la même personne. Les données de chaque interrogatoire ont été complétées par l'étude du dossier clinique.

L'étude de la  $\beta_2m$  a été réalisé par la méthode immuno-néphélométrique au sein du service de biochimie de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech. Les détails de notre technique se résument en trois phases :

- La phase pré-analytique :
  - o Prélèvement :

Le prélèvement du sang veineux est effectué à partir du branchement. L'échantillon est recueilli dans un tube sec étiqueté (nom et prénom du patient, la date du prélèvement).

- Transport et acheminement :

De préférence les analyses sont réalisées sur des échantillons frais non congelés (conservés 8 jours maximum à +2°C à +8°C), sinon congelés dans les 24h suivant le prélèvement. Dans la plupart du temps, le transport est dans l'immédiat au laboratoire dans un sac isotherme.

- La phase analytique : Technique de siemens (N latex)

C'est une technique automatisée effectuée sur le système BN prospec.

La courbe d'étalonnage est établie automatiquement selon une calibration en plusieurs points, à partir d'une série de dilutions du N Standard protéines SL préparées avec le N diluant. Les échantillons sériques sont dilués automatiquement au 1/400 avec le N diluant. Si des valeurs leurs sortent du domaine de mesure, une deuxième mesure peut être faite avec une dilution plus élevée ou plus basse.

A chaque nouvelle série d'échantillons sériques ou plasmatiques, on introduit les N/T contrôles protéines SL (Low), M (Medium) et H (High).

- La phase post-analytique :

Cette dernière étape englobe la validation biologique faite par le médecin biologiste et la transmission des résultats au médecin néphrologue.

## **2. Critères d'inclusion :**

Pour les insuffisants rénaux au stade terminal ayant débuté leur hémodialyse depuis plus de six mois entre janvier 2010 et décembre 2013.

## **3. Critères d'exclusion :**

- On a exclu tous les patients présentant des pathologies ayant un retentissement sur l'augmentation de la  $\beta 2m$  : syndromes lymphoprolifératifs B, syndrome myélodysplasique, infections virales (VIH, CMV, hépatite C), certaines tumeurs solides (rein et vessie) et maladies auto-immunes non spécifiques (polyarthrite rhumatoïde, lupus...).
- Les patients dialysés depuis moins de 6 mois et ceux qui ont fait leur analyse biologique de la  $\beta 2m$  dans un laboratoire autre que celui de l'hôpital Avicenne de Marrakech.

## **4. L'analyse statistique :**

- L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS version 17.
  - L'étude statistique a concerné les différents paramètres influençant la modification de la  $\beta 2m$  en utilisant les tests suivants :
    - Le test de Chi2 pour la comparaison des pourcentages.
    - Le test t de student pour la comparaison des moyennes.
  - L'analyse bivariée a été effectuée en calculant le p :
    - $p > 0,03$  : Pas de relation statistiquement significative entre le facteur étudié et les différents paramètres.
    - $p < 0,03$  : Présence de relation statistiquement significative entre le facteur étudié et les différents paramètres.
- Le seuil de signification pour tous les tests statistiques a été fixé à 5%.

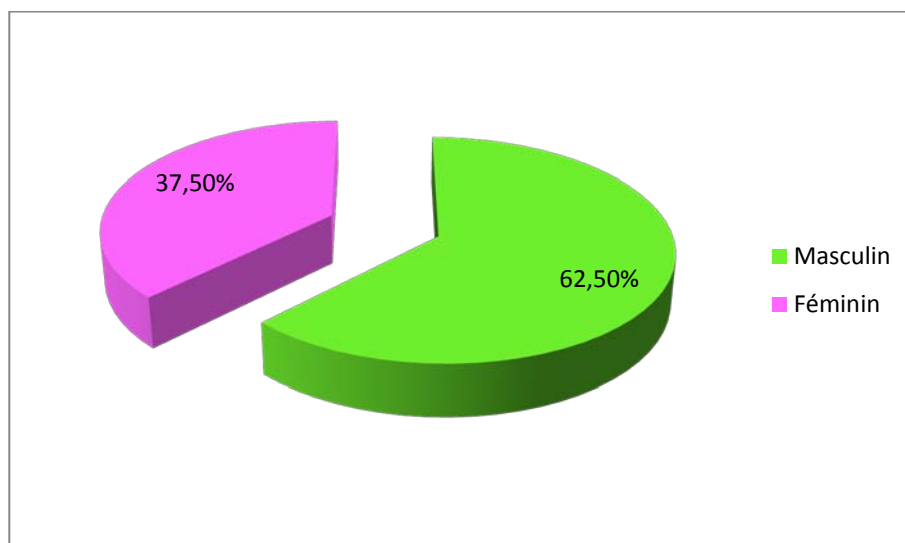
- Une analyse univariée a ensuite été effectuée à la recherche des facteurs de risques intervenant dans l'augmentation de la  $\beta_2$ m.

## **RESULTATS**

## I. Données épidémiologiques :

### 1. Sexe :

Nous avons recensé 104 malades suivis pour IRC et en hémodialyse chronique. 39 malades étaient de sexe féminin, soit 37,50% et 65 de sexe masculin, soit 62,50% (Figure 7). Ainsi, on note une nette prédominance masculine avec un sexe ratio homme femme de 1,6.



**Figure 7 : Répartition du sexe dans la population étudiée.**

### 2. Age :

- L'âge moyen des patients était de  $52,82 \pm 16,10$  ans avec des extrêmes allant de 16 à 82 ans.
- La moyenne d'âge de début d'hémodialyse était de  $46,15 \pm 14,46$  ans avec des extrêmes allant de 15 à 78 ans.

### 3. Indice de la masse corporelle (IMC) :

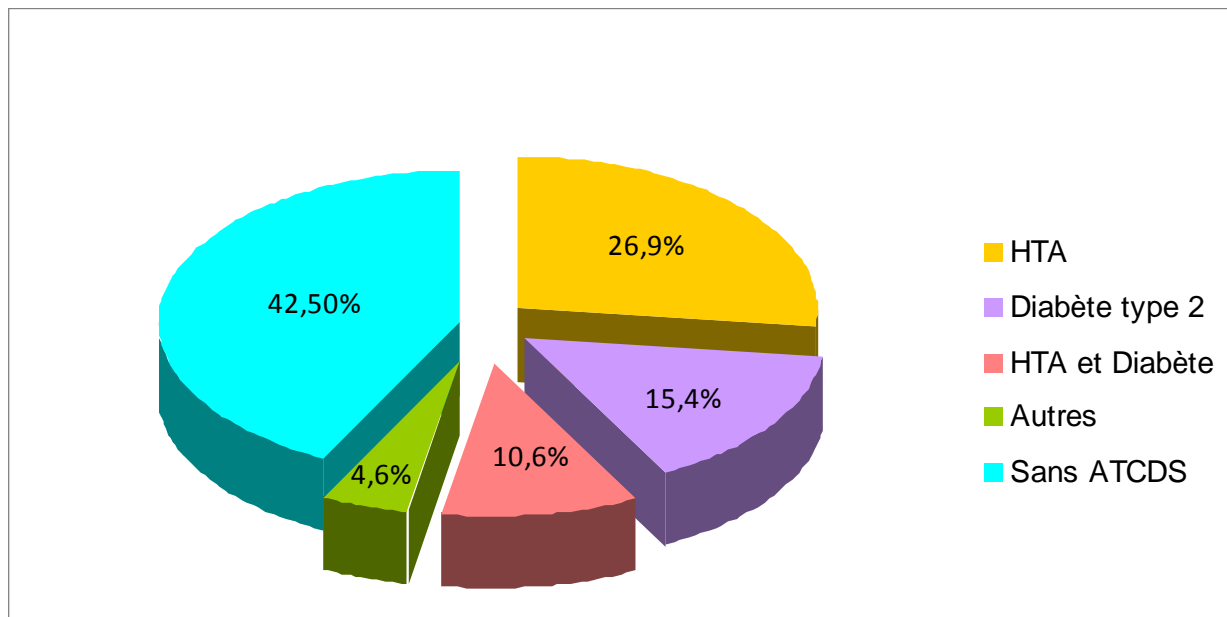
- La moyenne de l'IMC générale était de  $24,83 \pm 4,09$  kg/m.
- Un IMC inférieur à  $19 \text{ kg/m}^2$  a été retrouvé chez 12 patients (Tableau X).

**Tableau X : Caractéristiques démographiques de la population étudiée**

	Moyenne (minimum-maximum)
Age (année)	52,82 (16-82)
Poids (Kg)	68,30 (45-100)
Taille (m)	1,66 (1,51-1,85)
IMC (Kg/ m <sup>2</sup> )	24,83 (17,5-32,20)

### 4. Les antécédents pathologiques :

- La majorité des malades était hypertendue : 28 malades soit 26,90%.
- 16 malades étaient suivis pour diabète type 2 connu soit 15,40%.
- 10,60% de nos patients présentaient une comorbidité (diabète et hypertension).
- Enfin, 4,60% des malades présentaient d'autres antécédents dont 5 suivis pour cardiopathie (Figure 8).

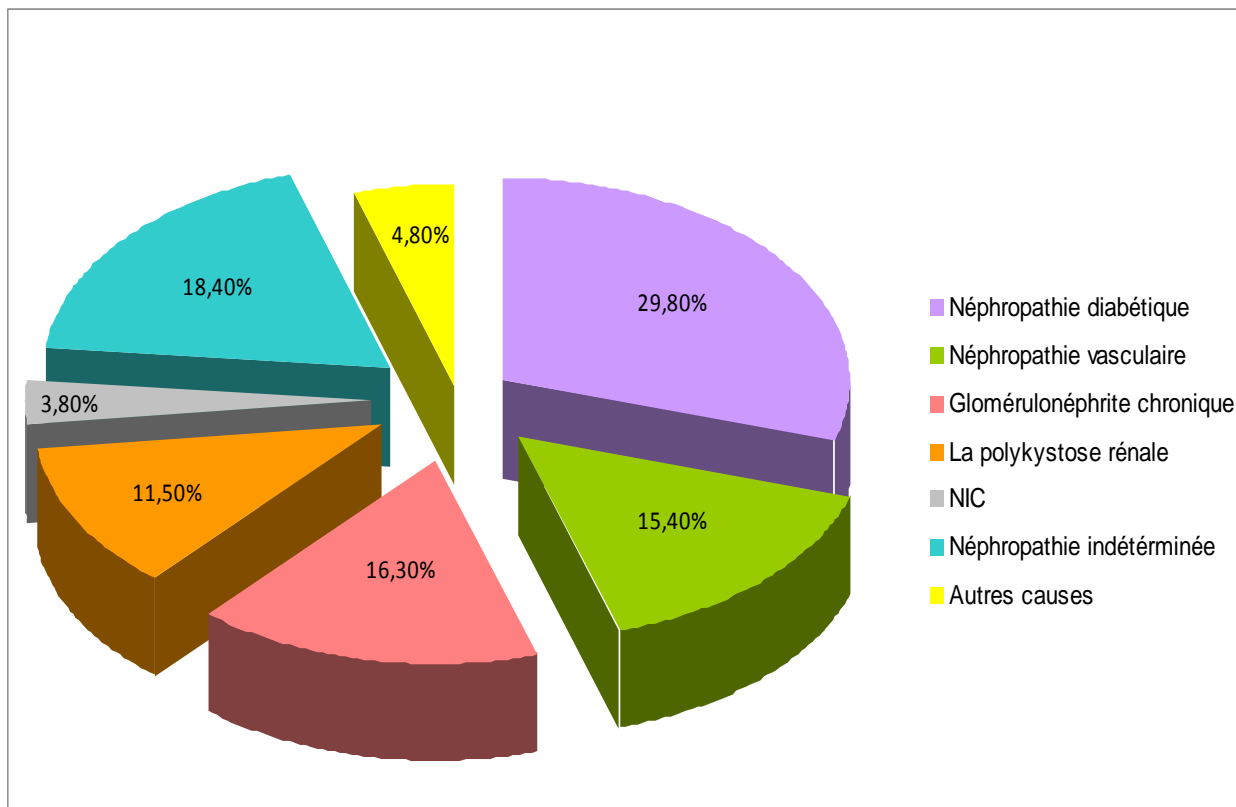


**Figure 8 : Répartition des antécédents pathologiques  
chez la population étudiée.**

## **II. Données relatives à l'hémodialyse :**

### **1. La néphropathie initiale :**

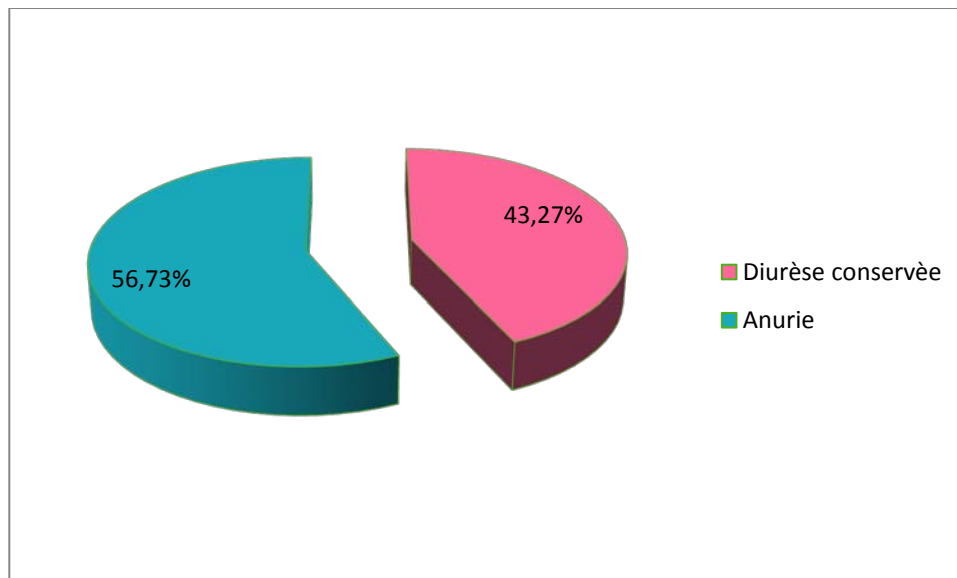
- La néphropathie diabétique est la cause la plus fréquente avec 29,80% des cas. Alors que la néphropathie vasculaire n'est retrouvée que chez 15,40%.
- La glomérulonéphrite chronique est à l'origine de l'IRC terminale chez 17 malades soit 16,30%.
- La polykystose rénale a été retrouvée dans douze cas soit 11,50%
- Les néphropathies interstitielles chroniques (NIC) retrouvés chez 4 patients soit 3,80%
- Par contre, chez dix-neuf malades la néphropathie est indéterminée soit 18,40%. Les autres causes représentaient 4,80% (Figure 9).



**Figure 9 : Répartition des néphropathies causales  
dans la population étudiée.**

## 2. La diurèse résiduelle :

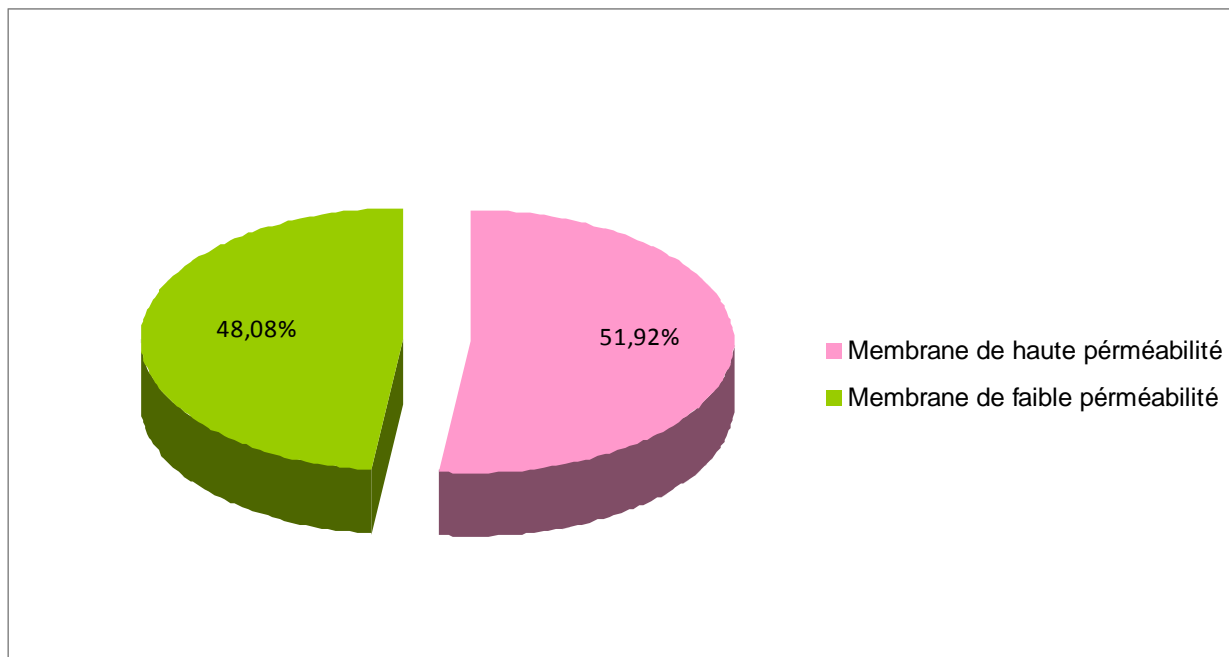
Dans notre série, 59 parmi les 104 sont anuriques soit 56,73% (diurèse  $\leq$  400cc/j) (Figure 10).



**Figure 10 : Distribution des patients de la population étudiée selon la fonction rénale résiduelle.**

### **3. Le type de membrane de dialyse :**

Cinquante quatre de nos patients étaient dialysés par une membrane synthétique de haute perméabilité soit 51,92% (de type 210H, 140H, B16 H, FX80, FX100), les 50 autres étaient dialysés par une membrane de perméabilité plus faible (FX8, FB150- FB170-FB190). Aucun patient n'a reçu la dialyse péritonéale dans cette étude (Figure 11).



**Figure 11 : Distribution des patients de la population étudiée selon le type de membrane utilisée pour l'hémodialyse**

#### **4. La durée de l'hémodialyse :**

La durée moyenne d'entrée en hémodialyse était de  $80,88 \pm 52,44$  mois. Elle varie de 12 mois à 228 mois. Dans notre série, 24 patients ont une durée en dialyse dépassant 10 ans, soit 23,07%.

#### **5. Le nombre de séance par semaine :**

Tous les patients bénéficient de l'hémodialyse chronique intermittente à raison de 12 heures par semaine réparties en 3 séances.

## 6. L'indice Kt/v :

L'indice Kt/V de l'urée est un marqueur de qualité d'épuration des molécules de faible poids moléculaire. En général, on considère qu'une dialyse est adéquate lorsque le Kt/V est supérieur à 1,2.

Dans notre série, il est supérieur à 1,2 chez 76 patients soit 73,07%.

## III. Données cliniques et paracliniques :

### 1. Données cliniques :

- Les signes fonctionnels :
  - Douleur articulaire : - Type inflammatoire chez quarante patients soit 38.46%
    - Type mécanique chez cinq patients soit 4,80%
  - Myalgie : Chez seize patients soit 15,38%
  - Paresthésie : Dans dix cas au niveau du membre supérieur soit 9,61%.
- L'examen neurologique :
  - Déficit sensitif : Quatre cas d'hypoesthésie dans le territoire du nerf médian alors qu'aucun cas d'anesthésie n'est noté.
  - Déficit moteur : Une amyotrophie thénarienne est notée chez deux patients.

### 2. Données paracliniques :

#### 2.1. Résultats des bilans biologiques :

Les résultats biologiques sont présentés dans le tableau suivant. On note les paramètres biologiques habituels d'IRC en particulier l'hyperphosphatémie, l'anémie (Taux d'hémoglobine), la dénutrition (Albumine) et l'hyperparathyroïdie (Tableau XI).

**Tableau XI : Résultats biologiques chez la population étudiée.**

Paramètres biologiques	Valeur moyenne chez la population étudiée	Valeurs de référence
β2m (mg/l)	38,42	< 2,00
Urée (mmol/l)	23,20	2,50-7,50
Créatinine (umol/l)	1620,50	Homme : 60-120 Femme : 50-100
Calcémie (mmol/l)	2,25	2,25 - 2,65
Phosphorémie (mmol/l)	1,82	0,90 - 1,30
Albuminémie (g/l)	42,73	35 - 50
PTHi (ng/l)	437,50	6 - 51
PAL (UI/l)	143,52	40 - 130
Hémoglobine (g/l)	9,80	Homme : 13,5 - 17 Femme : 12- 15,50
Ferritine (ug/l)	264,27	20 - 250
CRP (mg/l)	7,32	< 5

### **2.2. L'électromyogramme :**

Devant la suspicion clinique du syndrome du canal carpien (SCC), on a demandé la confirmation par l'électromyogramme (EMG).

Seulement quatre patients l'ont fait, permettant ainsi la confirmation du SCC chez trois malades.

### **3. Evolution :**

En ce qui concerne l'évolution, quinze de nos patients sont décédés (soit 14,42%) dont trois avaient un SCC confirmé.

Des manifestations cliniques en faveur d'un syndrome de canal carpien ont été retrouvées chez sept patients soit 6,73%.

## IV. Analyse statistique par rapport à la concentration sérique de la

### $\beta$ 2m :

A la lumière des résultats des études de la littérature, on a choisi d'étudier la relation entre la  $\beta$ 2m et les paramètres suivants : L'âge de la mise en dialyse, la diurèse résiduelle, la durée d'hémodialyse, le type de membrane utilisée pour l'hémofiltration et la survenue du syndrome de canal carpien.

### 1. Corrélation entre la concentration sérique de la $\beta$ 2m et l'âge :

La concentration sérique moyenne de la  $\beta$ 2m chez nos 104 patients est de 38,42mg/l. Statistiquement, on a pu trouver une corrélation significative entre l'augmentation de la  $\beta$ 2m et l'âge du début d'hémodialyse ( $p=0,004$ ).

Pour mieux détailler cette relation, on a réparti notre échantillon en 2 groupes selon la valeur moyenne cumulative de la  $\beta$ 2m sérique (Tableau XII).

**Tableau XII : L'augmentation de la  $\beta$ 2m en fonction de l'âge du début de dialyse**

	Groupe 1	Groupe 2
$\beta$ 2m (mg/l)	$\leq 38,42$	$> 38,42$
Nombre de patients étudiés	58	47
Moyenne de l'âge du début de HD (ans)	39,35	54,89

Les patients ayant une concentration élevée de la  $\beta$ 2m sont actuellement plus âgés, avec une différence statistiquement significative.

## 2. Corrélation entre la concentration sérique de la $\beta$ 2m et la diurèse résiduelle :

La concentration sérique moyenne de la  $\beta$ 2m est significativement plus élevée chez les patients anuriques ( $p=0,019$ ) (Tableau XIII).

**Tableau XIII : Modification de la concentration sérique de la  $\beta$ 2m en fonction de la diurèse résiduelle**

Diurèse résiduelle	Nombre de patients étudiés	Concentration sérique moyenne de la $\beta$ 2m (mg/l)
Présente	45	34,18
Absente	59	41,66

## 3. Corrélation entre la concentration sérique de la $\beta$ 2m et le type de la membrane d'hémodialyse :

Le test t de student a pu mettre en évidence l'existence d'une forte corrélation entre le type de membrane d'hémodialyse et l'augmentation de la  $\beta$ 2m ( $p= 0,014$ ).

Les patients dialysés par une membrane synthétique de haute perméabilité avaient des concentrations en  $\beta$ 2m nettement plus diminuées (Tableau XIV) (32,44mg/l versus 44,88 mg/l).

**Tableau XIV : Modification de la  $\beta$ 2m en fonction de la membrane de dialyse**

Le type de membrane	Nombre de patients étudiés	Concentration sérique moyenne de la $\beta$ 2m (mg/l)
Haute perméabilité	54	32,44
Faible perméabilité	50	44,88

#### **4. Corrélation entre la concentration sérique de la $\beta$ 2m et la durée d'hémodialyse :**

L'analyse bivariée a permis de noter de manière statistiquement significative une forte corrélation (73,4 % selon la méthode de Pearson et  $p=0.0081$ ) entre l'augmentation de la  $\beta$ 2m et la durée d'hémodialyse.

Chez les patients dont la durée de dialyse était inférieure à 3 ans, la concentration sérique de la  $\beta$ 2m est significativement corrélée à la durée de dialyse, tendant à être plus élevée chez les patients traités depuis plus de 3 ans (Tableau XV).

**Tableau XV : Modification de la  $\beta$ 2m en fonction de la durée HD**

Durée d'hémodialyse (années)	Nombre de patients étudiés	Concentration sérique moyenne de la $\beta$ 2m (mg/l)
Moins de 3 ans	31	31,03
4-6	23	36,63
7-9	26	39,07
A partir de 10 ans	24	50,55

**5. Corrélation entre la concentration sérique de la  $\beta$ 2m et la survenue du SCC :**

Chez les patients présentant des signes cliniques notamment ceux en faveur d'un SCC, le taux d'augmentation de la  $\beta$ 2m est inférieur à celui de la population étudiée (38,42 mg/l)(Tableau XVI).

**Tableau XVI : Taux sériques de la  $\beta$ 2m chez nos patients ayant un SCC et leur durée d'HD**

<b>Patients ayant SCC</b>	<b>Patient 1</b>	<b>Patient 2</b>	<b>Patient 3</b>	<b>Patient 4</b>	<b>Patient 5</b>	<b>Patient 6</b>	<b>Patient 7</b>
Valeur moyenne de la $\beta$ 2m (mg/l)	23,5	35,6	27,6	30,6	33,4	32,7	29,3
Durée HD (ans)	18	15	9	13	10	10	9

**DISCUSSION**

L'hémodialyse intermittente est le moyen de suppléance rénale le plus utilisé au Maroc. En 2011, selon la société marocaine de néphrologie 11 000 marocains sont sous hémodialyse chronique (57).

La survie prolongée de ces patients, en partie liée à l'amélioration des techniques de suppléance extra-rénale, fait apparaître chez eux plusieurs complications: L'amylose à  $\beta$ 2m, la dénutrition, l'anémie et le développement d'une athérosclérose aggravée par les dépôts calciques ; à l'origine d'une morbidité importante, en particulier en cas d'hémodialyse au long cours.

L'accumulation de la  $\beta$ 2m dans l'espace extracellulaire est une condition nécessaire, mais probablement pas suffisante, pour la survenue de l'amylose chez les patients dialysés, conduisant à des destructions pathologiques de l'os (arthropathie, spondylarthrite, fracture) ; connue sous le nom de « dialysis related amyloidosis (DRA) » (52,53).

Dans son étude longitudinale, van Ypersele et al (58) ont démontré que l'âge à la mise en dialyse est un facteur de risque puissant ( $p < 0,001$ ) de l'augmentation de la  $\beta$ 2m et la survenue de SCC indépendamment de la durée d'hémodialyse et du type de membrane. Ce facteur de risque est également retrouvé par Namazi et al (59) ainsi qu'Allieu (60). D'après notre étude, la corrélation entre l'augmentation de la  $\beta$ 2m et l'âge avancé à la mise en hémodialyse s'est révélée frappante ( $p = 0.004$ ).

Statistiquement parlant, la concentration sérique de la  $\beta$ 2m est significativement élevée chez nos patients anuriques. Ceci peut être expliqué par un défaut d'élimination rénale de la  $\beta$ 2m chez ces patients. Drueke T.B (61) a démontré que les concentrations les plus élevées de la  $\beta$ 2m sont atteintes chez les patients urémiques oligo-anuriques (62,63).

Les caractéristiques de la membrane de dialyse, à savoir sa structure; sa surface; sa perméabilité et son degré de biocompatibilité jouent un rôle important dans les variations de la concentration sérique de la  $\beta_2m$  en hémodialyse.

La plupart des études ont comparé l'usage exclusif ou quasi-exclusif des membranes celluloses, à basse perméabilité et à faible biocompatibilité, telles que la cuprophane à celles non celluloses semi-synthétiques à haute perméabilité. La plupart d'entre elles ont démontré la supériorité des membranes synthétiques (Tableau XVII).

Dans son étude randomisée, AK Cheung a constaté que la moyenne cumulative de la concentration sérique de la  $\beta_2m$  était significativement plus diminuée en utilisant une membrane de haute perméabilité par rapport à une membrane de faible perméabilité (33.6 versus 41.5 mg/l) (64).

T Jelloka et al, ont comparé dans leur étude 2 groupes de malades insuffisants rénaux traités par l'hémodialyse en utilisant en premier temps la méthode conventionnelle (membrane de faible perméabilité). Les deux groupes sont appariés en termes d'âge et de sexe. Chez les hémodialysés du premier groupe, ils ont remplacé la méthode conventionnelle par l'hémodialyse en utilisant la membrane de haute perméabilité alors que le deuxième groupe maintenait la même méthode initiale. Chez les patients du premier groupe la concentration sérique moyenne de la  $\beta_2m$  est passée de  $26.8 \pm 5.8$  mg/l à  $25.5 \pm 4.53$  mg/l alors que chez le deuxième groupe la concentration tendait à l'augmentation de  $25.9 \pm 6.97$  mg/l à  $31.3 \pm 2.9$  mg/l et cela sur une période de 12 semaines (65).

Traut M et al ont abouti au même résultat, en comparant 2 groupes : sujets sains (n=8) ayant une concentration de  $\beta_2m$  de  $1.2 \pm 0.3$  mg/l et sujets hémodialysés (n=20). Chez ces derniers, les patients traités par une membrane de faible perméabilité avait une concentration sérique moyenne de  $\beta_2m$  nettement plus augmentée qu'en utilisant la membrane de haute perméabilité ( $42 \pm 14$  versus  $21.5 \pm 10.8$  mg/l) (66).

Pour les mêmes résultats, nous citons l'étude prospective randomisée de Kuchle qui a comparé 24 patients hémodialysés appariés en termes d'âge et de durée en dialyse selon le type de la membrane utilisée (cuprophane versus membrane synthétique en polysulfone à haute perméabilité) (67).

Dans notre étude, l'augmentation de la  $\beta_2m$  et le type de membrane utilisé durant HD était statistiquement significative avec une forte corrélation ( $p= 0,014$ ). Par ailleurs, les patients dialysés par une membrane synthétique de haute perméabilité avaient des concentrations en  $\beta_2m$  nettement plus diminuées par rapport à la membrane de faible perméabilité (32.44 versus 44.88 mg/l) (Tableau XIV). Ce qui rejoint les résultats de la littérature.

**Tableau XVII : Rôle de la membrane de dialyse dans la modification  
de la  $\beta$ -2 m dans la littérature.**

Auteurs, années	Membrane utilisée		Moyenne cumulative de la $\beta$ 2m en pré-dialyse
AK Cheung, 2008 (58)	Haut-flux	F80 CT190	33,6 mg/l
	Bas-flux	F8 CA 210	41,5 mg/l
Traut M, 2007 (60)	Haut-flux	Polyamide	21,5 mg/l
	Bas-flux	Cuprophane	42 mg/l
Jeloka T, 2001 (59)	Haut-flux	Polysulfone	25,5 mg/l
	Bas-flux	Cuprochane	31,3 mg/l

Plusieurs auteurs spéculent sur le rôle d'autres facteurs dans l'accumulation de la  $\beta$ 2m et dans la genèse des dépôts amyloïdes à  $\beta$ 2m en hémodialyse standard, notamment ceux liés à la biocompatibilité des membranes de dialyse ainsi qu'à la qualité de l'eau pour hémodialyse et donc du dialysat.

Les membranes synthétiques créditées d'une meilleure biocompatibilité que les membranes celluloses ont une grande perméabilité aux protéines plasmatiques de faible poids moléculaire. Cette caractéristique favorable au transfert convectif varie d'une membrane synthétique à l'autre. Ces différences ne sont pas seulement dues aux modifications subtiles de la taille des « pores » des membranes. Elles rendent compte aussi de propriétés d'absorption protéique plus au moins sélectives que reflètent les spécificités physico-chimiques des membranes de dialyse (68).

Les phénomènes inflammatoires liés à l'interaction entre le sang et la membrane d'hémodialyse et à la qualité de l'eau utilisée induisent une augmentation de la synthèse de la  $\beta$ 2m. Une baisse de la libération des médiateurs de l'inflammation, des protéases et des radicaux libres oxygénés observée avec l'utilisation de membranes plus biocompatibles et d'une eau de haute qualité bactériologique est proposée pour argumenter cette hypothèse (69,70).

La qualité de l'eau traitée utilisée pour l'hémodialyse dans notre centre est contrôlée régulièrement par le « laboratoire d'analyses agro-alimentaires et d'environnement : Protège Maroc ». Elle est certifiée conforme aux normes chimiques et bactériologiques exigées par l'arrêté du ministère de la santé n° 808-02 du 25 hija 1423 fixant les normes techniques des centres d'hémodialyse ([www.sante.gov.ma](http://www.sante.gov.ma)) et aux normes de la nomenclature européenne (71).

La durée d'hémodialyse joue un rôle important dans l'augmentation de la  $\beta$ 2m (72) ainsi que dans le développement des manifestations cliniques de l'amylose à la  $\beta$ 2m (73,74).

Cependant, une récente étude post mortem à grande échelle a montré que les dépôts amyloïdes de la  $\beta$ 2m à la dialyse, se reproduisent dans 21% des cas dans les deux ans et dans les 33% des cas dans les quatre ans, qui a augmenté à 100% chez les patients traités depuis plus de treize ans après le début de l'hémodialyse (73,75).

Yamamoto a démontré dans sa série que la fréquence et la gravité de l'amylose à  $\beta$ 2m et du SCC sont corrélées aux années en dialyse et qu'elles sont accélérées après 30 ans de traitement (76).

Dans notre étude, nous avons pu objectiver chez sept patients hémodialysés chroniques (plus de 9 ans) des manifestations cliniques en rapport avec l'augmentation de la  $\beta$ 2m. Seulement quatre ont fait l'EMG, confirmant ainsi le SCC chez trois de nos patients. Sur ceux-là, on a pu confirmer la relation entre l'augmentation de la  $\beta$ 2m et SCC sans pouvoir établir un lien de causalité vu que l'étude anatomopathologique n'a pas pu être effectuée.

Nous n'avons pas trouvé de relation entre la modification de la  $\beta_2m$  et la néphropathie causale. C'est le cas aussi dans la série de Sivri et al (77) et celle de Poulenas et al (78).

En ce qui concerne l'évolution, quinze de nos patients sont décédés (soit 14,42%) dont trois avaient un SCC confirmé. On n'a pas pu confirmer que la  $\beta_2m$  est un facteur pronostic de morbidité et de mortalité dans notre série pour de multiples raisons :

- Le dosage de la  $\beta_2m$  n'était pas régulier à cause de l'indisponibilité par moment du réactif dans notre laboratoire.
- La concentration sérique de la  $\beta_2m$  chez 82% des patients décédés est inférieure à la moyenne de la  $\beta_2m$  chez la population étudiée.
- La majorité de nos patients décédés n'avait qu'un seul dosage de la  $\beta_2m$  vu que notre étude est récente.
- La majorité de nos patients décédés présentait plusieurs comorbidités.

Dans les données de la littérature, Okuno S et kaori K ont démontré dans leur étude que la concentration sérique de la  $\beta_2m$  est un facteur pronostic de morbidité et de mortalité chez les hémodialysés chroniques, indépendamment de la durée d'hémodialyse, le diabète, la malnutrition ou l'inflammation chronique (72). Ils ont pu prouver que le taux de mortalité est plus important dans le groupe ayant une concentration élevée de la  $\beta_2m$  ( $> 32$  mg/l) par rapport aux deuxième groupe ( $\beta_2m < 32$  mg/l) ( $p < 0.001$ ). Même résultat prouvé par AK Cheung et al (79) dans leur étude HEMO, pour chaque augmentation de 10 mg / l de la  $\beta_2m$ , le taux de mortalité s'élevait à 11% même après ajustement de la durée de dialyse et de la fonction rénale résiduelle.

**CONCLUSION**

L'intérêt que nous avons porté à l'analyse de la  $\beta_2m$  en dialyse est lié au fait que celle-ci semble fortement impliquée dans les complications observées au long cours chez le sujet dialysé. Parmi ces complications, quatre dominent par leur gravité et l'handicap dont elles sont responsables : L'amylose à  $\beta_2m$  responsable de complications ostéo-articulaires (surtout le SCC), la dénutrition, l'anémie et le développement d'une athérosclérose aggravée par les dépôts calciques.

Notre étude portant sur 104 hémodialysés chroniques nous a permis de préciser les différents paramètres modifiant la concentration sérique de la  $\beta_2m$  : l'âge avancé à la mise en dialyse, la diurèse résiduelle, la durée d'hémodialyse et le type de membranes utilisées. D'autant plus qu'on a pu confirmer la survenue du SCC chez trois d'entre eux.

Il convient ainsi de définir une stratégie préventive pour ces populations de malades visant à identifier les patients à risque de développer le plus des complications dite « du vieux dialysés » selon les données cliniques, biologiques et paracliniques (EMG).

Dans ce but, et afin de stopper la progression de l'amylose à  $\beta_2m$ , nous proposons certaines mesures :

- Amélioration de la biocompatibilité des membranes d'hémodialyse afin d'améliorer la qualité des séances et le pronostic à long terme. Cette évolution nécessite la collaboration des disciplines de plus en plus nombreuses :
  - Les mathématiques et les nouvelles technologies qui permettent une meilleure quantification de la dialyse pouvant amener une personnalisation des programmes,
  - Les biomatériaux dont la nature détermine leur biocompatibilité,
  - L'immunologie et la biochimie qui étudient les phénomènes de biocompatibilité,
  - Les disciplines bactériologiques qui analysent la pureté du dialysat,

- La nécessité de créer des interfaces de plus en plus étroites entre les néphrologues et l'ensemble de ces disciplines et donc actuellement un atout majeur pour assurer une dialyse adéquate aux patients.
- Le dosage de la  $\beta$ 2m doit être affilié au bilan régulier des hémodialysés.
- La préservation de la fonction rénale résiduelle permettrait peut être la réduction de la concentration de la  $\beta$ 2m dans le sang chez les patients hémodialysés.
- Le développement de la transplantation rénale permettra une meilleure qualité de vie à nos hémodialysés éligibles.

Notre étude transversale n'a pas permis le suivi de l'évolution de la  $\beta$ 2m ainsi que le dépistage de la survenue des complications avant le stade clinique. Une étude prospective sur plusieurs années et sur un nombre plus grand de patients sera nécessaire pour affirmer nos résultats.

**RESUMES**

## RESUME

L'amylose à la 2-microglobuline ( $\beta$ 2m) est une complication fréquente de l'hémodialysé au long cours, essentiellement responsable des manifestations ostéo-articulaires dont le syndrome du canal carpien (SCC). Dans l'objectif d'étudier les différents paramètres intervenant dans l'augmentation de la  $\beta$ 2m et de déterminer l'intérêt de son dosage, nous avons mené une étude transversale portant sur 104 patients hémodialysés chroniques depuis plus de 6 mois. L'âge moyen des patients est de 52,82 ans avec une nette prédominance masculine (62,5%). 56,7 % de nos malades sont anuriques. Ils bénéficient tous de l'hémodialyse intermittente à raison de 12 heures par semaine en utilisant une membrane de basse perméabilité chez 48% des malades. L'âge moyen de la mise en dialyse est 46,15 ans. La durée moyenne de l'hémodialyse est de 80,88 mois. Le taux sérique moyen de la  $\beta$ 2m est de 38,42 mg/l. Concernant les complications, on avait 3 cas de syndrome de canal carpien confirmés et 15 décès. Notre étude a permis d'objectiver des facteurs intervenant dans l'augmentation de la  $\beta$ 2m : L'âge actuel, l'âge avancé à la mise en dialyse, absence de diurèse, membrane de basse perméabilité et durée d'hémodialyse prolongée. L'augmentation du taux sériques de la  $\beta$ 2m chez nos hémodialysés témoigne de la mauvaise épuration des moyennes molécules. Sa réduction peut être établie en améliorant la qualité de dialyse ainsi on évitera l'ensemble des complications.

## SUMMARY

The amylose beta 2-microglobulin ( $\beta$ 2m) is a common complication of long-term hemodialysis, mainly responsible for osteo-articular manifestations including carpal tunnel syndrome (CTS). With the aim to study the various parameters involved in the increase of and determine the interest of dosage, we conducted a cross-sectional study of 104 chronic hemodialysis patients for more than 6 months. The mean age of patients was 52.82 years with a male predominance (62.5%). 56.7% of our patients are anuric. They all have intermittent hemodialysis at 12 hours per week using a low permeability membrane in 48% of patients. The average age of dialysis layout is 46.15 years. The mean duration of hemodialysis was 80.88 months. The mean serum  $\beta$ 2m is 38.42 mg / l. Regarding complications, there were three confirmed cases of carpal tunnel syndrome and 15 deaths. Our study objectify the parameters involved in the increase of  $\beta$ 2m: The current age, age advanced dialysis layout, lack of urine output, low permeability membrane and extended duration hemodialysis. Increased serum levels of  $\beta$ 2m in our hemodialysis demonstrate the poor treatment of middle molecules. Its reduction can be made by improving the quality of dialysis and will avoid all the complications.

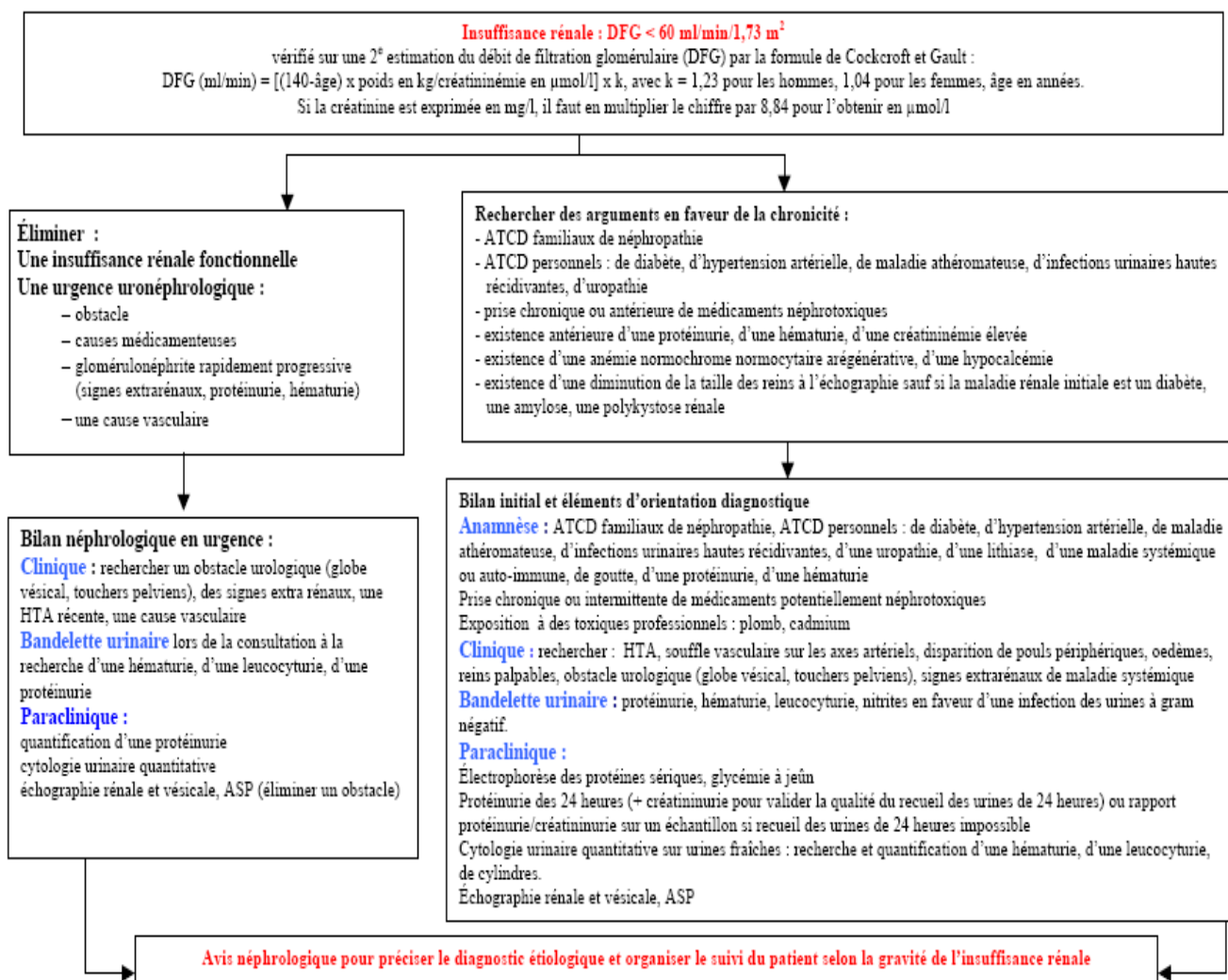
## ملخص

الداء النشواني المرتبط بالميكروغلوبولين من المضاعفات المترددة عند المرضى الذين يستفيدون من تصفية الدم بالكلية الاصطناعية على المدى البعيد، وهو المسؤول الرئيسي لأمراض العظام والمفاصل، ومنها متلازمة النفق الرسغي. وبهدف دراسة مختلف العوامل التي تتدخل في ارتفاع نسبة الميكروغلوبولين وتحديد أهمية معاييرها، أجرينا دراسة مستعرضة همت 104 مريضا يعالجون بالاستشفاء الدموي دامت أزيد من 6 أشهر. متوسط عمر المرضى هو 52.88 عاما مع غلبة نسبة الذكور (62.5%). 56.7% من هؤلاء المرضى يعانون من انحباس بولي ويستفيدون جميعا من العلاج بالاستشفاء الدموي لمدة 12 ساعة أسبوعيا، باستعمال غشاء منخفض النفاذ لدى 48% ومتوسط العلاج بالاستشفاء الدموي هو 80.88 شهرا. النسبة الدموية المتوسطة للميكروغلوبولين هي 38.42 ملغ باللتر. فيما يخص المضاعفات: كانت لدين 3 حالات مؤكدة من متلازمة النفق الرسغي و15 حالة وفاة. لقد سمحت هذه الدراسة بملاحظة العوامل المسببة في ارتفاع الميكروغلوبولين: سن الخضوع للعلاج البوال، الغشاء المنخفض النفاذ والخضوع للاستشفاء الدموي لمدة طويلة. إن تعداد هذه الأعراض وعواقبها على مرضى تصفية الكلي وكذا ارتباطها بالعوامل السالفة الذكر يحتم إتباع إجراءات وفائية للحد منها كاستعمال أغشية عريضة المسام.

**ANNEXES**

## Annexe 1 : Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte

### Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte



## Annexe 2 : Fiche d'exploitation

### IDENTITE DU PATIENT

Nom : ..... Prénom : .....

Sexe : Homme  Femme

Age : ..... Etiologie de la maladie rénale : .....

### CLINIQUE

1. Les ATCD

2. Clinique :

• Type de douleur : .....

• Poids : ..... kg , taille : ..... m, IMC : ..... Kg/m<sup>2</sup>

• Examen clinique :

i. Douleurs articulaires : NON  OUI  Type :

ii. myalgies : NON  OUI

iii. Diurèse résiduelle : NON  OUI

iv. examen neurologique (sensibilité, motricité territoire du médian)

3. Paraclinique :

EMG :

Autres :

### BILAN BIOLOGIQUE

1-Bilan rénal Urée : ..... g/l Créatinine : ..... mg/l Acide urique : ..... μmol/l

2-Bilan hépatique : ASAT : ..... UI/l ALAT : ..... UI/l GGT : ..... UI/l PAL : ..... UI/l

3-Bilan phosphocalcique : PTHi : ..... ng/l Ca<sup>2+</sup> : ..... mg/l Ph<sup>-</sup> : ..... mg/l Produit Ca<sup>2+</sup> x Ph<sup>-</sup> : ..... mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>

4-NFS : Hb : ..... g/dl GB : ..... elts/mm<sup>3</sup>

5-Ferritine : ..... ng/ml CRP : ..... mg/l Albumine : ..... mg/l

6-Kt/V : ..... Beta2 Microglobuline : .....

7-HbA1c : .....

8-Sérologie : HVC : ..... HVB : .....

### SEANCE D'HEMODIALYSE

1. Durée de l'HD : ..... H

2. Début de l'HD : .....

3. Nombre de séance/semaine : .....

4. Type de membranes : .....

High flux  Low Flux

5. Type de fistule :

### TRAITEMENT EN COURS

**REFERENCES**

**1. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T et al**

Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population.

*J Am Soc Nephrol 2007; 18:2749-2757*

**2. Andrew S. et al.**

National Kidney Foundation Practice Guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, Classification, and Stratification.

*Annals of Internal Medicine /volume 139/Number 2/15 July 2003.*

**3. Vincent Bourquina, Pierre-Yves Martinb**

Insuffisance rénale chronique: Prise en charge.

*Curriculum Forum Med Suisse 2006; 6:794-803.*

**4. Ml. Turlet.**

Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte.

*Synthèse des recommandations. Septembre 2002. ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé).*

**5. K/DOQI**

clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.

*Am J Kidney Dis 2002; 39:S1-266*

**6. Mignon F:**

Le diagnostic précoce de l'IRC, le quotidien du médecin néphrologie

*N7260, Janvier 2003*

**7. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas ME, Astor BC, Matsushita K, et al.**

The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report.

*Kidney Int 2010.*

**8. Magredial,**

Registre de l'insuffisance rénale chronique, ministère de la santé.

*Novembre 2005.*

**9. J.M. Krzesinski, B. Dubois.**

Anémie et risque cardio-vasculaire chez l'insuffisant rénal chronique: Nouvelles données sur la cible en hémoglobine à atteindre.

*Rev Med Liege 2007; 62: 366-370.*

**10. S. Gidenne et al.**

Suivi biologique de l'hémodialyse chronique.

*Annales de Biologie Clinique 2000, 58: 663-74.*

**11. L. Harbouche et al.**

Place des nouveaux traitements de l'ostéodystrophie rénale: Dérivés 1 $\alpha$ -hydroxylés de la vitamine D «non hypercalcémiant», complexants non calciques, non magnésiens et non aluminiques des phosphates, et calcimimétiques.

*Immuno-analyse & Biologie spécialisée 21(2006) 9-32.*

**12. L. Falcoff.**

Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique.

*Septembre 2004. ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé).*

**13. F. Locatelli et al.**

Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease.

*Nephrol Dial Transplant (2003) 18 [Suppl 7]: vii2-vii9 DOI : 10.1093/ndt/gfg1072*

**14. T. Hannedouche, T. Krummel, L. Parvès-Braun.**

Néphroprotection: Comment ralentir l'évolution de l'insuffisance rénale chronique.

*EMCNéphrologie 1 (2004) 127-136.*

**15. Canaud B.**

Principes et modalités d'application de l'hémodialyse au traitement de l'insuffisance rénale chronique.

*Néphrologie & Thérapeutique. 2009 ;5(3):218-238té, 1998.*

**16. M. Kessler**

Une approche intégrée de la suppléance rénale. 07\_Kessler.

*Néphrologie & Thérapeutique. Volume 3, n° S4 pages 222-226 (décembre 2007)*

*Doi : 10.1016/S1769-7255(07)78751-5*

**17. Krzesinski et al.**

Prévention de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte.

*Rev Med Liege 2003; 58 : 369-377. T*

**18. Th.Petitclerc.**

Hémodialyse: actualités et perspectives.

*ITBM RBM 2001; 22 :261-271.*

**19. Jungers P., Man N-K., Legendre C., Joly D.**

L'insuffisance rénale chronique: prévention et traitement.

*Médecine Sciences Publications. 2011.*

**20. Man N.K., Jungers P.**

Principes physico-chimiques de l'hémodialyse.

Juillet 2007 <http://www.nephrohus.org/s/spip.php?article333> consultée le 2 M

**21. Detlef H. Krieter and Christoph Wanner.**

Membranes for Dialysis and Hemofiltration.

*Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010.*

**22. KERR, P. G. and HUANG,**

Membranes for haemodialysis.

*Nephrology 2010, 15: 381-385.*

**23. Philippe Brunet.**

Comment choisir une membrane de dialyse.

*Séminaire National d'enseignement de nephrology, Juin 2005.*

**24. Chanard J, Lavaud S, Maheut H, Kazes I, Vitry F, Rieu P.**

The clinical evaluation of low-dose heparin in haemodialysis: A prospective study using the heparincoated AN69 ST membrane.

*Nephrol Dial Transplant Dec 21 2007 [Epub aheadof print].*

**25. Bernard CANAUD (2008)**

Les nanotechnologies en hémodialyse.

*10<sup>ème</sup> Réunion Commune SN/SFD-Marrakech.*

<http://www.reineform.org/data/2008/FlashConf/153/Media/index.htm> (consulté le 01/06/2011).

**26. A. V. Bil'dyukevich, N. G. Semenkevich, S. A. Pratsenko, and I. L. Zharkevich.**

The Influence of the Porofor Type on the Transport Properties of Polysulfone Membranes.

*ISSN 0040-5795, Theoretical Foundations of Chemical Engineering, 2009, Vol. 43, No. 4, pp. 517-521.*

**27. Le Meur Y., Lagarde C., Charmes J.P., Benevent D., Leroux-Robert C.**

L'insuffisance rénale chronique : du diagnostic à la dialyse

*Vélizy-Villacoulay, Doin Initiatives San Fresenius Medical care. Dialysers and Filters product range 2007 (brochure)*

**28. Th. Petitclerc et B. Coevoet**

Dialysance ionique et contrôle de qualité de l'épuration en hémodialyse

*Néphrologie Vol. 22 n° 5 2001, pp. 191-197*

**29. F. Locatelli et al.**

Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease.

*Nephrol Dial Transplant (2003) 18 [Suppl 7]: vii2-vii9 DOI : 10.1093/ndt/gfg1072.*

**30. F. Locatelli et al.**

Cardiovascular disease in chronic renal failure: the Challenge continues.

*Nephrol Dial Transplant (2000) 15 [Suppl 5]: 69-80.*

31. **Mbarki H, Akrichi A, Lazrak A, Maaroufi C, El Midaoui A, et al.**

The carpal tunnel syndrome in chronic hemodialysis patients.

*Pan Afr Med J. 2013; 14: 19. Publication en ligne 2013 janv. 14. French. DOI : 10.11604/pamj.2013.14.19.387 PMID: PMC3597896*

32. **Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA.**

C-reactive protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients.

*Am J Kidney Dis 2000; 35: 469-476.*

33. **J.-L. Beaudoux, J. Delattre, P. Therond, D. Bonnefont-Rousselot, A. Legrand, J. Peynet.**

Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose.

*Immuno-analyse & Biologie spécialisée 21 2006 ; 144-150.*

34. **Shah SH,**

Recent advances in extracorporeal therapies,

*Appolo medicine (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.apme.2013.01.00>*

35. **Berggard I, Bearn AG.**

Isolation and properties of a low molecular weight B2-globulin occurring in human biological fluids.

*J Biol Chem 1968; 243:4095-103.*

36. **Mendoza VL, et al.**

Structure of the pre-amyloid dimer of B2-microglobulin from covalent labeling and mass spectrometry.

*Biochemistry 2010; 49(7): 1522-32.*

**37. Eichner T, Radford SE.**

Understanding the complex mechanisms of B2-microglobulin amyloid assembly.

*FEBS J 2011; 278:3868-83.*

**38. Anouar M R, Idmoussa A, El Jahiri Y, Boukhir A, Beraou A, Chellak S.**

Intérêt du dosage de la beta2-microglobuline dans les différents milieux biologiques.

*Revue Francophone des Laboratoires-Novembre 2011-N°436 : 77-82*

**39. Shi C, et al.**

Valeurs usuelles et utilité diagnostique de la B2-microglobulin : emerging as a promising cancer therapeutic target.

*Drug Discovery Today 2009 ; 14 :25-30.*

**40. Caudie C, Bancel J, Dupont M, Matanza D, Poitevin F, Honnorat J.**

Valeurs usuelles et utilité diagnostique de la  $\beta$  2-microglobuline dans le liquide céphalorachidien.

*Ann Biol Clin 2005 ; 63/6 : 631-637.*

**41. Karlsson FA, Groth T, Sege K, Wibell L, Peterson PA.**

Turnover in humans of beta2-microglobulin: The constant chain of HLA-antigens.

*Eur J Clin invest 1980; 10(4): 293-300.*

**42. Dupart E.**

Les protéines MHC-like : phylogénie, structure, fonctions

*IGH (IMGT)-LIRMM 2004. Groupe de travail « phylogénie », séminaires organisés par l'équipe MAB.*

**43. John GT, Fleming JJ, Talaulikar GS, Selvakumar R, Thomas PP.**

Measurement of renal function in kidney donors using serum cystatin C and  $\beta$ 2-microglobulin.

*Ann Clin Biochem* 2003 ; 40 : 656-658.

**44. Terrier N, Bonardet A, Descomps B, Cristol JP, Dupuy AM.**

Détermination de la bêta-2-microglobuline dans les liquides biologiques par immunoanalyse : comparaison RIA, immunochémiluminescence et immunoturbidimétrie. Immunoanal

*Biol Spéc* 2004 ; 19 : 219-224.

**45. A.Idmoussa, M.R. Anouar, A. Boukhira, A.Baraou, S. Chellak.**

*Caractéristiques immunoanalytiques de la beta2-microglobuline.*

*Immuno-analyse et biologie spécialisée (2012) 27, 132-136. DOI : 10.1016/j.immbio2012.02.001*

**46. Devaux C, Boucraut J, Poirier G, et al.**

Anti-B2-microglobulin monoclonal antibodies mediate a delay in HIV1 cytopathic effect on MT4 cells.

*Research immunol* 1990; 141(4-5): 357-72.

**47. Matos C, Dura MS, Silva P. Serial**

beta2-microglobulin measurement as an auxiliary method in the early diagnosis of cytomegalovirus infection in renal Transplant.

*Transplant Proc* 2004;36:894-5.

**48. Kochanska-Dzlurowicz A, starzewski J, Dunal W.**

Estimation of the value of serum/B2-microglobulin concentration in the diagnosis of hashimoto' disease.

*Clin Chim Acta. 1995 Jan 16;233(1-2):101-4.*

**49. Klappacher G, Mundigler G, Papousek A, et al.**

Elevated circulating levels of B2-microglobulin in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.

*Am J Cardiol 1993.*

**50. Ques Quesada J, Alonso J, Gonzalez J, et al.**

Serum  $\beta$ -2 microglobulin is a marker of high bone remodelling in elderly women.

*Mechan Ageing Develop 1998;102: 293-8.*

**51. Floege J, Ketteler M.**

Beta-2-microglobulin-derived amyloidosis : an update.

*Kidney Int 2001;(Suppl) :164-71.*

**52. Hamel B, Brandissou S, Granolleras C, et al.**

Characteristics of membranes used in hemodialysis.

*J Pharm Clin 1997;16(1):7-12.*

**53. Vandenbroucke JM, Huaux JP, Noel H, et al.**

Synovial and bone amyloidosis : Biocompatibility phenomenon of hemodialysis.

*Kidney Int 1988;33(suppl24) :35-6.*

**54. Lewis L, Burton L, Harper PG, Rogers HJ.**

Uroepithelial and nephrotubular toxicity in patients receiving ifosfamide/mesna : measurement of urinary & ketyl-P-Dglucosaminidase and B-2-microglobulin.

*Eur J Cancer 1976;28(12):1981-92.*

**55. Lekas A, Fokitis A, Politis V, et al.**

microglobulin concentration in incidental urinary sample.

*Urology 2007;70(Suppl3A) :168.*

**56. Mansoor A, Hossein N.**

Changes in beta-2 microglobulin expression in prostate cancer.

*Urol Oncol 2000;5:168-72.*

**57. <http://nephromaroc.org/smn/manifestations/jce/84journeemondialeureinai> 2011**

**58. Van Ypersele de Strihou C, Jadoul M, Malghim and al**

Effect of dialysis Amyloidosis.

*Kidney Int 1991; 39: 1012-1019.*

**59. Namazi H, Majd Z.**

Carpal tunnel syndrome in patients who are receiving long-term renal hemodialysis

*Arch Orthop Trauma Surg 2007; 127: 725-728.*

**60. Allieu Y, Chammas M, Idoux O.**

Le syndrome du canal carpien et les tenosynovites amyloides chez l'hémodialysé chronique. Evaluation et traitement ? à propos de 130 cas.

*Ann Chir Main 1994 ; 13(2) : 113-121.*

**61. Drueke T.B.**

Béta2-microglobulin and amyloidosis.

*Nephrol Dial Transplant 2000; 15 (Supl 1): 17-24.*

**62. Horl WH, Haag-Weber M, Georgopoulos A, Block LH.**

Physicochemical characterization of a polypeptide present in uremic serum that inhibits the biological activity of polymorphonuclear cells.

*Proc Natl acad Sci USA 1990;87:6353-6357.*

**63. Haag-Weber M, Mai B, Horl WH.**

Isolation of a granulocyte inhibitory protein from uraemic patients with homology of  $\beta$ -2 microglobuline.

*Nephrol Dial transplant 1994; 9: 382-388*

**64. Cheung AK, Greene T, Leypoldt JK, et al.**

Association between serum 2-microglobulin level and infectious mortality in hemodialysis patients.

*Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:69-77.*

**65. Jeloka T, Mathur G, Kaur R, Kohli R, Singh NP, Rizvi SN.**

B2 microglobulin in chronic renal failure and effect of different dialyzer membrane on its clearance.

*Indian J Nephrol 2001; 11: 160-4.*

- 66. Traut M, Haufe CC, Eismann U, Deppisch RM, Stein G, Wolf G,**  
Increased binding of beta-2-microglobulin to blood cells in dialysis patients treated with low-flux membranes contributed to reduced beta-2-mircoglobulin concentrations.  
*Blood Purif 2007; 25: 432-40.*
- 67. Kuchle C, Fricke H, Held E, Schiff H.**  
high-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis-related amyloidosis.  
*Am J Nephrol 1996; 16 (6): 484-488*
- 68. Chanard J**  
Biocompatibilité des membranes de dialyse: le rôle de l'adsorption.  
*Nephrologie Vol24 n°7 2003, pp.359-365.*
- 69. Schwalbe S, Holzhauer M, Schaeffer J et al**  
Beta-2-Microglobulin associated amyloidosis : A Vanishing complication of long-term hemodialysis  
*Kidney international 1997; 52: 1077-1083.*
- 70. Lonnemann G, Koch K.M.**  
Beta-2-microg amyloidosis: Effects of dialyzer membrane.  
*J Am Soc Nephrol 2002; 13: S72-S77.*
- 71. [www.sante.gov.ma](http://www.sante.gov.ma)**
- 72. Senji Okuno, E.Ishimura, Kaori Kohno**  
Serum B2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients.

*Nephrol Dial transplant (2009) 24: 571-577.*

**73. Al-Tae IK, Al-Safar JJ, Al-Falahi YS, Al-Shamma IA.**

The clinical significance of B $\beta$ -microglobulin in end-stage renal disease.

*Saudi J Kidney Dis Transpl 2003; 14 (4): 492-6.*

**74. Alhomrany MA, Khan MR, Adzaku F, Harding MG.**

Carpel tunnel syndrome in hemodialysis patients

*Early detection by electroneurophysiological studies.2001;6 (6): 259-62.*

**75. Dixit MP, Cabansag MR, Piscitelli J, Greifer I, Silverstein DM.**

Serum beta-2-microglobulin and immunoglobulin levels in young hemodialysis patients.

*Pediatr Nephrol 1999;13(2): 139-42.*

**76. Yamamoto S, Junichiro JK, Narita A, Naiki H, Fumitake G.**

Recent progress in understanding dialysis-related amyloidosis.

*Bone 2009 ; 45 :S39-S42.*

**77. Sivri A, Celiker R, Sungur C, et al.**

Carpal tunnel syndrome : a major complication in hemodialysis patients.

*Scand J Rheumatol 1994 ; 23 (5) : 287*

**78. Poulenas I, Spertini F, Wauters J.P.**

Syndrme du tunnel carpien chez les patients en hmodialyse chronique. Complication tardive de la fistule artrioveineuse

*Ann Chir Main 1983 ; 2 : 244-249.*

79. Okunos, Ishimura E, Kohnok, et al.

Serum beta-2-microglobulin is a significant predictor of mortality in maintenance of hemodialysis patients.

*Nephrol Dial Transplant* 2009,24 (2):571-7.



## أَقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَأَيْتَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونُ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ بَادِلًا وَسَعِي فِي اسْتِنْقَاذِهَا مِنْ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بَادِلًا رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

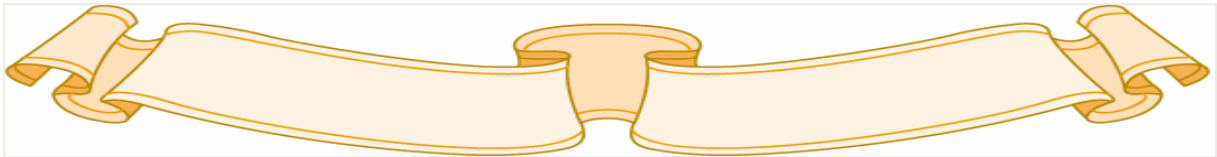
وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، أَسْخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ. لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ





جامعة القاضي عياض  
كلية الطب و الصيدلة  
مراكش

أطروحة رقم 44

سنة 2015

الهدف من دراسة الميكروغلوبولين عند المرضى المستفيدين  
من تصفية الدم بالكلية الاصطناعية  
على المدى البعيد بصدد 104 حالة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2015/05/05

من طرف

الآنسة سارة إشخاخ

المزداة في 26 مارس 1987 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

الميكروغلوبولين - الاستصفاء الدموي - الداء النشواني - متلازمة النفق الرسغي

اللجنة

الرئيسة

السيدة ل. شابعي

أستاذة في الكيمياء الحيوية

المشرفة

السيدة س. شلاخ

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد ي. شكور

أستاذ في طب أمراض الدم

الحكام

السيدة إ. العواد

أستاذة مبرزة في طب أمراض الكلى

السيد ح. قصيف

أستاذ مبرز في الطب الباطني