



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



Année: 2021

Thèse N°: 109

# ANEMIE DE L'INSUFFISANCE RENALE

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2021*

PAR

**Madame Meryem EL MAHDAOUI**  
*Née le 25 Juillet 1995 à Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Médecine**

**Mots Clés** : Anémie; Insuffisance rénale chronique; Erythropoïétine;  
Agent stimulant de l'érythropoïèse

**Membres du Jury** :

**Madame Souad BENKIRANE**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Monsieur Azlarab MASRAR**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Monsieur Abdellah DAMI**

Professeur de Biochimie et Chimie

**Monsieur Anas JEAIDI**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Présidente**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines**

Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**

Mr. Mohamed KARRA

*\*Enseignant militaire*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

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

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

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

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

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)  
Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

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

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

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique

*\*Enseignant militaire*

Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

#### **Mars 1994**

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

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

#### **Mars 1995**

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

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

#### **Décembre 1996**

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

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

#### **Novembre 1997**

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

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

#### **Novembre 1998**

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

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

*\*Enseignant militaire*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - <a href="#">Directeur Hôp. Cheikh Zaid</a>
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <a href="#">Directeur Hôp. Des Enfants Rabat</a>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie - <a href="#">Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)</a>
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <a href="#">Directeur Hôpital Ibn Sina</a>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique <b>V-D chargé Aff Acad. Est.</b>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

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

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

### **Janvier 2004**

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

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

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale

*\*Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie [Directeur Hôp. ALAyachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLOGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna\*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*

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

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique

*\*Enseignant militaire*

Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha\*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne **Directeur ERSSM**  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

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

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

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie

*\*Enseignant militaire*

Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSghIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <b>Vice-Doyen à la Pharmacie</b>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

*\*Enseignant militaire*

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss\*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale\*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass\*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad\*

Génécologie-Obstétrique

Pr. MAKRAM Sanaa\*

Pharmacologie

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CCV

Pr. SEKKACH Youssef\*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham\*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENAZZOU Salma

Chirurgie Maxillo-Faciale

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. BOUCHRIK Mourad\*

Parasitologie

Pr. DERRAJI Soufiane\*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed\*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed\*

O.R.L

Pr. LAKHAL Zouhair\*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie Pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

*\*Enseignant militaire*

## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale

*\*Enseignant militaire*

Pr. BOUZELMAT HICHAM*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

*\*Enseignant militaire*

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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

### PROFESSEURS HABILITES :

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

*Mise à jour le 05/03/2021*

***KHALED Abdellah***

***Chef du Service des Ressources Humaines  
FMPR***

*\*Enseignant militaire*



---

# *Dédicaces*

---





***Je dédie cette thèse,***

*A ma chère mère **ZOHRA ETTALIDI***

*Aucun mots ne peut exprimer l'amour et la gratitude de t'avoir comme mère pour moi.*

*Tu es la personne qui n'a jamais cessé de m'encourager, me soutenir et de me conseiller durant toutes ces années.*

*Je te dois ma réussite, mon éducation ; tu es un exemple de force et de détermination pour ma sœur et moi ; en un mot, tu es ma fierté.*

*En te dédiant ce travail, l'espoir m'anime de te faire comprendre que tes conseils n'ont pas été vains.*

*Puisse le Tout Puissant te donner la santé et le bonheur et tout ce que tu souhaites et de te garder aussi longtemps que possible auprès de nous.*

*Je t'aime*

*A mon père **Rachid El Mahdaoui** qu'Allah t'accepte dans son paradis*

*Avec qui j'aurai aimé partager ce jour si important pour nous deux, je te dédie  
cher père cette thèse toi qui a toujours cru en moi et je te remercie pour tout tes  
encouragements et pour avoir su me guider tout au long de ces années.*

***A ma chère sœur Oumaima El mahdaoui***

*Tu n'es pas juste q'une sœur pour moi mais aussi la meilleure amie dont je partage tout, tu es toujours là à me soutenir, m'encourager et m'apporter de la joie. Ce travail est le tien. Je voudrai que tu trouves dans ce travail le fruit des efforts consentis à mon égard. Je suis très fière de toi.*

*A mes chers/chères oncles et tantes **Mahdaoui***

***Najat , abdessamad, Asmae, abdefatah, abdeillah***

*A mes chers/chères oncles et tantes **Ettalidi***

***Najat , Nadia, Fatema,Moustapha,Abdellah***

*A mes chers/chères cousins et cousines*

***Sara ,Lamiae,Yassin,Taha,Mohamed Amine ,Chaimae ,Oussama, Ahmed, Najia, Rajae***

*Trouvez ici toute ma reconnaissance.*

***A mes amis : Fadwa , Nada, Meryem, Sara, Zineb, Amal, Nassima***

*Votre complicité, vos conseils et vos soutiens moraux permanents ont été à la base de la réussite de ce travail. Ce travail est le vôtre.*



---

# *Remerciements*

---



*A notre maître et président du jury*

*Madame le professeur **Souad BENKIRANE***

*Professeur D'hématologie biologique*

*La spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez accueilli et accepté  
notre requête de présider cette thèse nous vont droit au cœur.*

*Veillez croire à notre profonde et notre plus grande estime.*

*A notre maître et rapporteur de thèse*  
*Monsieur le Professeur **Azlarab MASRAR***  
*Professeur D'hématologie biologique*

*Vous nous avez bien conseillé et dirigé tout au long de notre travail*  
*Nos remerciements pour votre dévouement.*

*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le professeur **Abdellah DAMI***

*Professeur de biochimie*

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre estime et notre considération.*

***A notre maître et juge de thèse***

***Monsieur le professeur **Anas JEAIDI*****

***Professeur d'hématologie biologie***

*C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi les  
membres du jury.*

*Veillez trouvez ici l'expression de notre plus haute considération et nos plus  
vifs remerciements*



---

## ***Liste des abréviations***

---



## Abréviations

<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>ASE</b>	: Agent stimulant de l'érythropoïèse
<b>B12</b>	: Cobalamine
<b>B2</b>	: Riboflavine
<b>B6</b>	: Pyridoxine
<b>BFU-E</b>	: Burst forming units erythroid
<b>CCMH</b>	: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
<b>CFU-E</b>	: Colony forming units erythroid
<b>CKDEPI</b>	: Chronic kidney disease epidemiology collaboration
<b>CSH</b>	: Cellules souches hématopoïétiques
<b>CST</b>	: Coefficient de saturation de la transferrine
<b>DCI</b>	: Dénomination commune internationale
<b>DFG</b>	: Débit de filtration glomérulaire
<b>ELP</b>	: Serum Protein Electrophoresis
<b>EPO</b>	: Erythropoïétine
<b>EPOR</b>	: Récepteur d'érythropoïétine
<b>FDA</b>	: American food drug
<b>GATA</b>	: Globin transcription factor
<b>GM-CSF</b>	: Granulocyte macrophage colony stimulation factor
<b>GR</b>	: Globule rouge
<b>Hb</b>	: Hémoglobine

<b>Hct</b>	: Hématocrite
<b>HD</b>	: Hémodialysé
<b>HIF</b>	: Hypoxia inhibitor factor
<b>HLA</b>	: Human leucocyte antigen
<b>HRE</b>	: Hypoxia response element
<b>HSPC</b>	: Cellule souche et progéniteurs
<b>Ht</b>	: Hématocrite
<b>HVG</b>	: Hypertrophie ventriculaire gauche
<b>IEC</b>	: Inhibiteur enzyme de conversion
<b>IFN</b>	: Interféron
<b>IGF</b>	: Insuline like growth factor
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>IRC</b>	: Insuffisance rénale chronique
<b>IRCT</b>	: Insuffisance rénale chronique terminale
<b>IV</b>	: Intraveineux
<b>JAK 2</b>	: Janus Tyrosine Kinase
<b>Kinases PI3K</b>	: Phosphatidylinositol -3 kinase
<b>LVMI</b>	: Indice de masse ventriculaire gauche
<b>MAPK</b>	: Mitogen activated protein kinase
<b>MDRD</b>	: Modification of diet in renal disease
<b>MRC</b>	: Maladie rénale chronique
<b>MRT</b>	: Maladie rénale en phase terminale
<b>NF-KB</b>	: Ffacteur nucléaire kappa B

<b>NFS</b>	: Numération formule sanguine
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>PCR</b>	: Protéine c réactive
<b>PHIs</b>	: Inhibition HIF prolyl hydroxylase domaine
<b>PTH</b>	: Parathormone
<b>RBC</b>	: Red blood cell
<b>REPCs</b>	: Renal erythropoietin producing cells
<b>rHuEPO</b>	: Erythroïtine humaine recombinante
<b>RsTF</b>	: Récepteur soluble de la transferrine
<b>SCF</b>	: Stem cell factor
<b>STAT</b>	: Signal transducers and activators of transcription
<b>TCMH</b>	: Teneur corpusculaire moyen en hémoglobine
<b>THF</b>	: Tétrahydrofolate
<b>TNF</b>	: Tumor necrosis factor
<b>VGM</b>	: Volume globulaire moyen
<b>VHL</b>	: Von Hippel Lindau



---

## ***Liste des illustrations***

---



## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Anatomie de l'appareil urinaire .....	8
<b>Figure 2 :</b> Anatomie et vascularisation rénale. Illustration réalisée grâce à Servier Medical Art.....	9
<b>Figure 3:</b> Coupes coronales du rein gauche montrant le système pelvicaliciel et le sinus rénal.....	10
<b>Figure 4 :</b> Formule de la clairance de Cockcroft .....	13
<b>Figure 5:</b> formule de MDRD simplifiée .....	14
<b>Figure 6:</b> Calendrier des étapes du développement entre les cellules souches hématopoïétiques CD34 et les érythrocytes. Notez que chaque étape de développement est associée à une division cellulaire jusqu'à que le noyau soit extrudé par le normoblaste tardif( plus de 20 divisions cellulaires). Environ 4 jours après l'augmentation du taux d'Epo, d'autres reticulocytes entrent dans la circulation sanguine. En plus de l'érythropoïétine, le fer est d'une importance majeure pour l'érythropoïese effective .....	19
<b>Figure 7:</b> les principales voies d'effets de l'EPO .....	22
<b>Figure 8:</b> Structure primaire de l'érythropoïétine humaine. La double flèche indique le point de coupure entre le peptide signal et l'hormone. • = site de N-glycosylation; ◦ = site de O-glycosylation .....	28
<b>Figure 9:</b> Recepteur de l'Epo .....	31

## Liste des tableaux

**Tableau I:** classification k/DOQI selon TFG de l'insuffisance rénale chronique ..... 16



---

# ***Sommaire***

---



<b>Introduction</b> .....	1
<b>Définition et épidémiologie</b> .....	3
1. Définition.....	4
2. Epidémiologie.....	5
<b>Rappel physiologique</b> .....	7
1. Physiologie rénale .....	8
1.1. Anatomie de rein.....	8
1.2 Fonction de rein .....	11
1.3 Insuffisance rénale chronique.....	11
1.3.1 Définition .....	11
1.3.2 Complication de l IRC .....	15
1.3.3 Étiologie et facteurs de risque de la maladie rénale chronique.....	16
1.3.4 Classification des stades de la maladie rénale chronique .....	16
2. Erythropoïèse .....	17
2.1 Définition .....	17
2.2 Etapes de l'erythropoiese .....	17
2.3 Diférents stades de la maturation érythroïdes .....	17
2.3.1 Proérythroblaste.....	18
2.3.2 Basophile/normoblaste.....	18
2.3.3 Polychromatic.....	18
2.3.4 Orthochromatic.....	18

2.4	Regulation de l'érythropoïèse .....	20
2.4.1	GATA .....	21
2.4.2	EPO.....	21
2.4.3	IL3.....	23
2.4.4	GM-CSF.....	23
2.4.5	Régulation négative de l'érythropoïèse .....	23
2.4.6	Autres facteurs de croissance .....	24
2.5	Le rôle du fer dans l'érythropoïèse .....	24
2.6	Rôle du Folate.....	25
2.7	Vitamine B12.....	25
	<b>Physiopathologie .....</b>	<b>26</b>
1	Les étiologies de l'anémie rénale .....	27
2	Erythropoïétine .....	28
2.1	Pathologie de l'érythropoïétine .....	28
2.2	Le rôle de l'Epo au cours de l'érythropoïèse .....	29
2.3	Cellules cibles.....	29
2.4	Recepteur de l'EPO .....	30
2.5	La synthèse de l'Epo en réponse à l'hypoxie.....	31
2.6	Production insuffisante d'EPO .....	32
3	Les toxines urémiques.....	32
4	Parathyroïde.....	33
5	Hypersplénisme .....	34

6 Carences martiales .....	34
7 Carence en vitamine B12 et B9 .....	35
8 Inflammation.....	35
9 Manifestations de l'anémie rénale .....	36
<b>Diagnostic</b> .....	39
1 Bilan martial .....	42
2 Paramètres du bilan martial .....	42
2.1 Fer circulant.....	42
2.2 Fer de réserve .....	43
2.3 Coefficient de saturation de la transferrine .....	43
2.4 Ferritinémie .....	44
3 Intérêt du dosage de la teneur en hémoglobine des réticulocytes (Ret-hb) au cours des anémies.....	44
4 Bilan approfondie.....	45
4.1 Gammopathie monoclonale.....	45
4.2 Parathormone.....	46
4.3 Dosage de vitamine B9 et B12 .....	47
4.4 Méthodes de dosage de EPO .....	48
4.5 Myélogramme.....	49
<b>Traitement</b> .....	50
1 EPO .....	51
1.1 Définition .....	51

1.2 Historique .....	52
1.3 Voie d'administration .....	53
1.4 Dose d'administration .....	53
1.5 Evaluation de la reponse therapeutique aux ASE .....	54
1.6 Résistances à EPO .....	54
1.6.1 Définition .....	54
1.6.2 Cause de résistance au traitement par EPO .....	54
1.7 Préoccupations de la therapie par EPO.....	55
2 Epoetin Delta .....	56
3 La darbépoétine.....	56
4 C.E.R.A. (Methoxypolyethylene Glycol–Epoetin Beta) .....	57
5 GATA antagonistes.....	57
6 Nouveau ESA .....	58
7 Biosimilaires .....	58
8 Apport en fer.....	59
9 Inhibition HIF prolyl-hydroxylase domaine .....	60
10 Transfusion .....	61
<b>Conclusion</b> .....	62
<b>Résumés</b> .....	64
<b>Bibliographie</b> .....	68



---

# ***Introduction***

---



L'anémie, l'un des désordres les plus courants et les plus répandus dans le monde, est un problème de santé publique dans les pays industrialisés et non industrialisés. [1]

L'anémie est fréquente chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique et les personnes sous dialyse et est associée à une morbidité et une mortalité élevées et à une diminution de la qualité de vie. L'anémie de la MRC est multifactorielle en étiologie.[2]

C'est en 1836 que Richard Bright a décrit pour la première fois une relation entre l'insuffisance rénale et l'anémie. L'anémie survient lorsque la fonction rénale se détériore : le taux d'hémoglobine chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale commence à baisser dès que la clairance de la créatinine tombe en dessous de 50 ml/min.[3]

La principale cause de cette anémie est le déficit de synthèse rénale d'érythropoïétine. l'EPO est estimé entre 10- 25UI/l .[3]

Des études d'observation ont suggéré qu'un risque accru de complications cardiovasculaires et rénales, une qualité de vie moindre et une mortalité plus élevée sont associés à un taux d'hémoglobine (Hb) plus faible.[4]

L'objectif de notre travail est de connaître l'importance de l'EPO pour la maturation erythroïde, glycoprotéine, sécrétée essentiellement par le rein , d'établir un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge.



---

## ***Définition et épidémiologie***

---



## 1. Définition

L'anémie est alternativement définie comme un nombre absolu réduit de globules rouges en circulation ou comme un état dans lequel le nombre de globules rouges (et par conséquent leur capacité de transport d'oxygène) est insuffisant pour répondre aux besoins physiologiques. Bien que la plupart définie l'anémie par une faible concentration d'Hb ou un faible pourcentage en hématocrite, l'anémie peut également être diagnostiquée à l'aide de la numération des globules rouges, le volume corpusculaire moyen, la numération des réticulocytes du sang, l'analyse du film sanguin, ou l'électrophorèse Hb. Au niveau de la population et en pratique clinique, la concentration d'Hb est la méthode d'évaluation hématologique commune utilisée et l'indicateur le plus commun pour définir l'anémie.[5]

Afin d'adopter une approche généralisée du diagnostic de l'anémie, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a établi une fourchette de référence pour la concentration normale d'hémoglobine dans le sang, en fonction de l'âge et du sexe. Selon ce critère, l'anémie est présente si la concentration d'hémoglobine dans le sang tombe en dessous de 130 g/L chez les hommes ou 120 g/L chez les femmes.[6]

L'anémie est une complication bien connue de la maladie rénale chronique (MRC), elle est généralement en corrélation directe avec le degré de déficience rénale. [7]

L'anémie des maladies rénales chroniques est généralement normochromique et normocytaire .[8]

## 2. Epidémiologie

L'anémie est une complication fréquente de l'insuffisance rénale chronique (IRC) et elle est associée à une diminution de la qualité de la vie des patients, elle entraîne une augmentation de la morbidité et de la mortalité et accélère le taux de progression de la MRC.[9]

Plus de 10 % de la population mondiale est atteinte d'une maladie rénale chronique (MRC). Aux États-Unis, la moitié de la population devrait développer la maladie au cours de leur vie, et plus de 30 millions de personnes sont déjà atteintes de la maladie rénale chronique.[10]

Les personnes atteintes d'une MRC courent un risque beaucoup plus élevé d'être en phase terminale de la maladie rénale (MRT) , les maladies cardiovasculaires et la mortalité par rapport à la population générale, et les coûts liés à la maladie rénale chronique sont énormes. Par exemple, aux États-Unis, les dépenses Médicales pour les MRC et l'MRT a dépassé 114 milliards de dollars en 2016.[10]

Les variations mondiales de l'incidence et de la prévalence des les MRC sont moins clairs car les données proviennent principalement de la cohorte qui permettent de dépister des populations hétérogènes, d'estimer les DFG à l'aide de différentes formules, et de mesurer la protéinurie en utilisant des méthodes variables.[11]

Malgré ces limites, la prévalence des taux de la maladies rénales chroniques se situerait constamment autour de 11 % dans les pays à revenu élevé, y compris aux États-Unis et en Australie. l'incidence, la prévalence et la progression de la MRC varient également dans les pays par ethnie et par classe

sociale, Les personnes dans le quartile socio-économique le plus bas présente un risque supérieur de 60% de la MRC progressive que ceux du quartile supérieur. Les Noirs et les Asiatiques au Royaume-Uni, les Hispaniques aux États-Unis, et les populations indigènes d'Australie, de Nouvelle-Zélande et du Canada sont plus exposées au risque de développer une MRC .[11]

Les causes de la MRC varient à l'échelle mondiale. Diabète et l'hypertension sont les principales causes de MRC dans tous les pays à revenu élevé et à revenu intermédiaire, et nombreux les pays à faible revenu. Le diabète représente 30 à 50 % des MRC et touche 285 millions (6-4%) d'adultes dans le monde, mais ce nombre devrait augmenter de 69% en pays à revenu élevé et 20 % dans les pays à faible revenu et les pays à revenu intermédiaire d'ici 2030. on estime plus d'un quart de la population adulte souffre d'hypertension en 2000, mais cette proportion devrait augmenter d'environ 60% d'ici 2025.[11]

La MRC est une affection courante et présente dans toutes les populations adultes qui ont été étudiées. Il semble y avoir quelques variation de la prévalence dans les différentes populations. mais la prévalence mondiale moyenne est de 13,4 % chez adultes.[12]



---

# ***Rappel physiologique***

---



# 1. Physiologie rénale

## 1.1. Anatomie de rein

Le système rénal-urologique comprend deux reins, deux uretères, une vessie et l'urètre .[13]

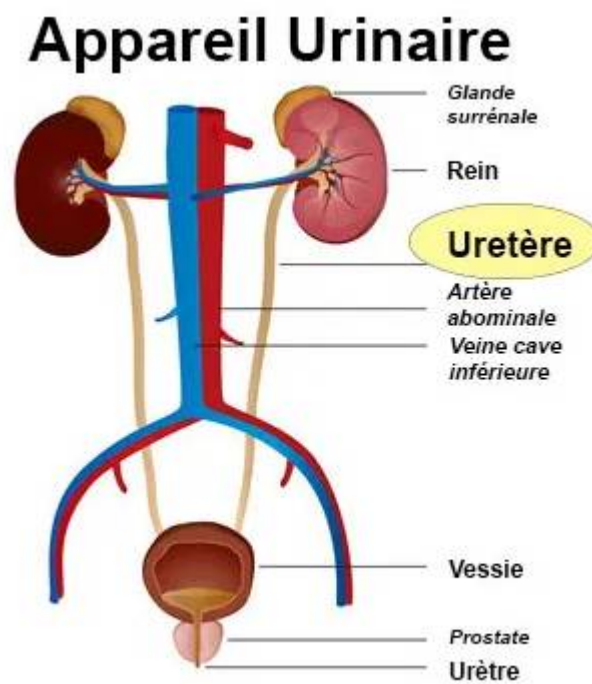
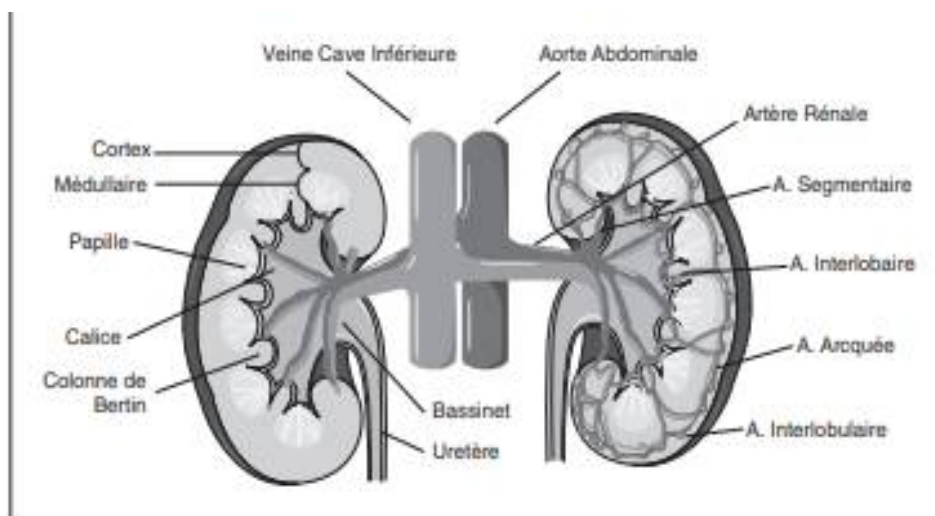


Figure 1: Anatomie de l'appareil urinaire[14]

Les reins sont des organes rétropéritonéaux qui se trouvent en haut sur la paroi abdominale postérieure, de part et d'autre de la colonne vertébrale, au niveau du corps de la 12e vertèbre thoracique et des trois vertèbres lombaires supérieures.

Le rein droit se trouve à un niveau légèrement inférieur à celui du rein gauche, probablement en raison de la masse du foie sus-jacente.[15]



**Figure 2** : Anatomie et vascularisation rénale. Illustration réalisée grâce à Servier Medical Art.[16]

Chaque rein adulte mesure 12 cm de long, 6 cm de large et 3 cm dans la dimension antéro-postérieure. Le rein gauche est généralement légèrement plus long et un peu moins large que le rein droit. Chaque rein est couché obliquement, son axe long étant dirigé vers l'infirmité.[15]

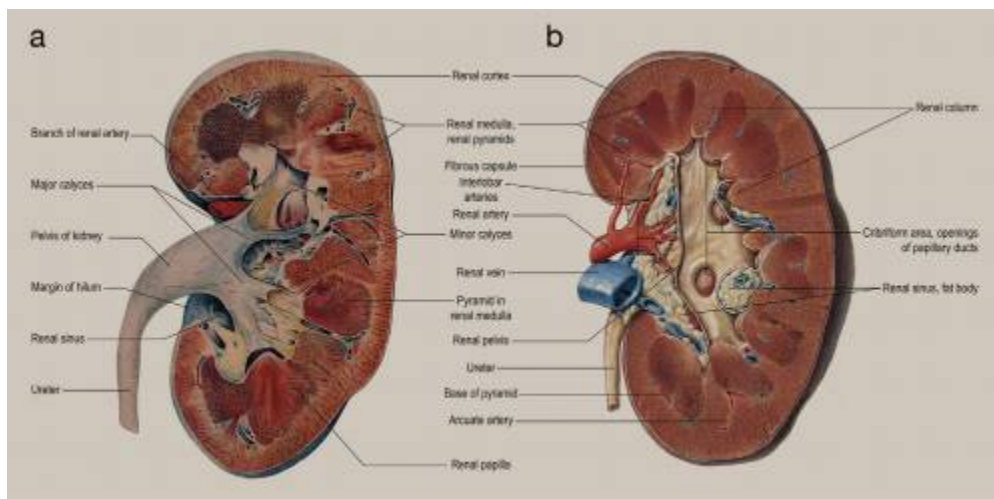
Chaque rein présente des surfaces antérieures et postérieures qui sont délimitées par des bords latéraux et médians. Les bords latéraux et médians se

rencontrent aux pôles supérieur et inférieur du rein. Le bord latéral est lisse et uniformément arrondi, tandis que le bord médian présente une échancrure proéminente à mi-chemin de sa longueur.[15]

À l'intérieur de l'échancrure se trouve une fente verticale appelée hilum. Le hile débouche dans une cavité relativement grande appelée le sinus rénal. Le hile transmet les vaisseaux rénaux.[15]

Dans la vie, les reins apparaissent brun rougeâtre et sont enveloppés dans une capsule fibreuse lisse. La capsule rénale est appliquée étroitement sur le cortex rénal et se continue vers l'intérieur à travers les lèvres du hile rénal pour tapisser le sinus rénal.[15]

Dans un rein sain, la capsule peut être facilement détacher du cortex rénal. À l'extérieur de la capsule rénale se trouve une couche de graisse qui entoure complètement le rein et s'étend même jusqu'au sinus rénal. Cette couche de graisse est appelé la graisse périnéphrétique. Autour de la graisse périnéphrétique se trouve la fascia rénal.[15]



**Figure 3:** Coupes coronales du rein gauche montrant le système pelvicaliciel et le sinus rénal

## **1.2 Fonction de rein**

Le rôle des reins dans le maintien de la vie est une combinaison de plusieurs fonctions. Eau et l'équilibre des électrolytes sont contrôlé par le rein par conservation en période d'ingestion ou la perte extrarénale excessive, et par excrétion en cas d'ingestion excessive. Les nutriments (glucose, acides aminés, protéines) sont avidement conservés par le rein afin qu'ils soient presque absents des urines normales. Les ions d'hydrogène sont excrétés ou conservés de sorte que le pH du sang est maintenu dans des limites extrêmement étroites. Les produits finaux du métabolisme de l'azote, tels que l'urée, la créatinine et l'allantoïne sont éliminées de l'organisme par l'urine. En plus de ces obligations réglementaires, le rein est un organe endocrinien important. Elle produit de la rénine et de l'érythropoïétine et effectue une hydroxylation vitale nécessaire à l'activité de la vitamine D. Il réagit à une variété d'hormones, dont les plus notables sont l'hormone antidiurétique (ADH) et l'hormone parathyroïdienne (PTH).[17]

## **1.3 Insuffisance rénale chronique**

### **1.3.1 Définition**

En 2002, la National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) a introduit un modèle conceptuel pour la définition et la classification des maladies rénales .

La maladie rénale chronique a été définie par la présence d'une lésion rénale ou d'un taux de filtration glomérulaire (DFG inférieur à 60 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup>) pendant ou plus de 3 mois, indépendamment de la cause, et a été classé en cinq étapes en fonction du niveau du DFG.[18]

L'exploration de la fonction rénale est nécessaire car elle a des implications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques. La fonction rénale est déterminée par le débit de filtration glomérulaire (DFG) (Glomerular filtration rate des AngloSaxons) qui s'exprime en millilitre par minute. Le DFG est le volume de sang débarrassé des déchets azotés (urée, créatinine, acide urique) par les reins chaque minute. Le DFG normal est de 120 mL/min par 1,73 m<sup>2</sup>. Ce chiffre change avec l'âge, le sexe et la surface corporelle. Il existe plusieurs moyens pour estimer la fonction rénale :

- la mesure sanguine de molécules qui ont été débarrassées par les reins : urée, créatinine, cystatine C ou 2 microglobuline ;
- la mesure de la clairance de la créatinine endogène selon la formule classique ( $\text{clairance} = U \times V/P$ ) ;
- les formules qui permettent d'estimer la clairance de la créatinine endogène la formule de Cockcroft ou le DFG : les formules Modification of diet in renal disease [MDRD] et Chronic kidney disease epidemiology collaboration [CKDEPI) ;
- les dosages de référence (isotopiques ou non isotopiques) du DFG[19]

Les formules qui permettent d'estimer la clairance de la créatinine endogène (Cockcroft) ou le débit filtration glomérulaire (Modification of diet in renal disease et Chronic kidney disease epidemiology collaboration) .Trois formules sont principalement utilisées : la formule de Cockcroft , la formule MDRD et la formule CKDEPI.[19]

✓ Formule de Cockcroft [19]

La formule de Cockcroft est une appréciation de la clairance de la créatinine endogène et non pas du DFG .

Encadré 2: Formule de la clairance de Cockcroft

Chez l'homme :  $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (en kg)}}{0,814 \times \text{créatinine } (\mu\text{mol/L})}$

Chez la femme :  $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (en kg)}}{0,814 \times \text{créatinine } (\mu\text{mol/L})} \times 0,85$

La clairance de Cockcroft doit être normalisée sur la surface corporelle.

Surface corporelle (m<sup>2</sup>) :  $\sqrt{\frac{\text{Poids (kg)} \times \text{taille (cm)}}{3600}}$

Clairance de Cockcroft normalisée :  $\frac{\text{Clairance}}{1,73 \text{ m}^2} \times \text{Surface corporelle}$

**Figure 4** : Formule de la clairance de Cockcroft [19]

Les limites de cette formule sont claires car : [19]

- elle permet une estimation de la clairance de la créatinine endogène
- elle n'est indiquée stricto sensu que chez les hommes, de moins de 80 ans, d'ethnie blanche et en situation d'agression (puisque tous les patients étaient hospitalisés).

Malgré ces limites, il faut appliquer la formule de Cockcroft car :

- elle aide à déterminer le stade d'insuffisance rénale chronique ce qui implique une prise en charge et une thérapeutique adaptée ;
- elle a l'immense avantage d'éviter la surestimation de la fonction rénale en particulier chez les sujets âgés.

Ajoutant aux limites liées à la conception de la formule, la clairance de Cockcroft est imprécise : [19]

- aux âges supérieurs (plus de 75 ans et moins de 25 ans). Elle n'est par ailleurs pas indiqué chez la femme enceinte et chez l'enfant ;
- aux poids extrêmes (index de masse corporelle (IMC) inférieur à 20 ou supérieur à 30) ou lorsque le poids ne reflète pas la masse maigre (œdèmes) ;
- chez les sujets ayant une fonction rénale normale (DFG supérieur à 90 mL/min).[19]

✓ Formule « MDRD »

En comparaison a la formule de Cockcroft et Gault, la formule MDRD simplifiée a été redéterminée avec la créatininémie IDMS et prédit directement le DFG indexé sur la surface corporelle. Elle a une performance prédictive supérieure, en particulier chez le sujet âgé ou obese.[20]

Formule MDRD simplifiée :  
$$\text{DFG} = 175 \times (\text{créatininémie en mg/dl})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times k$$
  
Si créatininémie en  $\mu\text{mol/l}$ , diviser la créatininémie par 88,4  
Si créatininémie en mg/l, diviser la créatininémie par 10  
*k* : une multiplication par un facteur dépendant de l'origine du patient doit, s'il y a lieu, être effectuée par le médecin qui reçoit les résultats. Le facteur *k* vaut 1 pour tous les sujets, sauf ceux originaires d'Afrique subsaharienne ou des Antilles pour lesquels il est en cours de validation en France

**Figure 5:** formule de MDRD simplifiée [20]

✓ Formule « Chronic kidney disease epidemiology collaboration », la formule CKD-EPI donne, comme MDRD, une estimation du DFG. Cette formule a été mise au point à partir de DFG mesurés par une méthode de référence (clairances isotopiques) et des caractéristiques cliniques et biologiques (âge, sexe, race, créatinine) de plus de 8000 patients inclus dans différentes études. Comme la formule MDRD, la complexité de la formule CKD-EPI fait appel à un ordinateur de poche ou une calculatrice on line. La formule est normalisée sur la surface corporelle.

En comparaison à la formule MDRD, CKD-EPI estime un peu mieux le DFG des patients ayant un DFG supérieur à 60 mL/min. Elle n'est pas plus certaine que MDRD pour les patients ayant un DFG inférieur à 60 mL/min.[19]

### **1.3.2 Complication de l IRC :[17]**

- ✓ Polyurie.
- ✓ Anomalies hématologiques : Une anémie normochrome normocytaire arégénérative.
- ✓ Hyperparathyroïdie secondaire rénale, phosphore et calcium : Bien que les mécanismes spécifiques n'aient pas tous été élucidés, au début de la perte de la fonction rénale, il existe une hyperphosphatémie et une hypocalcémie analytiquement imperceptible.
- ✓ Troubles neurologiques
- ✓ Signes gastro-intestinaux : L'insuffisance rénale aiguë et chronique peut provoquer des vomissements, L'insuffisance rénale chronique peut également être associée à des ulcères buccaux et gastro-intestinaux.
- ✓ Altérations métaboliques associées à l'urémie

✓ Effets de l'insuffisance rénale sur le métabolisme des médicaments : affecte l'excrétion et les niveaux sanguins des médicaments qui sont normalement excrétés par les reins

✓ Effet de l'urémie sur l'immunité : L'urémie provoque la suppression du système immunitaire

### 1.3.3 Étiologie et facteurs de risque de la maladie rénale chronique

Principaux facteurs de risque pour le développement et la progression de la MRC comprennent le diabète, l'hypertension, l'âge avancé et le fait d'être africain et Américain. Près de 45 % des cas d'insuffisance rénale sont attribués au diabète et 20 % sont attribués à l'hypertension chronique.

Parmi les autres causes moins courantes mais importantes, on peut citer les glomérulonéphrite, lupus et polykystose rénale.[21]

### 1.3.4 Classification des stades de la maladie rénale chronique

<b>Tableau I. Classification K/DOQI selon le TFG de l'insuffisance rénale chronique</b> K/DOQI: kidney disease outcome quality initiative; TFG: taux de filtration glomérulaire.		
Stades	Description	TFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Maladie rénale avec TFG normal	≥ 90
2	Maladie rénale avec faible baisse du TFG	60-89
3	Baisse modérée du TFG	30-59
4	Baisse sévère du TFG	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15 ou dialyse

**Tableau I:** classification k/DOQI selon TFG de l'insuffisance rénale chronique [22]

## **2. Erythropoïèse**

### **2.1 Définition**

L'érythropoïèse est un processus en plusieurs étapes qui comprend l'engagement précoce des cellules souches hématopoïétiques (CSH), la différenciation érythroïde terminale et la maturation des réticulocytes.[23]

Au cours de la vie des souris et des humains, des sites anatomiques spécifiques, dont le sac vitellin, le foie, la rate et la moelle osseuse, contribuent différemment à l'érythropoïèse[24]

### **2.2 Etapes de l'érythropoïèse**

1/ Érythropoïèse précoce dans laquelle une cellule souche hématopoïétique médullaire réduit sa multipotence et entame définitivement la voie de la lignée rouge. Cette étape représente l'activation d'un programme de différenciation complexe conduisant à l'apparition de progéniteurs érythroïdes unipotents. Ces cellules représentent à peine 1% des éléments normaux de la moelle et conservent cytologiquement l'apparence d'hémoblastes indifférenciés.

2/ L'érythropoïèse tardive représente l'étape de maturation terminale de ces progéniteurs, qui dépend de l'érythropoïétine (Epo). Cette étape est marquée à la fois par l'acquisition des caractéristiques cytologiques et phénotypiques propres à la lignée rouge et par une expansion massive et parfaitement régulée du compartiment érythroïde jusqu'à l'étape réticulocytaire.[25]

### **2.3 Différents stades de la maturation érythroïdes [26]**

Les progéniteurs érythroïdes se développent à partir de la CSH et donnent naissance aux BFU- E (Burst Forming Units - Erythroid )et CFU -E (Colony Forming Units -Erythroid) sous l'influence d'une érythropoïétine chimique (EPO).

### **2.3.1 Proérythroblaste**

L'érythroblaste est un terme utilisé pour toutes les formes de globules rouges nucléés. La cellule précurseur érythroïde la moins mature est appelée proérythroblaste. C'est une grande cellule avec un bord de cytoplasme basophile, un gros noyau qui occupe la plus grande partie de la cellule. La chromatine nucléaire est grossière et on observe des nucléoles proéminents.

### **2.3.2 Basophile/normoblaste**

Basophile/normoblaste précoce Il est plus petit que le proérythroblaste avec un noyau plus petit mais un cytoplasme plus basophile en raison de l'augmentation du nombre de ribosomes dans le cytoplasme. Ces ribosomes sont impliqués dans la production d'hémoglobine. Les nucléoles ne sont pas visibles à ce stade.

### **2.3.3 Polychromatic**

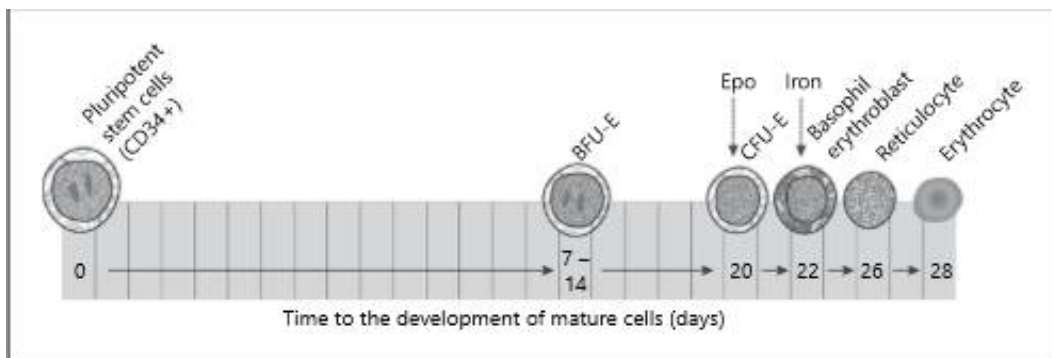
Polychromatic/normoblaste intermédiaire C'est la dernière cellule précurseur capable de mitose et elle est plus petite que l'érythroblaste basophile. Son cytoplasme semble plus gris en raison de l'augmentation de la coloration acidophile causée par la présence d'hémoglobine. La chromatine nucléaire subit une condensation.

### **2.3.4 Orthochromatic**

Orthochromatique ou normoblaste tardif C'est le plus petit des précurseurs et il n'est que légèrement plus grand qu'un érythrocyte mature. L'hémoglobination est complète et le cytoplasme semble donc éosinophile. Le noyau se rétrécit et la chromatine est fortement condensée, ce qui donne au noyau un aspect homogène.

Au fur et à mesure que le proérythroblaste passe par les stades d'érythroblastes basophiles, polychromatophiles et orthochromatiques, le cytoplasme devient progressivement plus abondant et sa couleur passe du bleu profond (en raison de la forte teneur en ARN) au rose en raison de l'augmentation de l'hémoglobine. Le noyau devient plus petit et sa coloration foncée (pyknotique).

La cellule réticulocytaire est plus grande qu'un globule rouge, n'a pas de noyau et présente des restes d'ARN ribosomique cytoplasmique qui apparaissent comme un fin réticulum lorsqu'ils sont colorés avec des colorants tels que le bleu de méthylène nouveau et le bleu de crésyle brillant. En cas de coloration avec des colorants de Romansky, il apparaît uniformément bleu (polychromatophile). Après sa libération de la moelle, il reste dans la rate pour subir une nouvelle maturation. Lorsque le réticulocyte mûrit pour devenir un RBC adulte, il perd sa capacité à synthétiser l'Hb.



**Figure 6:** Calendrier des étapes du développement entre les cellules souches hématopoïétiques CD34 et les érythrocytes. Notez que chaque étape de développement est associée à une division cellulaire jusqu'à ce que le noyau soit extrudé par le normoblaste tardif (plus de 20 divisions cellulaires). Environ 4 jours après l'augmentation du taux d'Epo, d'autres réticulocytes entrent dans la circulation sanguine. En plus de l'érythropoïétine, le fer est d'une importance majeure pour l'érythropoïèse effective .[27]

Le globule rouge mature est un disque biconcave anucléé, dépourvu d'organelles cytoplasmiques telles que le noyau, les mitochondries ou les ribosomes. Son principal constituant (90 %) est l'hémoglobine (Hb) qui transporte l'oxygène vers les tissus et le dioxyde de carbone des tissus. Outre l'Hb, elle contient également les enzymes nécessaires à la production d'énergie et au maintien de l'Hb dans un état fonctionnel réduit. Les globules rouges sont très déformables dans des conditions physiologiques normales et cette propriété leur permet de passer facilement à travers les sinusoides de la rate.[26]

La durée de vie moyenne des globules rouges est de 100 à 120 jours. Une fois leur durée de vie terminée, les globules rouges sont éliminés par les macrophages du foie et de la rate (extravasculaires). Une petite fraction des globules rouges peut être détruite dans la circulation intravasculaire.[26]

## **2.4 Regulation de l'érythropoïèse**

Les précurseurs de CSH pluripotents répondent aux signaux de divers facteurs de croissance spécifiques. L'engagement des cellules précurseurs hématopoïétiques de la lignée cellulaire érythroïde impliquent l'action coordonnée de nombreux facteurs de croissance :

le facteur des cellules souches (SCF) ; l'EPO ; les interleukines (IL), y compris l'IL-3, l'IL-4, l'IL-9 ; le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF)-1 ; et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF).[28]

Les mécanismes moléculaires d'action de ces facteurs de croissance sur l'hématopoïèse ont été bien caractérisés. En général, les rôles de ces facteurs de croissance comprennent la génération de signaux qui conduisent à la survie et à la différenciation de leurs cellules cibles.[28]

Pour que l'érythropoïèse puisse passer du stade de l'EMP à celui du progéniteur d'érythrocytes engagé/BFU-e, les facteurs de croissance SCF, EPO, IL-3, IL-4, IL-9, IGF-1 et GM-CSF sont importants.[28]

Le passage du BFU-e à la phase CFU-e nécessite les actions spécifiques de l'EPO, du GM-CSF et de l'IL3.[28]

### **2.4.1 GATA**

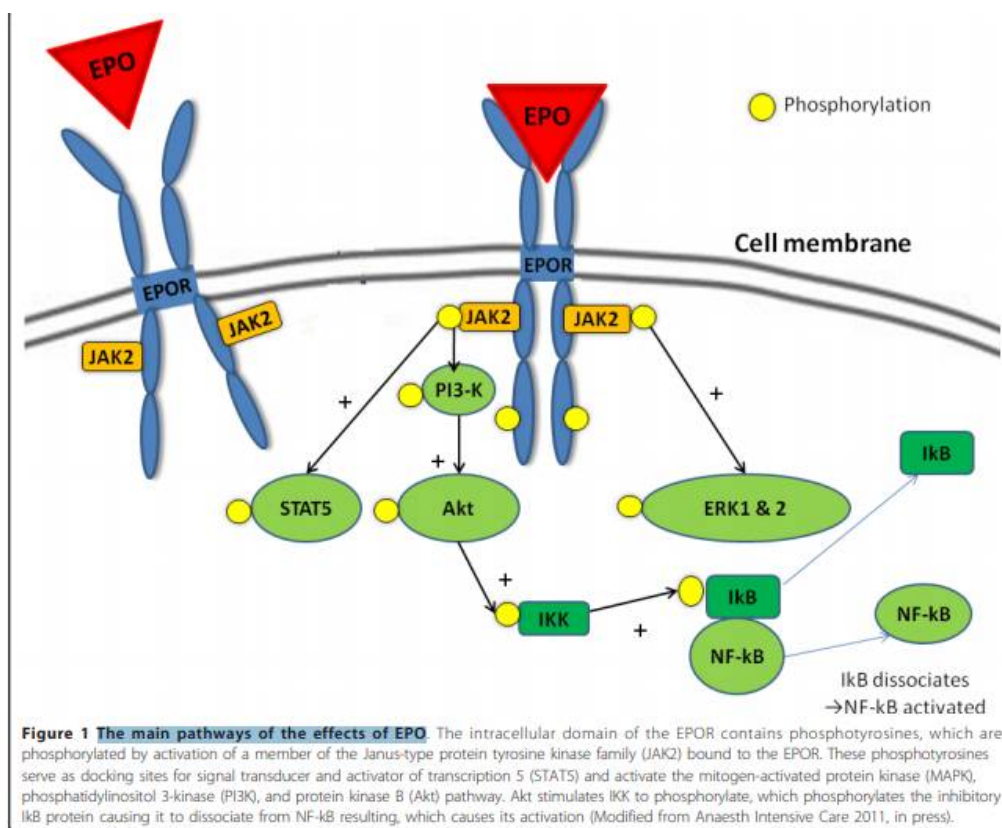
GATA2 et GATA1 sont essentiels au développement hématopoïétique et reconnaissent les motifs similaires de l'ADN GATA. GATA2 joue un rôle fondamental dans l'expansion et la survie des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (HSPC) et a été principalement décrit comme un régulateur positif de l'expression des gènes .

GATA1 est le maître régulateur de l'érythropoïèse et fonctionne comme un activateur ou un répresseur selon le contexte et les cofacteurs de la chromatine. Pendant l'érythropoïèse, le locus GATA2 s'éteint, tandis que le locus GATA1 s'intensifie, et ce changement transcriptionnel (appelé commutation du facteur GATA) est essentiel pour la survie et la différenciation terminale des cellules érythroïdes.[23]

### **2.4.2 EPO**

Les preuves accumulées suggèrent que la glycoprotéine érythropoïétine (EPO) pourrait être un facteur responsable de la régulation coordonnée de l'érythropoïèse et l'homéostasie osseuse. L'EPO est essentielle pour la régulation de la masse des globules rouges en réponse aux changements de l'oxygénation des tissus. EPO induit l'érythropoïèse par la stimulation du récepteur de l'EPO (EPOR) sur les cellules précurseurs érythroïdes dans la moelle osseuse pour stimuler la survie, la prolifération et la différenciation, améliorant ainsi la capacité de transport de l'oxygène du sang.

Dès que l'EPO sera contraignant, EPOR forme un homodimère capable de signaler à travers le JAK2, MAPK, et les kinases PI3K. La signalisation EPO/EPOR favorise le développement de l'érythroïde en grande partie grâce à l'activation du système de signalisation JAK2/STAT3/ STAT5. L'inactivation de JAK2 entraîne le développement d'une anémie, tandis que les mutations constitutives de JAK2 entraînent une augmentation de la masse des globules rouges et la polycythémie.[29]



**Figure 7:** les principales voies d'effets de l'EPO [30]

### **2.4.3 IL3**

L'IL-3, une cytokine produite par les cellules T activées, présente une large activité en favorisant la survie, la prolifération et le développement des cellules souches hématopoïétiques multipotentiels.

Il est aussi le progéniteur pour les cellules des lignées granulocytaire, macrophage, érythroïde, éosinophile, mégacaryocyte, mastocyte et basophile.[31]

### **2.4.4 GM-CSF**

Le GM-CSF est une hématopoïétine multilinéaire d'abord caractérisée à partir d'un milieu conditionnés par des poumons murins et ensuite à partir d'une lignée leucémique de cellules T humaines Il est maintenant bien établi que le GM-CSF, en présence d'érythropoïétine, soutient une variété de types de colonies, y compris érythroïde.[31]

### **2.4.5 Régulation négative de l'érythropoïèse**

Il existe également des régulateurs négatifs de la lignée érythroïde dont le rôle est supprimer ou inhiber la prolifération et la différenciation des globules rouges.

Les macrophages pourraient jouer un rôle clé dans l'inhibition de l'érythropoïèse , en concentration physiologique,ils favorisent la colonie érythroïde mais l'augmentation du nombre de macrophages inhibe nettement la formation des CFU-E et BFU-E.

Les macrophages au repos ne produisent pas facteur de nécrose tumorale (TNF), mais l'activation des macrophages par l'endotoxine augmente l'expression du gène TNF. Il a été démontré que le TNF supprimer in vitro les progéniteurs érythroïdes murins et humains.

In vivo des études menées sur des souris nues ont montré que le TNF induisait une anémie hypoferrée, avec diminution du nombre de moelle et splenic CFU-E et BFU-E.[31]

#### **2.4.6 Autres facteurs de croissance**

##### **✓ IL9**

il a été démontré que l'IL-9 soutient le développement du BFU-E dans les cultures complétées par l'érythropoïétine.[31]

##### **✓ IGF**

Le facteur de croissance de type insulinique I (IGF-I) est le médiateur présumé de l'hormone de croissance dans les tissus périphériques et aussi fonctionne comme un facteur de croissance érythropoïétique.[31]

##### **✓ IL2**

Un autre médiateur de l'érythropoïèse est l'interleukine-2 (IL-2). L'IL-2 recombinante provoque une inhibition dose-dépendante du BFU-E en présence de cellules T avec des récepteurs IL-2.

En outre, en présence d'IL-2, la production d'interféron, par ces cellules T augmente de façon spectaculaire [31]

### **2.5 Le rôle du fer dans l'érythropoïèse**

Bien que le fer ne soit pas absolument nécessaire pour l'érythropoïèse, le fer influence profondément l'érythropoïèse. Le fer est nécessaire à l'hème, un composant essentiel de la production d'hémoglobine. Une grave carence en fer entraîne une baisse de la production d'hémoglobine et se traduit par la présence de petits globules rouges (microcytaires) avec une pâleur centrale et une mauvaise stabilité.

Un faible taux d'hémoglobine peut entraîner une hypoxie, qui conduit à une stimulation de la production d'EPO par les cellules péri-tubulaires des reins, et à une érythropoïèse accrue. Cependant, à moins que les réserves en fer ne soient épuisées, dans le cas d'une insuffisance persistante de fer l'approvisionnement, l'érythropoïèse défectueuse se poursuivra.[28]

## **2.6 Rôle du Folate**

Folate synthétisé par les plantes est une structure thermolabile constituée d'un anneau de ptéridine attachée au para-aminobenzoate. La forme réduite est la tétrahydrofolate (THF). Pendant la synthèse de l'ADN, le folate est important pour l'incorporation des groupes à un seul carbone dans la purine, pour la méthylation du désoxyuridylate pour former thymidylate, et pour la méthylation des cytosines dans l'ADN .[32]

## **2.7 Vitamine B12**

La synthèse de l'ADN est nécessaire à un degré extraordinaire pour le développement des cellules. Pour ce faire, les cellules précurseurs des érythrocytes ont besoin de vitamine B12 et du folates.[33]



---

# *Physiopathologie*

---



## **1 Les étiologies de l'anémie rénale**

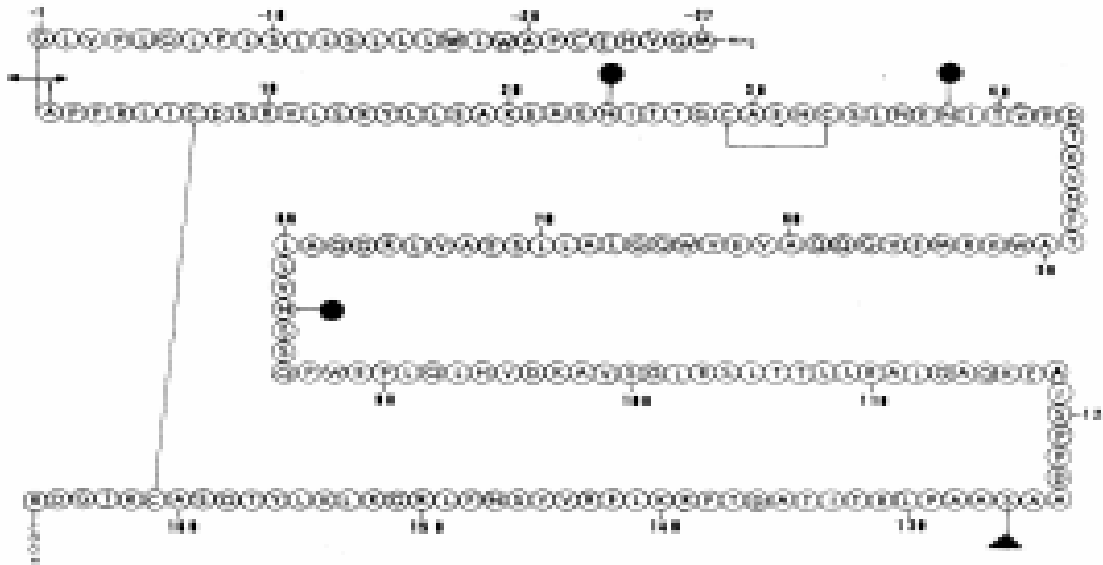
L'anémie est une complication de l'IRC (Insuffisance Rénale Chronique), dont la gravité est proportionnelle à la gravité des lésions rénale; c'est une anémie normocytaire normochrome.

Leurs étiologies sont multiples: la baisse de la synthèse endogène d'érythropoïétine ,la diminution de la durée de vie des globules rouges qui passe de 120 jours à 70-80 jours dans l'IRCT (Insuffisance Rénale Chronique Terminale) due à des facteurs mécaniques et métaboliques ,la carence en fer ( liée ou non à des pertes sanguines), l'hyperparathyroïdie sévère , les carences vitaminiques (B12, acide folique).[34]

L'érythropoïétine (EPO), le régulateur principal de la production de globules rouges (RBC), est connue pour agir sur plusieurs stades des progéniteurs érythroïdes, car elle favorise l'engagement de la lignée érythroïde ainsi que la survie et la prolifération des progéniteurs érythroïdes tardifs.[35]

Chez les mammifères, plus de 90 % de l'érythropoïétine est produite dans le rein par des cellules de type épithélial qui tapissent les capillaires péri-tubulaires. Une petite quantité d'érythropoïétine (< 10%) est produite par le foie. L'érythropoïétine est produite par le rein en réponse à un stimulus physiologiquement reconnaissable, à savoir une altération de l'apport d'oxygène au rein. En circulation l'érythropoïétine exerce un effet sur les cellules cibles de la moelle osseuse par interaction avec des récepteurs spécifiques à la surface de ces cellules.[36]

## 2 Erythropoetine



**Figure 8:** Structure primaire de l'érythropoétine humaine. La double flèche indique le point de coupure entre le peptide signal et l'hormone. • = site de N-glycosylation; • = site de O-glycosylation.[37]

### 2.1 Pathologie de l'érythropoetine

L'érythropoïétine est incluse dans certaines modifications quantitatives de l'érythropoïèse. Seule l'anémie de l'insuffisance rénale est la conséquence d'une anomalie de la production de l'érythropoïétine. Le rôle exact d'une diminution de l'érythropoïétine dans l'anémie de l'insuffisance rénale est discuté depuis longtemps. En effet, les toxines hémolysantes et les toxines inhibitrices de l'érythropoïèse accumulées dans le sérum pendant l'insuffisance rénale ont également été décrites

Le rôle fondamental de la diminution de la production d'érythropoïétine dans l'anémie de l'insuffisance rénale a été clairement établi par le développement de techniques fiables de dosage radioimmunologique de l'érythropoïétine depuis 1983. Les résultats d'essais thérapeutiques chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique ont démontré que les autres mécanismes d'anémie pendant l'insuffisance rénale ne jouent qu'un rôle accessoire.[38]

## **2.2 Le rôle de l'Epo au cours de l'érythropoïèse**

L'EPO est une hormone protéique glycosylée qui est produite par les cellules péritubulaires des reins en réponse à l'hypoxie. L'EPO humaine native a été isolée pour la première fois en 1977, et le gène humain a été cloné en 1985. Le gène de l'EPO est sous le contrôle du facteur inductible par l'hypoxie  $2\alpha$  (HIF- $2\alpha$ ). Pendant l'hypoxie, HIF- $2\alpha$  stimule l'expression d'une variété de gènes hypoxiques, dont l'EPO. L'EPO se lie à son récepteur qui est exprimé à la surface des précurseurs des globules rouges. Lors de la liaison de l'EPO, une série d'événements de signalisation intracellulaire se produit qui conduit finalement à la prévention de la mort cellulaire programmée ou de l'apoptose à la fin du stade CFU-e de l'érythropoïèse. Chez les souris dépourvues de récepteur de l'EPO, les cellules précurseurs de l'érythropoïèse ne dépassent pas le stade CFU-e, ce qui implique que la signalisation de l'EPO est essentielle à ce stade de l'érythropoïèse.[28]

## **2.3 Cellules cibles**

Les cellules cibles de l'Epo ont pu être déterminées grâce aux cultures clonales en milieu semi-solide des progéniteurs érythroblastiques. Il existe 2 types de progéniteurs : les plus précoces sont les BFUe (burst forming unit

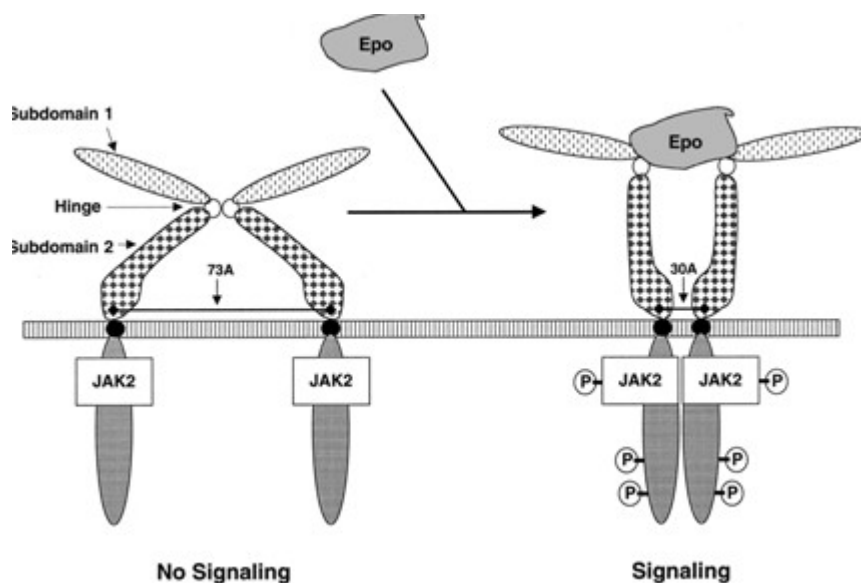
erythroid). Ils dérivent de la cellule souche multipotente. Le facteur de croissance indispensable à leur différenciation est l'interleukine 3 (IL3). L'Epo ne semble avoir aucun effet à ce stade. Les BFUe subissent plusieurs divisions et donnent naissance aux CFUe (colony forming unit erythroid). C'est la CFUe qui est la cible principale de l'Epo. Elle est strictement dépendante de l'érythropoïétine pour sa prolifération, sa différenciation et sa survie. Une CFUe qui ne rencontre pas de molécule d'Epo va mourir sans descendance; en revanche, quelques molécules suffisent à induire sa différenciation. En fait, il faut bien considérer que la maturation des progéniteurs est un phénomène continu et qu'il existe de nombreux intermédiaires entre la BFUe la plus immature et la CFUe. Des arguments convergents semblent indiquer que la sensibilité à l'Epo apparaît au stade de BFUe tardive, précurseur immédiat de la CFUe.[37]

## **2.4 Récepteur de l'EPO**

Les récepteurs de l'EPO ont été clonés pour la première fois en 1989 et se sont révélés être un membre de la superfamille des récepteurs des cytokines.[28]

L'EPO-R fonctionnel est un hétérodimère composé de deux peptides accessoires, l'un de 85 et 100 kDa, respectivement. Cette structure est commune pour la famille des récepteurs de l'hématopoïétine qui comprend également des récepteurs pour des interleukines (IL) telles que IL-2, IL-4, IL-7, IL-13.[39]

Il existe plusieurs variantes d'épissage connues du récepteur EPO. Les récepteurs de l'EPO sont des récepteurs transmembranaires uniques qui sont associés de manière constitutive aux tyrosines kinases. Les récepteurs de l'EPO s'homodimérisent en se liant à l'EPO à la surface de la cellule. La cascade de transduction du signal déclenchée par la liaison de l'EPO à ses récepteurs a été bien étudiée.[28]



**Figure 9:** Recepteur de l'Epo [40]

## 2.5 La synthèse de l'Epo en réponse à l'hypoxie[41]

La synthèse de l'Epo repose sur la quantité d'oxygène présente dans les principaux organes producteurs, le rein et le foie, mais aussi dans d'autres tissus.

Le HIF (hypoxia inducible factor) est un complexe protéique à activité enzymatique appliquant l'oxygène moléculaire comme co-substrat.

Dans le cas d'hypoxie, il se fixe à un promoteur Epo, le HRE (hypoxia response element). Lorsque la concentration d'oxygène est suffisante, HIF-1 est inactivé par une protéine VHL.

Certaines anomalies génétiques de l'HIF sont responsables de l'érythrose familiale.

Les mutations du gène VHL sont responsables à la fois de la polycythémie et de l'apparition précoce de tumeurs de la rétine, du système nerveux central et des reins.

## 2.6 Production insuffisante d'EPO

Lorsqu'une lésion rénale survient, les macrophages de type M2 sont recrutés pour favoriser le remodelage des tissus. Si la blessure se poursuit, les monocytes inflammatoires croissants se différencient en macrophages de type M1, produisant des cytokines pro-inflammatoires, comme facteur de nécrose tumorale (TNF)- $\alpha$ , l'interféron (IFN)- $\gamma$ , l'interleukine (IL)-1 $\beta$  et l'IL-6, qui sont capables d'activer la voie du facteur nucléaire kappa B (NF- $\kappa$ B), amplifiant le processus inflammatoire. Dans ce milieu pro-inflammatoire, les REPCs sont capables de se transdifférencier en myofibroblastes, perdant ainsi leur capacité de synthèse EPO. Les myofibroblastes synthétisent le collagène, ce qui conduit à une accumulation excessive de matrice extracellulaire et, en fin de compte, une fibrose rénale.

Ainsi, après une première réponse pour surmonter une lésion rénale, un stimulus inflammatoire continu entraîne une diminution de la production d'EPO, l'anémie, l'hypoxie et l'atteinte rénale progressive. La réduction de la production d'EPO dépend du degré d'insuffisance rénale et déterminera la gravité de l'anémie.[42]

## 3 Les toxines urémiques[42]

La perte croissante de la capacité de filtration glomérulaire entraîne une accumulation de des toxines urémiques, chez les patients atteints de MRC.

Les toxines urémiques comprennent trois groupes de solutés : petits solutés hydrosolubles (MW<500Da, par exemple, urée, créatinine), les molécules moyennes (MW>500Da, par exemple  $\beta$ 2-microglobuline, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), et les solutés liés aux protéines (par exemple, l'homocystéine, les indoles). Les

toxines urémiques, en association avec les produits d'inflammation, favorisent l'aggravation de l'anémie, en réduisant la durée de vie des érythrocytes, car ils sont capables d'induire des changements fonctionnels et une perturbation de la membrane érythrocytaire, et ainsi perturbant l'érythropoïèse. Les toxines urémiques entraîne la perte d'érythrocyte due à la mort suicidaire d'un érythrocyte ou à une éryptose, par laquelle les érythrocytes subissent un rétrécissement, un gonflement de la membrane et une exposition à la phosphatidylsérine sur la surface plasmique de la membrane érythrocytaire, un signal pour l'élimination des érythrocytes par les macrophages.

De plus, les toxines urémiques peuvent inhiber la prolifération des érythrocytes des progéniteurs dans la moelle osseuse.

#### **4 Parathyroïde**

Il existe une certaine controverse sur la question de savoir si une activité parathyroïdienne excessive en soi provoque une anémie et une résistance au traitement à l'époétine.

Parmi les mécanismes possibles, on peut citer un effet toxique de la PTH sur la synthèse de l'érythropoïétine, et la production des cellules rouges (effet toxique sur les progéniteurs érythroïdes de la moelle osseuse) et la survie (hémolyse accrue) et un effet indirect par l'induction d'une fibrose de la moelle osseuse interférant avec l'érythropoïèse.[43]

## **5 Hypersplénisme**

La destruction excessive des hématies dans la rate entraîne une splénomégalie d'hyperfonction. Cette splénomégalie représente une cause autonome de raccourcissement de la durée de vie des hématies par la majoration de l'hémolyse. Les étiologies sont multiples : hépatite chronique, hémochromatose, fibrose médullaire en rapport avec un hyperparathyroïdisme sévère.[44]

## **6 Carences martiales[45]**

L'anémie ferriprive est une complication courante de la maladie rénale chronique (MRC). Carence absolue en fer est défini par des réserves de fer fortement réduites ou absentes, tandis que une carence fonctionnelle en fer est définie par des réserves de fer adéquates mais la disponibilité du fer est insuffisante pour l'incorporation dans les précurseurs érythroïdes. Cela est dû à l'augmentation des niveaux d'hepcidine. L'association entre l'anémie et la mortalité peut être liée à la gravité de l'anémie. Tous les patients présentant une IRC doivent être soumis à un dépistage de l'anémie pendant l'évaluation de la MRC.

Chez les patients atteints d'IRC, la carence absolue en fer est définie lorsque la saturation en transferrine (TSAT) est de  $\leq 20\%$  et que la concentration en ferritine sérique est de  $\leq 100$  ng/mL en pré-dialyse et les patients en dialyse péritonéale ou  $\leq 200$  ng/mL chez les patients en hémodialyse.

## **7 Carence en vitamine B12 et B9**

Plusieurs vitamines B sont impliquées dans la synthèse de l'Hb ou le métabolisme du fer, notamment la riboflavine (B2), la pyridoxine (B6), la cobalamine (B12) et le folate. Les carences de ces nutriments ont été associées à l'anémie, La carence en vitamine B6 est rare.

La carence en vitamine B12 (cobalamine) et en folate peut entraîner une anémie macrocytaire. Les carences de ces nutriments affectent la synthèse de l'ADN et la division cellulaire dans la moelle osseuse, comme des neutrophiles hypersegmentés sur le frottis de sang périphérique. La carence en folate peut également entraîner une diminution de la durée de vie des érythrocytes[5]

## **8 Inflammation[42]**

L'inflammation, qui commence tôt chez les patients atteints d'une maladie rénale, est particulièrement développée chez les patients atteints d'IRT sous hémodialyse (HD). Plusieurs marqueurs pro-, tels que l'IL-6, l'IL-1 $\beta$ , le TNF- $\alpha$  et l'IFN- $\gamma$  ; et les réactifs en phase aiguë, comme la protéine C-réactive (PCR) et l'hépcidine, sont augmentées chez les patients atteints d'IRC. Ces produits inflammatoires peuvent affecter la production d'EPO et moduler l'érythropoïèse de différentes manières. L'IL-1 $\beta$ , le TNF- $\alpha$  et l'IFN- $\gamma$  peuvent inhiber l'érythropoïèse grâce à leur effets inhibiteurs sur la prolifération et la différenciation des BFU-E et les progéniteurs de la CFU-E. L'IL-6 peut perturber l'érythropoïèse, en altérant la fonction mitochondriale des cellules érythroïdes , en inhibant la synthèse de l'hémoglobine et la maturation des cellules erythoïdes et, en modulant la synthèse de l'hepcidine qui contrôle la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse. Récepteur de l'érythropoïétine.

## 9 Manifestations de l'anémie rénale

L'anémie entraîne une diminution de la capacité du sang à transporter l'oxygène et une diminution de l'apport d'oxygène aux tissus. Il en résulte une fatigue (tant à l'exercice qu'au repos), une diminution de la fonction cognitive, une perte de libido et une diminution du sentiment de bien-être. L'augmentation de la charge de travail du cœur peut entraîner une hypertrophie du ventricule gauche.[46]

### ✓ Réduction de la qualité de vie

La fatigue est le symptôme cardinal de l'anémie. Elle est souvent associée à une dyspnée et à une perte d'endurance et peut entraîner une diminution de la qualité de vie globale. des preuves montrent que la correction partielle ou complète de l'anémie au cours IRC améliore la qualité de vie .Une revue récente a analysé 16 études composées de 2253 patients atteints de IRC . L'Hct de base était de 24,4% en moyenne, et l'augmentation moyenne après traitement était de 8,3%. La méta-analyse a montré une corrélation positive constante entre la variation de l'Hct et la variation des mesures de la qualité de vie ( $P < 0,001$ ).

Dans une étude récente portant sur 126 patients atteints d'IRC présentant une insuffisance cardiaque congestive grave coexistante, Silverberg et ses collègues ont traité avec de la rHuEPO pour augmenter le taux moyen d'hémoglobine à environ 13,1 g/dL. L'état fonctionnel, la fatigue et l'essoufflement des sujets se sont améliorés de manière significative, et l'hospitalisation au cours de l'année suivante a été réduite de 95 %.[47]

### ✓ **Hypertrophie ventriculaire gauche**[47]

L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) se développe en compensation de l'anémie dans la MRC. Levin et ses collègues ont constaté que l'indice de masse ventriculaire gauche (LVMI) était en corrélation avec la concentration d'hémoglobine chez les patients atteints d'IRC. Pour chaque diminution de 1 g/dL de l'hémoglobine sérique, le risque d'HVG augmente de 6 %. En outre, ils ont constaté que l'aggravation de l'LVMI sur une période d'un an était corrélée à une baisse des taux d'hémoglobine. Harnett et ses collègues ont constaté que 75 % des patients ayant commencé une dialyse aux États-Unis présentaient une HVG, et que l'anémie était un facteur de risque important de HVG.

L'importance de l'association entre l'anémie et la HVG ne peut être sous-estimée. Dans les populations non urémiques, il existe une relation significative et indépendante entre la HVG et le risque de décès. Chez les patients atteints d'une maladie rénale, la même relation est vraie. En fait, Levin et ses collègues ont constaté que la prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche augmentait progressivement avec la diminution du niveau de clairance de la créatinine. La relation de cause à effet entre l'anémie et le risque d'HVL dans l'IRC n'a pas encore été suffisamment examinée dans les études interventionnelles. Dans des études non contrôlées de correction partielle de l'anémie par la rHuEPO, la régression de l'HVL a été démontrée chez des patients atteints d'IRC en hémodialyse.

### ✓ **Risque accrue de morbidité et mortalité**

Il est biologiquement plausible que l'anémie puisse augmenter le risque de décès dans la MRC. L'anémie réduit l'apport d'oxygène aux tissus, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur le fonctionnement des organes. Pour les

patients souffrant d'un dysfonctionnement chronique des organes, comme une insuffisance cardiaque congestive ou une coronaropathie, la réduction de l'apport en oxygène pourrait potentiellement augmenter le risque d'effets indésirables ischémiques. En outre, des compensations inadaptées de l'anémie, comme l'hypertrophie ventriculaire gauche, pourraient indépendamment augmenter le risque de mortalité.[47]

✓ **Cardiopathies ischémiques**[47]

Les cardiopathies ischémiques sont un problème fréquent chez les patients atteints d'IRC. Il est plausible que l'anémie puisse augmenter le risque d'ischémie chez les patients atteints de maladies coronariennes obstructives en réduisant l'apport d'oxygène aux coronaires

✓ **Réduction des fonctions cérébrales et cognitives**[47]

La fonction neurocognitive en relation avec l'IRC et l'anémie a été examinée dans plusieurs études publiées. Marsh et ses collègues ont étudié 24 patients hémodialysés traités à la rHuEPO pour faire passer l'Hct d'une moyenne de 23,7% à 36,5%. Un paramètre électrophysiologique s'est amélioré, tout comme la plupart des résultats des tests neuropsychologiques. Temple et ses collègues ont partiellement corrigé l'anémie chez 17 patients en dialyse péritonéale et ont constaté une amélioration des résultats du QI ainsi que d'autres mesures de la fonction cognitive. Pickett et ses collègues ont étudié l'effet de la normalisation de l'Hct chez 20 patients en hémodialyse et ont constaté une amélioration de divers tests de la fonction cérébrale.



---

# *Diagnostic*

---



Il est essentiel d'évaluer les patients à la fois pour les effets cliniques de l'anémie et pour les causes potentielles de l'anémie.

Le diagnostic d'anémie de la MRC repose sur une l'évaluation clinique et de laboratoire.

Un diagnostic d'anémie est généralement posé lorsque l'Hb la concentration est inférieure à environ 13,5 g/dl.

Le dépistage de l'anémie devrait avoir lieu chaque année chez les patients atteints d'une MRC de stade 3 et au moins deux fois par an chez les patients atteints d'une MRC de stade 4 ou 5 (hors dialyse).

En plus d'une numération globulaire complète, l'évaluation initiale de l'anémie doit inclure l'évaluation numération des réticulocytes, ferritine , saturation en transferrine (TSAT), vitamine B12, et les niveaux de folate des globules rouges.

La mesure des taux d'érythropoïétine circulante n'est pas utile pour la plupart des patients atteints d'IRC et d'anémie et est non recommandé.[48]

L'anémie est présentée par la Numération Formule Sanguine (NFS). Elle comporte

- ✓ la détermination du taux d'hémoglobine sérique (Hb) en g/dL,
- ✓ nombre de globules rouges par litre de sang (GR) exprimé en million par mm<sup>3</sup>,
- ✓ le calcul de l'hématocrite (Ht) en %,
- ✓ le Volume Globulaire Moyen des érythrocytes (VGM) en fL,

- ✓ la Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine des érythrocytes (TCMH) en pg ,
- ✓ la Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine des érythrocytes (CCMH) en g/dL.[49]
  - Hématocrite = Volume occupé par les érythrocytes / Volume de l'échantillon de sang
  - $VGM = Ht / GR$
  - $CCMH = Hb / Ht$
  - $TCMH = Hb / GR$  [49]

Les valeurs normales sont : [49]

- Ht : 45-54% chez l'homme, 37-47% chez la femme
- VGM : 80-100fl
- CCMH : 30-38g/dl
- TCMH : 27\_32 pg

Le patient doit subir une évaluation de l'anémie dès que le taux d'Hb est réduit (Hb <13 g/dl chez les hommes ou <12 g/dl chez les femmes).

L'anémie associée à l'IRC est généralement normocytaire et normochrome. Il faut garder à l'esprit que le diagnostic d'anémie rénale est un diagnostic par exclusion.[50] Un diagnostic d'anémie rénale est établi lorsque IRC est la seule cause primaire d'anémie et qu'aucune autre maladie pouvant causer l'anémie n'est présente. [51]

## **1 Bilan martial[52]**

Le terme général d'évaluation martial est appliqué à un ensemble de paramètres biochimiques et hématologiques ayant comme objectif d'évaluer le statut en fer des patients. La carence en fer est la carence nutritionnelle la plus courante et son incidence continue d'augmenter, surtout chez les femmes et les nourrissons et dans les pays développés. Le diagnostic de carence en fer isolée est facile, à condition que certaines précautions soient prises et qu'un paramètre approprié, la ferritine, soit dosé. Lors d'une anémie microcytaire, la carence en fer est liée à plusieurs pathologies inflammatoires ou à une insuffisance rénale, et le choix et l'interprétation des paramètres à évaluer déterminera la qualité du diagnostic.

## **2 Paramètres du bilan martial**

### **2.1 Fer circulant[52]**

Le fer circulant aussi appelé fer sérique, est acheminé par la transferrine, glycoprotéine plasmatique produite par le foie, qui a une demi-vie de 8 jours, et qui présente deux sites de fixation pour le fer. L'évaluation isolée du fer sérique n'est pas intéressante et l'exploration du fer circulant est réalisé par le dosage couplé du fer plasmatique et de la transferrine accordant le calcul du coefficient de saturation de la transferrine (CST), selon la formule :  $CST (\%) = \{ \text{concentration en fer plasmatique } (\mu\text{mol/L}) / [25 \times \text{concentrations en transferrine (g/L)}] \} \times 100$ . Le CST se situe généralement entre 20 et 40 % et son intérêt principal est de s'orienter vers une accumulation en fer lorsque sa valeur dépasse 45 %. Une baisse du CST inférieure à 16 % est aperçue dans les stades avancés de carences en fer.

## **2.2 Fer de réserve[52]**

Le fer tissulaire est mis en réserve principalement au niveau foie, au sein de la ferritine. La réserve en fer est d'environ 1 g de fer chez l'homme et seulement 0,4 g chez la femme. L'exploration des surcharges en fer s'appuie sur l'imagerie (IRM) pour aider à évaluer la surcharge hépatique ou cardiaque, et sur la biopsie du foie pour la quantification du fer dans le foie.

L'exploration indirecte du fer de réserve est basée sur les dosages de la ferritine sérique et la ferritine du globule rouge. La ferritine sérique est le marqueur biologique de choix pour confirmer la présence d'une carence en fer ; sa diminution est pathognomonique mais son élévation est marquée par de nombreux processus pathologiques, surtout les syndromes inflammatoires. La détermination couplée de la ferritine et du RsTf suivi du calcul du rapport  $\text{RsTf} / \text{Log ferritine}$  accorde une estimation fiable du fer corporel.

## **2.3 Coefficient de saturation de la transferrine[52]**

L'intérêt essentiel du dosage du fer est le calcul du coefficient de saturation de la transferrine en couplant son dosage avec celui de la transferrine. Les valeurs de référence pour le CST sont de 15 à 35 % chez la femme, de 20 à 40 % chez l'homme et de 10 à 30 % chez l'enfant âgé de 1 à 15 ans. Le CST est diminué ( $< 16\%$ ) dans les stades avancés de carence martiale, en particulier lorsque l'anémie est déjà constituée. Cette diminution est également observée, contrairement à la croyance populaire, dans l'anémie des maladies chroniques. Le CST est en fin un mauvais paramètre pour confirmation d'une carence en fer car il est peu sensible et non spécifique. Il peut être cependant être intéressant de l'associer au RsTf, notamment chez les patients hémodialysés.

## **2.4 Ferritinémie[52]**

Les valeurs de référence pour la ferritinémie sont de 20 à 200 µg/L chez la femme, de 30 à 300 µg/L chez l'homme et de 15 à 100 µg/L chez l'enfant âgé de 1 à 15 ans.

Une ferritine plasmatique inférieure à 30 µg/L chez l'adulte, couplée à une anémie, suffit pour diagnostiquer une anémie ferriprive. Une ferritine plasmatique normale ou élevée ne doit pas exclure la possibilité d'une carence martiale bien qu'une ferritinémie supérieure à 200 µg/L laisse ce diagnostic fort peu probable. Le résultat doit alors être discuté en relation avec la concentration en CRP. En effet, la CRP est un excellent marqueur de la présence d'un syndrome inflammatoire qui entraîne une augmentation des concentrations de ferritine. En dessous du seuil de 30 mg/L, l'effet de l'inflammation sur la ferritine plasmatique peut être raisonnablement négligé. Pour des concentrations de CRP supérieures à 30 mg/L, les résultats de ferritine sont plus difficiles à interpréter.

## **3 Intérêt du dosage de la teneur en hémoglobine des réticulocytes (Ret-hb) au cours des anémies[53]**

Lors d'une anémie, il n'est pas facile de faire la distinction entre une anémie inflammatoire et une anémie mixte inflammatoire et carencielle en fer. Dans le cas de syndrome inflammatoire, les paramètres d'appréciation habituels tels que le dosage de la ferritine peuvent rarement répondre, sauf dans les cas extrêmes (carence martiale quand la ferritine est inférieure à 100 ng/mL, absence de carence martiale quand la ferritine est supérieure à 800 ng/mL). Les

autres paramètres sont soit peu disponibles (hepcidine, protoporphyrine zinc), soit coûteux (récepteur soluble de la transferrine). Il a été prouvé que la teneur en hémoglobine des réticulocytes (Ret-hb) représente un excellent marqueur de la biodisponibilité du fer, car disponible pour l'érythropoïèse en temps réel avec une durée de vie des réticulocytes de 1 ou 2 jours. La valeur normale de Ret-hb est de 27–35 pg. Un taux inférieur à 27 pg indique un défaut d'érythropoïèse par carence martiale, non influencé par l'inflammation.

## **4 Bilan approfondie**

### **4.1 Gammopathie monoclonale**

La surproduction d'une immunoglobuline (Ig) à partir de plasmocytes clonaux (protéine M) est la caractéristique des gammopathies monoclonales (MG). La MG représente un groupe de troubles ayant différentes présentations, traitements et résultats. Ces troubles sont souvent classés comme maladies à faible charge tumorale, prémalinités ou malignités. Les protéines sécrétées sont utilisées comme marqueurs diagnostiques pour l'identification de la maladie et comme marqueurs quantitatifs pour le suivi de la maladie et la réponse au traitement.[54]

L'ELP des protides sériques est simple et pas coûteuse. Elle rend possible d'apprécier de manière générale et de façon quantitative et qualitative, la distribution des protéines totales (60 à 85 g/L) en 5 fractions.

Un pic pointu à base étroite migrant dans les gamma-globulines ou, moins souvent, dans les bêta-globulines et répondant à la production exagérée et homogène (en poids moléculaire et en charge) d'immunoglobuline par un clone

B ; ce pic peut être quantifié en g/L par densitométrie ; il peut s'agir d'une immuno - globuline complète de chaînes lourdes et chaînes légères, ou d'un fragment soit de chaînes légères appelée protéine de Bence Jones dans les urines ou plus rarement de chaînes lourdes. Dans tous les cas, la présence de l'IM est due à une lympho prolifération B clonale bénigne ou maligne marquée par leur migration dans un champ électrique.

L'ELP urinaire est indispensable pour l'étude d'une gammopathie monoclonale, essentiellement en cas d'hypo-gammaglobulinémie, car elle aperçoit les chaînes légères, non détectées par la bandelette urinaire, et permet d'évoquer le diagnostic d'immunoglobuline monoclonale.[55]

L'immunoélectrophorèse(IEP) est la méthode de référence. Elle permet d'analyser toutes les IM, même les plus rares (IgD, IgE) par l'emploi d'anticorps anti-chaîne lourde spécifiques (anti-delta, anti-epsilon).[55]

L'immunofixation sa sensibilité (elle montre des « micro » pics de 1 à 2 g/L) et sa facilité de réalisation et d'interprétation expriment qu'elle ait supplanté en routine l'immunoélectrophorèse. L'immunofixation et l'immunoélectrophorèse seront toujours effectuées dans le sang et les urines.[55]

## **4.2 Parathormone**

La parathormone est un peptide avec 84 acides aminés d'un poids moléculaire de 9500 daltons codé par un gène placé sur le bras court du chromosome 11, très conservé au cours de l'évolution et produit par la cellule parathyroïdienne.[56]

Les rôles possibles de la PTH dans l'anémie rénale ont été étayés par un certain nombre d'observations cliniques. Plusieurs études d'observation ont examiné l'association entre les niveaux de PTH et l'anémie rénale. Kalantar-Zadeh et al. ont analysé les base de données d'un grand organisme de dialyse et a montré que des niveaux de PTH plus élevés étaient associée à une mauvaise réponse au ESA. De même, dans une autre cohorte de patients hémodialyse, Gaweda et al. ont fait état d'une association modeste mais significative entre des niveaux de PTH plus élevés et une diminution de la réponse érythropoïétique.[57]

### **4.3 Dosage de vitamine B9 et B12[58]**

Le diagnostic de carence en vitamine B12 et vitamine B9 demeure un sujet à débat. Pour le diagnostic de la carence en vitamine B12 son seuil est de 150 pmol/l et pour la carence en vitamine B9 le seuil de 5g/L. Un taux plasmatique d'homocystéine totale supérieur à 13mol/L, ou d'acide méthylmalonique qui dépasse 0,4mol/L (en l'absence de carence en vitamine B6 et en l'absence d'insuffisance rénale) retient le diagnostic en l'absence de manifestations cliniques ou hématologiques associées ou en présence de valeurs plasmatiques subnormales.

La déficience en vitamine B9 et B12 est lié à un syndrome anémique clinique avec sur le plan biologique des cytopénies périphériques de degré variable, comportant le plus souvent une anémie macrocytaire arégénérative.

#### 4.4 Méthodes de dosage de EPO[38]

Plusieurs méthodes de dosage *in vivo*, *in vitro* et immunologiques sont utilisées. Les méthodes biologiques *in vivo* et *in vitro* sont longues, peu précises. Une mesure radioimmunologique a été créée en 1979 mais sa fiabilité était imprécise jusqu'à récemment à cause des difficultés de purification de l'érythropoïétine et de l'absence d'anticorps spécifiques puissants.

Les dosages *in vivo*. Ils emploient des animaux devenus polyglobuliques par l'hypertransfusion ou l'hypoxie. Remis à une pression atmosphérique normale, ces derniers, comme les animaux hypertransfusés, ont une production endogène d'érythropoïétine quasiment nulle. Ils réagissent à l'administration exogène d'érythropoïétine en fonction de la dose, en élevant leur érythropoïèse, exploré après par l'incorporation globulaire de  $^{59}\text{Fe}$ . La quantité d'érythropoïétine injectée dans le matériel à tester est déduite d'une courbe obtenue à l'aide de préparations d'érythropoïétine standard. Ce test reste le test de référence mais il est long et peu sensible. Il n'est donc pas utilisable pour des dosages de routine en pathologie.

Les dosages biologiques *in vitro*. Ils utilisent des cultures de cellules hématopoïétiques, moelle de rat ou de souris, foie fœtal de souris. Ils sont sensibles, rapides, détectent jusqu'à un milli-unité (mU) d'érythropoïétine et donnent de très bonnes courbes dose-réponse. Cependant cette méthode peut détecter de l'érythropoïétine sans acide sialique qui est inactive *in vivo*, et surtout, d'autres facteurs présents dans le sérum ou les urines peuvent interférer avec le dosage. Les tests immunologiques. Les premiers tests proposés avec des anticorps de spécificité incertaine utilisaient les techniques d'inhibition de l'hémagglutination. Les dosages radio-immunologiques actuels utilisent comme

traceur l'érythropoïétine recombinante et des anticorps spécifiques très puissants. Dans ces conditions techniques, les valeurs obtenues sont corrélées avec le résultat des dosages in vivo. Chez l'homme la quantité normale d'érythropoïétine circulantes.

#### **4.5 Myélogramme**

Le myélogramme comprend les éléments livrés par l'examen au microscope d'un frottis de moelle osseuse hématopoïétique après une ponction-aspiration. Il permet l'appréciation de la richesse du frottis en cellules nucléées, du pourcentage de chacune des catégories de cellules et de leur morphologie.[59]



---

# *Traitement*

---



Avant la disponibilité de l'érythropoïétine humaine recombinante (époétine alfa) en 1989, le traitement de l'anémie MRC comprend les transfusions sanguines, le fer, dialyse, les stéroïdes anabolisants. La plupart des patients étaient très anémique, avec des concentrations d'Hb généralement aussi faibles que 5 et 7 g/dL dans les cas d'IRC avancée et d'insuffisance rénale terminale. L'objectif du traitement était de porter l'Hb à des niveaux qui ont permis une certaine amélioration des symptômes comme le manque d'énergie, la fatigue, la diminution du fonctionnement physique et l'incapacité d'effectuer les activités quotidiennes de la vie.[48]

La gestion de l'anémie rénale a été révolutionnée après la purification de l'EPO en 1977, avec ses premiers essais sur des sujets humains en 1985. L'EPO humaine recombinante provoque une augmentation de la concentration d'hémoglobine après 2 semaine [8] , tant pour les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse que pour ceux atteints de MRC ne recevant pas de dialyse. Diverses structures de la molécule d'érythropoïétine ont été conçus pour offrir une pharmacocinétique plus souhaitable et d'autres sont en cours de développement.[7]

## **1 EPO**

### **1.1 Définition**

L'érythropoïétine est une hormone glycoprotéique synthétisée et libérée principalement par les cellules interstitielles péri-tubulaires de type I situées dans le cortex rénal. Le composé natif est composé de 166 acides aminés, bien que dans la circulation il n'y a que 165 acides aminés sous cette forme. Il est N-glycosylé à trois acides aminés et O-glycosylé à un seul. Le gène de

l'érythropoïétine a été cloné par Jacobs et collègues en 1985. En deux ans, des études cliniques ont été publiées, démontrant la sécurité et l'efficacité d'une forme recombinante de l'hormone. La Food and Drug Administration américaine a approuvé la rHuEPO pour le traitement de l'anémie des maladies rénales en 1989. L'érythropoïétine humaine recombinante (rHuEPO ou époétine) est un terme générique qui englobe toutes les formes d'érythropoïétine produites génétiquement. Les médicaments sont produits par recombinaison du gène de l'érythropoïétine humaine avec des cellules d'ovaire de hamster chinois.[47]

Les ASE recombinants ont été développés pour un usage clinique, c'est-à-dire pour le traitement des anémies associées à une maladie rénale chronique ou à un cancer traité par une chimiothérapie myélosuppressive. Plusieurs produits sont disponibles. Epoetin est la dénomination commune internationale (DCI) de la rhEpo dérivée de cellules eucaryotes, dont la séquence d'acides aminés est identique à celle de l'Epo humaine endogène. Les différences dans la chaîne des résidus d'acides aminés sont indiquées par un préfixe aléatoire (par exemple, darbépoétine). Les différences dans les processus de production et les schémas de glycosylation peuvent être indiquées par des lettres grecques (par exemple  $\alpha$  ou  $\beta$ ). Cependant, le lettrage grec n'a pas été normalisé au niveau mondial, car des époétines identiques peuvent avoir une DCI différente alors que des époétines différentes peuvent avoir la même DCI.[27]

## **1.2 Historique [60]**

1970 : Extraction de l'érythropoïétine à partir de l'urine humaine

1985 : Clonage du gène de l'EPO humaine. Cette découverte va permettre la fabrication industrielle de l'EPO.

1988 : 1ère autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'érythropoïétine humaine recombinante (rHu-EPO) en France, dans le traitement de l'anémie des patients hémodialysés.

Puis : Extension de l'AMM - à l'enfant hémodialysé, - à l'adulte dialysé péritonéal, - et enfin aux patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés présentant des symptômes cliniques.

### **1.3 Voie d'administration**

L'érythropoïétine humaine recombinante (époétine) est une hormone polypeptidique qui, comme l'insuline, doit être administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse. L'époétine administrée par voie sous-cutanée, en raison de son absorption plus lente et de sa demi-vie plus longue, est plus efficace qu'une dose comparable administrée par voie intraveineuse. La dose d'époétine peut être réduite de 20 à 30 % en faisant passer les patients de la voie IV à la voie sous-cutanée tout en obtenant le même taux d'Hb.[46]

### **1.4 Dose d'administration**

Pour les patients recevant de l'époétine IV sur HD, la dose initiale recommandée est de 50 unités/kg de poids corporel trois fois par semaine. Pour les patients recevant une thérapie à l'époétine par voie sous-cutanée, la dose de départ recommandée est de 30 unités/kg administrées trois fois par semaine (comme c'est généralement le cas dans les établissements de HD) ou de 100 unités/kg/ semaine administrées chaque semaine ou toutes les deux semaines (ce qui est typique pour les patients en pré-dialyse et en dialyse péritonéale). La dose doit être ajustée à intervalles mensuels, en fonction de la réponse Hb.[46]

## **1.5 Evaluation de la reponse therapeutique aux ASE**

Une réponse est jugée en tant que insuffisante si l'élévation de l'hémoglobine est inférieure à 2 % suite au premiers mois du traitement par ASE, introduit à une dose adaptée au poids du patient. Une perte d'efficacité du traitement par ASE s'accorde à la nécessité d'augmenter progressivement, jusqu'à la doubler, la dose préalable d'ASE, alors qu'à la fois le taux d'hémoglobine et la dose d'ASE étaient stables.[61]

## **1.6 Résistances à EPO**

### **1.6.1 Définition**

La résistance aux ASE est déterminée par une absence d'élévation du taux de l'Hb à la suite du premier mois de traitement par un ASE avec une dose appropriée, estimée selon le poids. Il est conseillé d'éviter des augmentations répétés de la dose d'ASE et de désigner comme dose maximale le double de la dose initiale appropriée.[61]

### **1.6.2 Cause de résistance au traitement par EPO**

Les causes de résistance au traitement par ASE doivent être évaluées et traitées, si elles sont réversibles :[62]

- ✓ la carence martiale,
- ✓ l'inflammation,
- ✓ l'hyperparathyroïdie,
- ✓ la toxicité liée à l'aluminium,
- ✓ l'hémoglobinopathie,
- ✓ la carence vitaminique,

- ✓ le myélome,
- ✓ la tumeur maligne,
- ✓ la malnutrition,
- ✓ l'hémolyse,
- ✓ la dialyse inadaptée,
- ✓ les agents cytotoxiques ou les immunosuppresseurs, l'IEC .

### **1.7 Préoccupations de la thérapie par EPO**

En revanche, une augmentation rapide de l'hématocrite peut accroître les risques des événements thromboemboliques, bien qu'ils soient évidemment multifactoriels dans la pathogenèse et déclenchée non seulement par une augmentation des concentrations d'Hb, mais aussi par des actions non érythroïdes de la rhEPO sur endothélium vasculaire et plaquettes. Dans les analyses secondaires, une augmentation des complications cardiovasculaires et des risques de mortalité de la thérapie à la rhEPO était liée à des doses de ce traitement.

L'utilisation de la rhEPO suscite d'autres préoccupations, notamment en raison de ses effets possibles sur les tumeurs. Dans une méta-analyse de données sur les patients atteints de cancer, réalisée par un groupe de travail indépendant comprenant 53 études et 13 933 patients, une augmentation statistiquement significative du risque de mortalité associé à l'utilisation d'ASE a été observée pendant la période d'étude active.[63]

## **2 Epoetin Delta**

Contrairement aux Epo actuellement disponibles, qui sont produites à partir d'une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois, l'époétine delta est produite à partir d'une lignée cellulaire humaine. Des études de phase III ont montré que l'époétine delta est efficace pour maintenir les valeurs Hb entre 10 et 12 g/dl pendant 24 semaines lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse trois fois par semaine chez les patients en hémodialyse, et par voie sous-cutanée 1 à 3 fois par semaine chez les patients en pré-dialyse[64]

## **3 La darbépoétine**

La darbépoétine alfa est une ESA de deuxième génération qui est un analogue supersialylé de l'EPO, possédant deux chaînes de glycosylation supplémentaires liées à l'azote. Cette propriété confère une plus grande stabilité métabolique et un taux de clairance plus faible in vivo, et la demi-vie d'élimination de ce composé chez l'homme après une seule administration intraveineuse est trois fois plus importante que celle de l'époétine alfa (25,3 heures contre 8,5 heures). Ainsi, cet agent peut généralement être administré moins fréquemment que les époétines standard, avec des intervalles de dosage d'une fois par semaine et d'une fois toutes les deux semaines. Contrairement aux époétines, les exigences de dosage de la darbépoétine alfa pour la correction de l'anémie et le maintien de la concentration d'Hb chez les patients atteints d'IRC sont les mêmes pour l'administration intraveineuse et sous-cutanée. Le facteur de conversion pour le passage des patients de l'époétine alfa ou bêta à la darbépoétine alfa est généralement de 200:1, mais il peut varier considérablement en fonction de la population de patients, de la dose et de la voie d'administration.[65]

## **4 C.E.R.A. (Methoxypolyethylene Glycol–Epoetin Beta)**

Des techniques alternatives de bio-ingénierie visant à prolonger la demi-vie de l'EPO ont en outre abouti à la mise au point de la C.E.R.A., qui est un dérivé pégylé de l'époétine bêta dont la demi-vie d'élimination est d'environ 130 heures lorsqu'il est administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Des études de phase III ont suggéré que de nombreux patients peuvent être maintenus avec une administration mensuelle de C.E.R.A., et une étude de supériorité (PATRONUS) a montré une plus grande efficacité avec cette fréquence d'administration par rapport à une dose mensuelle de darbépoétine alfa lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse à des patients en hémodialyse.[65]

## **5 GATA antagonistes**

L'expression de l'EPO peut être stimulée par les antagonistes du GATA. Il s'agit de petites molécules organiques qui empêchent le GATA-2 de supprimer le promoteur de l'EPO. Par exemple, le dérivé du diazépam K-7174 agit de cette manière. Son produit de suivi, le K-11706, s'est révélé efficace pour augmenter les performances physiques des souris. Cependant, aucune étude sur l'homme n'a été rapportée avec les antagonistes du GATA.[27]

## **6 Nouveau ESA**

L'époétine bêta méthoxy-pégylée (Mircera) a été approuvée par la FDA en 2008, mais son introduction sur le marché américain a été retardée jusqu'en 2015 en raison de problèmes de contrefaçon de brevet. L'époétine bêta méthoxypégylée est efficace lorsqu'elle est administrée une fois par mois et présente les mêmes recommandations de dosage et de taux d'Hb cibles que l'époétine et la darbépoétine. Sa longue durée d'action peut le rendre intéressant pour les patients non hémodialysés qui ont besoin d'une administration sous-cutanée d'ASE.[46]

## **7 Biosimilaires**

Comme les ASE sont des protéines complexes avec des chaînes latérales, toutes les molécules ne sont pas identiques entre elles, et il est donc impossible de développer une version "générique" identique à la molécule d'origine. Pour les médicaments biologiques dont les brevets ont expiré, la FDA a développé une voie d'approbation pour les agents biosimilaires dont la sécurité, l'efficacité et la puissance sont suffisamment similaires à la molécule d'origine pour qu'elle puisse être utilisée comme alternative thérapeutique. L'avantage des agents biosimilaires est qu'ils devraient être 20 à 30 % moins chers que la molécule originale. Les ASE biosimilaires sont utilisés avec succès en Europe depuis 2008, et au moins deux ASE biosimilaires sont en cours de développement aux États-Unis à partir de 2016.[46]

## 8 Apport en fer

Le traitement optimal de l'anémie par les ASE nécessite que le patient soit ferrugineux. Environ 10 à 20 % des patients ne répondent pas aux ASE , généralement en raison d'une carence en fer. Le fer IV est souvent administré avant ou peu après le début du traitement par ASE, car les réserves et l'absorption de fer du patient ne sont généralement pas suffisantes pour répondre aux besoins d'une érythropoïèse accélérée. La supplémentation en fer chez les patients recevant des ASE permet de réduire la dose d'ASE et donc de diminuer leurs effets indésirables potentiels.[66]

Les décisions d'entamer une thérapie à base de fer doivent peser à la fois les avantages et les effets indésirables potentiels de supplémentation en fer.

Un essai de thérapie ferrique orale peut être entrepris pendant 1 à 3 mois avant l'utilisation de fer IV. Bien que certains utilisent du fer par voie intraveineuse au lieu du fer oral pour éviter les effets indésirables du fer oral et assurer une supplémentation en fer. Choix de la voie d'administration de la thérapie à base de fer dépendent de la gravité de la carence en fer, de la disponibilité accès veineux, réponse à une thérapie antérieure par voie orale ou IV à base de fer, la tolérance aux effets secondaires avec un traitement oral préalable au fer, l'observance par les patients, et le coût.

Le fer par voie intraveineuse peut être administré en une seule fois grande dose ou des doses plus petites répétées en fonction de la préparation spécifique de fer IV utilisée. Le traitement initial de fer par voie intraveineuse est généralement prescrit pour fournir environ 1000 mg au départ, avec des doses supplémentaires si cela ne permet pas d'atteindre les augmentations du taux d'Hb et/ou diminution de la dose d'ASE. La TSAT et la ferritine sont généralement surveillées tous les 3 mois après le début du traitement de l'anémie par le fer, avec un suivi mensuel de l'Hb.[48]

## **9 Inhibition HIF prolyl-hydroxylase domaine**

Notre compréhension de la relation entre la réduction de la disponibilité de l'oxygène et la sécrétion d'érythropoïétine a été fondamentalement modifiée par la découverte d'un facteur inductible à l'hypoxie(HIF), une découverte marquante qui a été récemment reconnu avec le prix Nobel 2019 en médecine. Ce facteur de transcription hétérodimérique facilite l'apport d'oxygène et l'adaptation à l'hypoxie par un large spectre de réponses à l'hypoxie, incluant la production d'érythropoïétine . La constatation ultérieure que l'hydroxylation de résidus spécifiques de proline dans la sous-unité HIF- $\alpha$  est nécessaire pour que son inactivation conduise au développement de HIF oralement active les inhibiteurs du domaine de la prolyl-hydroxylase (PHIs), qui stabilisent le HIF et prolongent donc son activité. Les PHIs sont capables de stimuler les sécrétion d'érythropoïétine indépendamment de la disponibilité de l'oxygène, même chez les patients en phase terminale maladie rénale (ESRD) en dialyse. HIF-2 augmente également la disponibilité du fer par de multiples voies, y compris la stimulation du transport du fer, la régulation de la transcription de la transferrine et la suppression de la production d'hepcidine. Il convient de noter qu'il existe un système de relation bidirectionnel entre les HIF et le métabolisme du fer, parce que le fer module également l'activation des HIF.[67]

## 10 Transfusion

Anémie symptomatique et anémie sévère avec Hb inférieurs à 6 g/dl nécessitent sans aucun doute une transfusion car les mécanismes compensatoires sont débordés. Une anémie avec un taux d'Hb supérieur à 10 g/dl est rarement symptomatique et ne doit pas être transfusée. Entre ces rapport risques/avantages doit être évalué et cela devrait être fait en fonction de l'état de santé de l'individu et la tolérance à l'anémie, plutôt qu'au seuil Hb universelle.

Les transfusions de globules rouges comportent plusieurs risques. la transmission d'infections virales telles que le VIH, l'hépatite B ou C. Cela est devenu très rare dans les pays développés, avec une incidence d'environ 1 sur 2-3 millions, mais reste un problème pour une transfusion sur six qui ont lieu dans des pays qui ne procèdent pas à la sélection des donateurs du sang pour ces virus. La transfusion accidentelle de sang incompatible ABO reste la cause principale de réactions transfusionnelles mortelles avec une incidence d'un sur 15 000. La surcharge circulatoire liée à la transfusion est une complication qui est probablement sous-déclarée et plus particulièrement chez les patients âgés atteints une incidence estimée à 1 %. [68]



---

## ***Conclusion***

---



L'anémie est une complication fréquente de la MRC. À mesure que les maladies rénales progressent, l'incidence et la prévalence de l'anémie augmente . L'anémie de la MRC est multifactoriel en étiologie est due à un déficit de la production de l'érythropoétine , une carence martiale , et l'inflammation . Les conséquences les plus graves de cette anémie sont l'hypertrophie ventriculaire gauche et l'insuffisance cardiaque, qui contribuent toutes deux à la morbidité chez ces patients.

L'étude et la compréhension de sa physiopathologie a permis de poser le diagnostic et une meilleure prise en charge .

La rH-epo a révolutionné la prise en en charge de l'anémie IRC et a permis une amélioration des symptômes liée a cette anémie .



---

## ***Résumés***

---



## Résumé

**Titre :** intitulé de la thèse : Anémie de l'insuffisance rénale

**Auteur :** EL Mahdaoui Meryem

**Mots clés :** Anémie ; Insuffisance rénale chronique ; Erythropoïétine ; Agent stimulant de l'erythropoiese

L'anémie est une complication fréquente de l'insuffisance rénale chronique(IRC), dont la gravité augmente avec l'augmentation de la sévérité de l'IRC. Cette anémie rénale est multifactorielle en étiologie, mais les principales étiologies sont représentées essentiellement par un déficit de la production de l'erythropoïétine (l'EPO) et une carence martiale.

L'anémie de l'insuffisance rénale chronique est responsable d'une diminution de la qualité de vie et une mortalité élevée liée à un risque accru de complications cardiovasculaires.

L'objectif de notre travail est de connaitre l'importance de l'EPO pour la maturation erythroide , glycoprotéine sécrétée essentiellement par le rein , d'établir un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge.

Le diagnostic de l'anémie rénale repose sur une évaluation clinique et biologique.

Le traitement par Agent stimulant de l'erythropoiese( ASE) a révolutionné la prise en charge de l'anémie rénale qui dépendait longtemps de la transfusion sanguine.

La prise en charge clinique actuelle de l'anémie dans les cas d'IRC comprend ASE et l'administration du fer par voie orale ou intraveineuse, la transfusion sanguine a été limitée aux situations urgentes.

## Summary

**Title :** Anemia of chronic renal failure

**Author :** El Mahdaoui Meryem

**Keywords :** Anemia ; kidney failure ; Erythropoietin ; Erythropoiesis stimulating agent

Anemia is a common complication of chronic kidney failure , whose severity increases with increasing severity of chronic kidney failure. This renal anemia is multifactorial in etiology, but the main causes are mainly represented by a deficit in the production of erythropoietin (EPO) and a martial deficiency.

Anemia of chronic renal failure is responsible for decreased quality of life and high mortality associated with an increased risk of cardiovascular complications.

The objective of our work is to know the importance of EPO for the maturation of erythroid, a glycoprotein secreted mainly by the kidney, and to establish an early diagnosis and a better management.

The diagnosis of renal anemia is based on a clinical and biological evaluation.

Erythropoiesis stimulating agents (ESA) therapy revolutionized the management of renal anemia that depended on blood transfusion.

Current clinical management of anemia in chronic kidney disease (CKD) includes ESAs and oral or intravenous iron administration, and blood transfusion has been limited to emergency situations.

## ملخص

**عنوان الأطروحة:** فقر الدم الناجم عن الفشل الكلوي المزمن

**من طرف:** مريم المهداوي

**الكلمات الأساسية:** فقر الدم، الفشل الكلوي المزمن، ESA.EPO

الفشل الكلوي المزمن يؤدي إلى مضاعفة شائعة وهي فقر الدم، حيث أننا نلاحظ أن خطورة فقر الدم تزداد كلما ازدادت خطورة الفشل الكلوي

يوجد أسباب عدة وراء فقر الدم، لكن نجد أن النقص من EPO والحديد هما الأسباب الرئيسية وراء هذا المرض.

الهدف من وراء عملنا هي فهم أهمية EPO في نضوج كريات الحمراء، الذي يفرز بشكل رئيسي من طرف الكلي القيام بتشخيص مبكر وعلاج أفضل.

تشخيص فقر الدم الناتج عن افشل الكلوي المزمن يقوم على التقييم السريري والبيولوجي.

حدث تغيير كبير بعد اكتشاف ASE في علاج فقر الدم الناجم عن الفشل الكلوي المزمن، الذي اعتمد علاجه كثيرا على نقل الدم. حاليا العلاج يعتمد أساسيا على ASE وإعطاء الحديد عن طريق الفم أو في الوريد واختصر علاج بنقل الدم للحالات المستعجلة فقط.



---

# ***Bibliographie***

---



- [1] E. McLean, M. Cogswell, I. Egli, D. Wojdyla, et B. de Benoist, « Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005 », *Public Health Nutr.*, vol. 12, n° 04, p. 444, avr. 2009, doi: 10.1017/S1368980008002401.
- [2] D. Collister, C. Rigatto, et N. Tangri, « Anemia management in chronic kidney disease and dialysis: a narrative review », *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, vol. 26, n° 3, p. 214-218, mai 2017, doi: 10.1097/MNH.0000000000000317.
- [3] C. Chen, « Éducation thérapeutique du patient chronique: application au traitement de l'anémie de l'insuffisant rénal par Érythropoïétine », p. 123.
- [4] H. Fernandez et A. K. Singh, « Management of Anemia in Chronic Kidney Disease », in *Chronic Renal Disease*, Elsevier, 2015, p. 624-633.
- [5] C. M. Chaparro et P. S. Suchdev, « Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, p. nyas.14092, avr. 2019, doi: 10.1111/nyas.14092.
- [6] J. A. M. Chulilla, M. S. R. Colás, et M. G. Martín, « Classification of anemia for gastroenterologists », *World J. Gastroenterol.*, vol. 15, n° 37, p. 4627, 2009, doi: 10.3748/wjg.15.4627.
- [7] F. Musio, « Kidney Disease and Anemia in Elderly Patients », *Clin. Geriatr. Med.*, vol. 35, n° 3, p. 327-337, août 2019, doi: 10.1016/j.cger.2019.03.009.

- [8] A. Rumjon, « Anaemia and chronic kidney disease », *Medicine (Baltimore)*, vol. 47, n° 9, p. 591-595, sept. 2019, doi: 10.1016/j.mpmed.2019.06.015.
- [9] A. Cases *et al.*, « Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología », *Aten. Primaria*, vol. 50, n° 1, p. 60-64, janv. 2018, doi: 10.1016/j.aprim.2017.09.007.
- [10] S. Luo, « Epidemiology research to foster improvement in chronic kidney disease care », p. 41.
- [11] A. C. Webster, E. V. Nagler, R. L. Morton, et P. Masson, « Chronic Kidney Disease », *The Lancet*, vol. 389, n° 10075, p. 1238-1252, mars 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
- [12] R. Noble et M. W. Taal, « Epidemiology and causes of chronic kidney disease », *Medicine (Baltimore)*, vol. 47, n° 9, p. 562-566, sept. 2019, doi: 10.1016/j.mpmed.2019.06.010.
- [13] M. A. Wallace, « Anatomy and Physiology of the Kidney », *AORN J.*, vol. 68, n° 5, p. 799-820, nov. 1998, doi: 10.1016/S0001-2092(06)62377-6.
- [14] thanatofrance, « Uretère – Les voies excrétrices urinaires (ANATOMIE). », *THANATOFRANCE - Ecoles et Préparation au Diplôme National de THANATOPRACTEUR. Enregistrée à la Préfecture des Alpes-Maritimes. Statistiques : 10/10/2020 \* 1 151 722 Pages lues*, nov. 08, 2015. <https://thanatofrance.wordpress.com/2015/11/08/uretere-les-voies-excretrices-urinaires-anatomie/> (consulté le févr. 22, 2021).

- [15] V. Mahadevan, « Anatomy of the kidney and ureter », *Surg. Oxf.*, vol. 37, n° 7, p. 359-364, juill. 2019, doi: 10.1016/j.mpsur.2019.04.005.
- [16] « La\_physiologie\_renale\_Renal\_physiology (2).pdf » .
- [17] D. R. Finco, « Kidney Function », in *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, Elsevier, 1980, p. 337-400.
- [18] A. S. Levey *et al.*, « The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report », *Kidney Int.*, vol. 80, n° 1, p. 17-28, juill. 2011, doi: 10.1038/ki.2010.483.
- [19] B. Dussol, « Méthodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 26, n° 1, p. 6-12, févr. 2011, doi: 10.1016/j.immbio.2010.12.001.
- [20] « Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 5, n° 4, p. 302-305, juill. 2009, doi: 10.1016/j.nephro.2009.02.011.
- [21] D. E. Weiner, « Causes and Consequences of Chronic Kidney Disease: Implications for Managed Health Care », *J. Manag. Care Pharm.*, vol. 13, n° 3 Supp A, p. 1-9, avr. 2007, doi: 10.18553/jmcp.2007.13.s3.1.
- [22] B. Ponte, V. Bourquin, et C. Stoermann-Chopard, « Statines : quelle place dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique? », *Rev. Médicale Suisse*, vol. 5, p. 463-4, 466, mars 2009.

- [23] « GATA Factor-Mediated Gene Regulation in Human Erythropoiesis | Elsevier Enhanced Reader ». <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2589004220302029?token=ED5C9C061DB2F9B0838080133F0EF35EBBC80CE224DF3EE90063A2D6EA6795B62251F1BE819CDB632DF7AF20F63E3305> (consulté le févr. 18, 2021).
- [24] « Dynamic changes in murine erythropoiesis from birth to adulthood: implications for the study of murine models of anemia | Elsevier Enhanced Reader ». <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2473952920320711?token=DDA1E1313DA0C66CEE471CB54A38ACFB1C3BEC8459EB463E9222C4BB96F6DC5E39F393BD84035A6BC11FBF06070BF975> (consulté le févr. 18, 2021).
- [25] J.-A. Ribeil, « Hsp70 est un nouveau régulateur majeur de l'érythropoïèse empêchant le clivage du facteur de transcription GATA-1 par la caspase-3 au cours de la différenciation. », p. 320.
- [26] « Lesson-01.pdf ». Consulté le: janv. 05, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://nios.ac.in/media/documents/dmlt/hbbt/Lesson-01.pdf>.
- [27] W. Jelkmann, « Erythropoietin », in *Frontiers of Hormone Research*, vol. 47, F. Lanfranco et C. J. Strasburger, Éd. S. Karger AG, 2016, p. 115-127.
- [28] A. K. Singh, « Erythropoiesis », in *Textbook of Nephro-Endocrinology*, Elsevier, 2018, p. 207-215.
- [29] J. T. Eggold et E. B. Rankin, « Erythropoiesis, EPO, macrophages, and bone », *Bone*, vol. 119, p. 36-41, févr. 2019, doi: 10.1016/j.bone.2018.03.014.

- [30] E. Moore et R. Bellomo, « Erythropoietin (EPO) in acute kidney injury », *Ann. Intensive Care*, vol. 1, n° 1, p. 3, 2011, doi: 10.1186/2110-5820-1-3.
- [31] N. Erickson et P. J. Quesenberry, « Regulation of erythropoiesis: The Role of Growth Factors », *Med. Clin. North Am.*, vol. 76, n° 3, p. 745-755, mai 1992, doi: 10.1016/S0025-7125(16)30351-0.
- [32] S. K. Moestrup, « New insights into carrier binding and epithelial uptake of the erythropoietic nutrients cobalamin and folate »:, *Curr. Opin. Hematol.*, vol. 13, n° 3, p. 119-123, mai 2006, doi: 10.1097/01.moh.0000219654.65538.5b.
- [33] J. Fandrey et M. Hallek, « Erythropoese: Physiologie, Pathophysiologie und Algorithmus zur Abklärung von Anämien », *Internist*, vol. 56, n° 9, p. 970-977, sept. 2015, doi: 10.1007/s00108-015-3712-1.
- [34] D. Daniela, « PERTINENCE DES TRANSFUSIONS CHEZ LES PATIENTS DIALYSES », p. 12.
- [35] V. Petzer *et al.*, « A fully human anti-BMP6 antibody reduces the need for erythropoietin in rodent models of the anemia of chronic disease », *Blood*, vol. 136, n° 9, p. 1080-1090, août 2020, doi: 10.1182/blood.2019004653.
- [36] J. W. Adamson, « Regulation of red blood cell production », *Am. J. Med.*, vol. 101, n° 2, p. 4S-6S, août 1996, doi: 10.1016/S0002-9343(96)00160-X.

- [37] N. Casadevall, P. Mayeux, et C. Lacombe, « L'érythropoïétine. Physiologie, dosage, pathologie », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 4, n° 4, p. 7-IN2, sept. 1989, doi: 10.1016/S0923-2532(89)80084-5.
- [38] « MS\_1988\_6\_366.pdf ». Consulté le: févr. 20, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/3834/MS\\_1988\\_6\\_366.pdf](https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/3834/MS_1988_6_366.pdf).
- [39] K. A. Lisowska, A. Dębska-Ślizień, E. Bryl, B. Rutkowski, et J. M. Witkowski, « Erythropoietin Receptor Is Expressed on Human Peripheral Blood T and B Lymphocytes and Monocytes and Is Modulated by Recombinant Human Erythropoietin Treatment: EPO-R EXPRESSION IN LYMPHOCYTES », *Artif. Organs*, p. no-no, juin 2010, doi: 10.1111/j.1525-1594.2009.00948.x.
- [40] « Dossier fondateur de Bio-Venture mimétique de l'OEB ». <http://tng.blog37.fc2.com/blog-entry-97.html> (consulté le févr. 22, 2021).
- [41] « ABTLerythropoietinePDF.pdf ». .
- [42] A. Santos-Silva, S. Ribeiro, F. Reis, et L. Belo, « Heparin in chronic kidney disease anemia », in *Vitamins and Hormones*, vol. 110, Elsevier, 2019, p. 243-264.
- [43] M. Gallieni, C. Corsi, et D. Brancaccio, « Hyperparathyroidism and Anemia in Renal Failure », *Am. J. Nephrol.*, vol. 20, n° 2, p. 89-96, 2000, doi: 10.1159/000013563.

- [44] M. D. Maïga, « Traitement de l'anémie chez les patients hémodialysés chroniques, dans le Service de Néphrologie et d'hémodialyse du CHU Point G », p. 118.
- [45] A. Gafter-Gvili, A. Schechter, et B. Rozen-Zvi, « Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease », *Acta Haematol.*, vol. 142, n° 1, p. 44-50, 2019, doi: 10.1159/000496492.
- [46] J. B. Wish, « Anemia in chronic kidney disease », in *Nephrology Secrets*, Elsevier, 2019, p. 130-135.
- [47] S. Fishbane et N. Masani, « Anemia in Chronic Kidney Disease », in *Chronic Kidney Disease, Dialysis, & Transplantation*, Elsevier, 2005, p. 122-135.
- [48] B. Abramovitz et J. S. Berns, « Management of Anemia in Chronic Kidney Disease », in *Chronic Renal Disease*, Elsevier, 2020, p. 991-1000.
- [49] F. Martens, « Appréciation de l'effet de la L-carnitine sur les posologies d'érythropoïétine chez l'hémodialysé chronique », p. 160.
- [50] « Anemia of chronic kidney disease: Protocol of study, management and referral to Nephrology | Elsevier Enhanced Reader ». <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2013251418300191?token=2DBF0249C5C34A21752464358CB282EF1140AABEB06FCC3D854DC4E38828DC39BC7E1DF1A0319464FF82775D7D1AD88D> (consulté le janv. 26, 2021).

- [51] « A rule extraction approach to explore the upper limit of hemoglobin during anemia treatment in patients with predialysis chronic kidney disease | Elsevier Enhanced Reader ». <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2352914819302710?token=BC178A3972E400A85139A4D28FBF457EDECDA12F1A050FFD5AD8F53D8B32B84DA2108E9C81435017ADC6A1024B481C6A> (consulté le févr. 20, 2021).
- [52] N. Mario et P. Pernet, « Les difficultés d'interprétation du bilan martial », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2008, n° 406, p. 67-71, nov. 2008, doi: 10.1016/S1773-035X(08)74527-1.
- [53] R. Benainous *et al.*, « Intérêt du dosage de la teneur en hémoglobine des réticulocytes (Ret-hb) au cours des anémies », *Rev. Médecine Interne*, vol. 40, p. A43-A44, déc. 2019, doi: 10.1016/j.revmed.2019.10.030.
- [54] M. A. V. Willrich, D. L. Murray, et R. A. Kyle, « Laboratory testing for monoclonal gammopathies: Focus on monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma », *Clin. Biochem.*, vol. 51, p. 38-47, janv. 2018, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.05.001.
- [55] « RDP\_2008 Immunoglobuline monoclonale 126.pdf » . .
- [56] J. Bacchetta *et al.*, « Parathormone et maladie rénale chronique », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 3, n° 4, p. 133-138, juill. 2007, doi: 10.1016/j.nephro.2007.04.003.

- [57] M. Tanaka, H. Komaba, et M. Fukagawa, « Emerging Association Between Parathyroid Hormone and Anemia in Hemodialysis Patients: Parathyroid Hormone and Anemia », *Ther. Apher. Dial.*, vol. 22, n° 3, p. 242-245, juin 2018, doi: 10.1111/1744-9987.12685.
- [58] T. Vogel, G. Kaltenbach, B. Geny, et E. Andrès, « Vitamine B9, vitamine B12, homocystéine, et fonctions cognitives », *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie*, vol. 13, n° 76, p. 225-231, août 2013, doi: 10.1016/j.npg.2013.01.005.
- [59] N. Abella-Bourgès, C. Trumel, L. Chabanne, et A. Diquélou, « Myélogramme et biopsie de moelle osseuse », *EMC - Vét.*, vol. 2, n° 2, p. 74-95, juin 2005, doi: 10.1016/j.emcvet.2005.05.001.
- [60] « TP03\_7021\_chen\_carole\_1\_.pdf ». .
- [61] G. Rostoker, A. Hummel, F. Chantrel, et J.-P. Ryckelynck, « Actualités sur la prise en charge de l'anémie et de la carence martiale du dialysé », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 10, n° 4, p. 221-227, juill. 2014, doi: 10.1016/j.nephro.2014.02.005.
- [62] K. Jenkins, « A REVIEW OF THE UPDATED EUROPEAN BEST PRACTICE GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ANAEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE », *EDTNA-ERCA J.*, vol. 31, n° 3, p. 156-159, juill. 2005, doi: 10.1111/j.1755-6686.2005.tb00418.x.

- [63] T. Tanaka et M. Nangaku, « Recent advances and clinical application of erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents », *Exp. Cell Res.*, vol. 318, n° 9, p. 1068-1073, mai 2012, doi: 10.1016/j.yexcr.2012.02.035.
- [64] A. Mikhail, A. Covic, et D. Goldsmith, « Stimulating Erythropoiesis: Future Perspectives », *Kidney Blood Press. Res.*, vol. 31, n° 4, p. 234-246, 2008, doi: 10.1159/000141928.
- [65] I. C. Macdougall et K.-U. Eckardt, « Anemia in Chronic Kidney Disease », in *Comprehensive Clinical Nephrology*, Elsevier, 2010, p. 951-958.
- [66] « Novel Oral Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease | Elsevier Enhanced Reader ». <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1548559519301144?token=BBC19CA3B80E9C864CEC5FD6DEC945AF15BB2C405D958A0E5DEBA5C21111EE3A7755A88980B22775948BC06656249FD7> (consulté le févr. 16, 2021).
- [67] C. M. Wyatt et T. B. Drueke, « Inhibition of HIF prolyl-hydroxylase domain to correct anemia in patients with chronic kidney disease », *Kidney Int.*, vol. 97, n° 4, p. 639-642, avr. 2020, doi: 10.1016/j.kint.2019.12.005.
- [68] I. Beyer, N. Compté, A. Busuioc, S. Cappelle, C. Lanoy, et E. Cytryn, « Anemia and transfusions in geriatric patients: a time for evaluation », *Hematology*, vol. 15, n° 2, p. 116-121, avr. 2010, doi: 10.1179/102453310X12583347010052.

# Serment d'Hippocrate

*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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 109

سنة: 2021

# فقر الدم الناجم عن الفشل الكلوي

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

## من طرف

السيدة مريم المهداوي

المزودة في 25 يوليوز 1995 بالرباط

## لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: فقر الدم؛ الفشل الكلوي المزمن؛ ESA؛ الاريثروبوتين

## أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة سعاد بنكيران

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد عز العرب مسرار

عضو

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد عبد الله دامي

عضو

أستاذ في الكيمياء الحيوية والكيمياء

السيد انس جعايدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي